UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RODOLFO DIAS CHIARI CORREIA

Diferenças estruturais e funcionais no cérebro de idosos deprimidos e não deprimidos com comprometimento cognitivo leve e suas relações com a doença de Alzheimer: um estudo por ressonância magnética

**Ribeirão Preto
2021**

RODOLFO DIAS CHIARI CORREIA

Diferenças estruturais e funcionais no cérebro de idosos deprimidos e não deprimidos com comprometimento cognitivo leve e suas relações com a doença de Alzheimer: um estudo por ressonância magnética

Versão Corrigida

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Neurologia) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ernesto Garrido Salmon

**Ribeirão Preto
2021**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Chiari-Correia, Rodolfo Dias

Diferenças estruturais e funcionais no cérebro de idosos deprimidos e não deprimidos com comprometimento cognitivo leve e suas relações com a doença de Alzheimer: um estudo por ressonância magnética. Ribeirão Preto, 2021.

104 p.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Área de concentração: Neurociências

Orientador: Carlos Ernesto Garrido Salmon.

1. Comprometimento Cognitivo Leve 2. Doença de Alzheimer. 3. Depressão Tardia.
4. Morfometria cerebral 5. IRM ponderadas em difusão 6. Conectividade Funcional

RODOLFO DIAS CHIARI CORREIA

Diferenças estruturais e funcionais no cérebro de idosos deprimidos e não deprimidos com comprometimento cognitivo leve e suas relações com a doença de Alzheimer: um estudo por ressonância magnética

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Neurologia) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____
Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____
Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____
Prof.(a) Dr.(a)	_____
Instituição	_____
Julgamento	_____

DEDICATÓRIA

Às minhas derrotas, a todas elas. Foram e continuam sendo minhas melhores professoras

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, José Paulo e Maria Aparecida (Cidinha), que dedicaram suas vidas para que eu tivesse todas as ferramentas para realizar meus sonhos. Gostaria que soubessem que o meu maior sonho sempre foi dar orgulho para vocês.

À minha esposa Natália. Você foi a coisa mais importante que aconteceu na minha vida. Você sempre foi quem mais acreditou em mim e na minha capacidade, e assim, me faz acreditar que tudo é possível e alcançável. Muito Obrigado. Eu amo você!

Aos meus irmãos. Existe uma frase atribuída ao Sr. Isaac Newton que diz “Se eu enxerguei longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes”. Humberto e Henrique, vocês são meus gigantes. Theus e Helô, muito obrigado pela parceria e pela lealdade, sou muito grato por todos os momentos que dividimos.

Às minhas tias e tios. Ao meu Sogro e minha Sogra e às minhas cunhadas e cunhado. Obrigado pelo carinho e por todo apoio. Vocês são muito especiais para mim!!

Aos meus amigos de Serrana que são verdadeiros irmãos e companheiros de vida.

À equipe do SIIM. Flávio, Saulo, Hugo, Adilson, Janaina e todos os outros profissionais que fazem o já fizeram parte da equipe. Graças a vocês conseguimos transformar problemas, frustrações, injustiças em alegrias e em ótimos momentos.

À equipe do laboratório de processamento de imagens (LAPIR). Rodrigo, Júlio, Jaqueline, Lucas e todos os pós-graduandos que passaram por lá e me ajudaram a evoluir como profissional e pesquisador.

Ao Prof. Antônio Carlos dos Santos pela oportunidade de ingressar na área de pesquisa que sempre foi um sonho para mim. Muito obrigado por todo tempo e energia que você gastou comigo nesse período.

Ao Prof. Vitor Tumas e sua equipe por toda ajuda e apoio na idealização e desenvolvimento do trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Carlos Ernesto Garrido Salmon, por todos os ensinamentos, conselhos e orientações. Obrigado também por toda sua paciência, compreensão e, principalmente, por toda a força que você me deu durante o doutorado. Você é um espelho de profissional e pesquisador para mim, espero poder continuar trabalhando e aprendendo com você.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

**No desconhecido, no oculto, no mistério.
É lá onde a natureza guarda seus tesouros.
É lá onde as verdades que eu busco habitam.**

RESUMO

CHIARI-CORREIA, R. D. **Diferenças estruturais e funcionais no cérebro de idosos deprimidos e não deprimidos com comprometimento cognitivo leve e suas relações com a doença de Alzheimer: um estudo por ressonância magnética.** 2021. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

A doença de Alzheimer (DA) e a depressão tardia (DT) têm uma relação complexa e indeterminada. Nos estágios pré-demência, os pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) apresentam sintomas relacionados à depressão com relativa frequência, e essa combinação aumenta a chance de progressão para DA. Trabalhos anteriores levantaram a possibilidade de que DT poderia ser um fator de risco para a DA ou o CCL deprimido (CCLD) poderia ser até mesmo um estágio prodromático da DA. Neste trabalho, nosso objetivo foi usar a ressonância magnética para explorar as diferenças funcionais e estruturais no cérebro de pacientes com CCL com e sem depressão. Sessenta e cinco indivíduos foram divididos em quatro grupos: Cognitivamente Normal (CN), Comprometimento Cognitivo Leve Não Deprimido (CCLnD), CCLD e DA. Espessura cortical, volumes cerebrais e integridade da substância branca foram comparados entre os grupos a partir de dados estruturais de ressonância magnética. Também usamos dados de imagens de ressonância magnética funcional para avaliar as mudanças na conectividade funcional. Na comparação principal considerando os grupos CCLnD e CCLD em relação ao grupo CN: 1- Os pacientes com CCLD mostraram atrofia mais pronunciada nas estruturas do lobo temporal medial (hipocampo, amígdala e córtex entorrinal), e CCLnD apresentou maior perda geral de volume cortical. 2- O grupo CCLD apresentou assimetria significativa com maior dano estrutural no hemisfério direito. 3- O giro lingual e outras regiões mediais posteriores permaneceram estruturalmente preservado no grupo CCLD, porém, o giro lingual apresentou maior conectividade funcional com o hipocampo do que outros grupos, inclusive o grupo CN. Nossos resultados sugerem que o grupo CCLD mostra mudanças específicas no cérebro que não correspondem totalmente ao esperado para um estágio avançado de MCI nem um pródrômo de AD, mas um subtipo de CCL que pode ser diferenciado usando neuroimagem.

Palavras-chave: 1. Comprometimento Cognitivo Leve 2. Doença de Alzheimer. 3. Depressão Tardia. 4. Espessura Cortical 5. IRM ponderadas em difusão 6. Conectividade Funcional

ABSTRACT

CHIARI-CORREIA, R. D. **Structural and functional differences in the brain of elderly with depressed MCI and non-depressed MCI and its relationship to Alzheimer's disease: a study by magnetic resonance.** 2021. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Alzheimer's disease (AD) and Late-life depression (LLD) have a complex and undetermined relationship. In pre-dementia stages, patients with mild cognitive impairment have depression-related symptoms with relative frequency, and this combination increases the chance of progression to AD. Previous work raised the possibility that LLD could be a risk factor for AD or depressed-MCI (DMCI) could even be a prodromal stage of AD. In this work, we aimed to use magnetic resonance imaging (MRI) to explore functional and structural differences in the brain of patients with MCI with and without depression. Sixty-five subjects were divided in four groups: Cognitively Normal (CN), Non-Depressed Mild Cognitive Impairment (nDMCI), Depressed-MCI, and AD. Cortical thickness, brain volumes and white matter integrity were compared among the groups from structural MRI data. We also used functional MRI data to assess changes in functional connectivity. In the main comparison considering nDMCI and DMCI groups related to CN: 1- DMCI patients showed more pronounced atrophy in medial temporal lobe structures (hippocampus, amygdala, and entorhinal cortex), and nDMCI showed more overall loss of cortical volume. 2- DMCI showed significant asymmetry with higher structural damage right hemisphere. 3- Lingual gyrus, and other medial posterior areas, remained structurally preserved in the DMCI group, however, the lingual gyrus showed higher functional connectivity with the hippocampus than other groups, including CN. Our findings suggest that DMCI shows specific changes in the brain that don't fully match the expected for an advanced stage of MCI neither a prodrome of AD, but an MCI subtype that can be differentiated using neuroimaging.

Keywords: 1. Mild Cognitive Impairment 2. Alzheimer's Disease. 3. Late-life -Depression. 4. Cortical Thickness 5. Diffusion-weighted MRI 6. Functional Connectivity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Interações entre neurônios e células da glia..	27
Figura 2 - Divisões anatômicas do cérebro humano.	28
Figura 3 – Regiões que compõem o lobo temporal medial.....	29
Figura 4 – Distribuição espacial das redes funcionais mais frequentemente estudadas no contexto da Doença de Alzheimer e da Depressão Tardia usando contraste BOLD.	31
Figura 5 – Biomarcadores para DA de acordo com a evolução da doença.	33
Figura 6 – Modelo de progresso das placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer proposto por H. Braak e E. Braak.	34
Figura 7 – Representação da difusão intravoxel no modelo de <i>DTI</i>	39
Figura 8 – Exemplos de conectividade funcional entre regiões do cérebro a partir de suas séries temporais adquiridas num experimento de fMRI (contraste BOLD) em estado de repouso.	42
Figura 9 – Segmentações do FreeSurfer.	50
Figura 10 – Exemplo de reconstrução de 10 tratos de substância branca usando a ferramenta TRACULA.....	52
Figura 11 - Gráfico de barras contendo os valores médios dos volumes cerebrais normalizados dos hipocampus e das amígdalas expressos como uma porcentagem do volume intracraniano para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA.....	57
Figura 12 - Gráfico de barras contendo os valores médios dos volumes cerebrais normalizados do istmo do giro do cíngulo e do giro lingual expressos como porcentagem do volume intracraniano para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA	57
Figura 13 – Gráfico de barras contendo os valores médios dos volumes cerebrais normalizados de 5 sub-regiões de corpo caloso expressos como uma porcentagem do volume intracraniano para grupos CN, CCLnD, CCLD e DA.	58
Figura 14 – Associação entre o volume do giro lingual direito e a escala de depressão geriátrica (EDG).	59
Figura 15 – Áreas com diminuição significativa ($p < 0,01$) de volume nos grupos de pacientes em comparação com o grupo CN usando uma análise baseada em vértices da superfície cortical.	60
Figura 16 – Resultados da comparação entre os grupos CCLnD e CCLD na análise exploratória das diferenças de volume.	61
Figura 17 – Gráficos de barras contendo os valores médios de espessura cortical do córtex entorrinal e giro lingual para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA..	62

Figura 18 - Áreas com diminuição significativa ($p < 0,01$) da espessura cortical nos grupos de pacientes em comparação com o grupo CN usando uma análise baseada em vértices da superfície cortical.....	63
Figura 19 – Resultados da análise DTI-TBSS evidenciando áreas com diminuição significativa ($p < 0,01$) de FA (linha superior) e aumento de MD (linha inferior) nos tratos de substância branca dos grupos CCLnD, CCL e DA em comparação com CN..	64
Figura 20 - Análise DTI-TBSS de comparação entre indivíduos dos grupos CCLnD e CCLD avaliando a difusibilidade axial (AxD) usando como limiar de significância $p < 0,05$	65
Figura 21 – Regiões com correlação significativa entre os valores da escala de depressão geriátrica e os valores da difusibilidade axial usando o TBSS..	66
Figura 22 – Gráficos de barras contendo os valores médios de anisotropia fracionada (FA) e difusividade radial (RD) dos fascículos uncínados para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA.	67
Figura 23 – Gráficos de barras contendo os valores médios de difusividade radial (AxD) no fascículo occipito-frontal inferior e difusividade média (MD) dos feixes do cíngulo para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA.....	67
Figura 24 – Matriz com elementos que representam conexões entre pares de regiões com conectividade funcional (CF) significativamente diferentes (p -FDR $< 0,05$) na comparação dos diferentes grupos..	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais dados demográficos e clínicos dos quatro grupos estudados .	55
Tabela 2 - Valores médios de volume percentual de regiões cerebrais com diferenças volumétricas entre os grupos (CN, CCLnD, CCLD e DA) detectadas num teste ANOVA.	58
Tabela 3 – Valores médios (DP) de espessura cortical dos 4 grupos aqui avaliados nas regiões cerebrais com reduções significativas (*p <0,05) na espessura cortical entre o grupo DA e os restantes grupos avaliados.	62
Tabela 4 – Valores médios (DP) nos escalares de difusão (FA, MD, RD, AxD) em tratos com diferenças entre os grupos CN, CCLnD, CCLD, DA.	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACG	Cíngulo Anterior
AMYG	Amígdala
ANG	Giro Angular
ATR	Radiação Talâmica Anterior
AxD	Difusibilidade Axial
BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependent
CAB	Feixe Angular do Cíngulo
CCG	Giro Cingulado
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCLD	Comprometimento Cognitivo Leve Deprimido
CCLnD	Comprometimento Cognitivo Leve não Deprimido
CDR	Clinical Dementia Rating
CEN	Control Executive Network
CF	Conectividade Funcional
CN	Cognitivamente Normal
CST	Trato Cortico-espinhal
DA	Doença de Alzheimer
DMN	Default Mode Network
DT	Depressão Tardia
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EDG	Escala de Depressão Geriátrica
FA	Anisotropia Fracionada
FMa	Fórceps Maior
FMi	Fórceps Menor
HIP	Hipocampo
IFOF	Fascículo Fronto-Occipital Inferior
ILF	Fascículo Longitudinal Inferior
INS	Ínsula
IRM	Imagens por Ressonância Magnética
LING	Giro Lingual
LTM	Lobo Temporal Medial
MD	Difusibilidade Média
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MFG	Giro Frontal Médio
MTA	Medial Temporal Atrophy
NAPNA	Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociências Aplicadas
PCG	Cíngulo Posterior
PCUN	Precuneus
PHG	Giro Parahipocampal
RD	Difusibilidade Radial
REC	Rectus
SB	Substância Branca
SLFP	Fascículo Longitudinal Superior - Parietal
SLFT	Fascículo Longitudinal Superior - Temporal
SMG	Giro Supramarginal
SN	Salience Network
THA	Tálamo
TPO	Polo Temporal
UNC	Fascículo Uncinado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
1.1 O CÉREBRO HUMANO	26
1.1.1 Lobo Temporal Medial	28
1.1.2 Substância Branca	29
1.1.3 Redes Funcionais	30
1.2 A DOENÇA DE ALZHEIMER	32
1.2.1 Comprometimento Cognitivo Leve	35
1.3 DEPRESSÃO TARDIA	36
1.4 ESTUDOS DO CÉREBRO POR IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	37
1.4.1 Análise de Substância Branca por IRM	38
1.4.2 Conectividade Funcional em Estado de Repouso	40
1.4.3 Achados frequentes de IRM na doença de Alzheimer	42
1.4.4 Achados de IRM na Depressão Tardia.....	44
1.5 HIPÓTESE E OBJETIVOS.....	45
2 METODOLOGIA	47
2.1 CASUÍSTICA E DESENHO DO ESTUDO	47
2.2 IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....	48
2.3 ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO CÉREBRO	49
2.4 ANÁLISE DA SUBSTÂNCIA BRANCA	50
2.5 ANÁLISE DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL.....	52
2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
3 RESULTADOS.....	55
3.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS.....	55
3.2 ANÁLISE MORFOMÉTRICA	56
3.2.1 Volume	56
3.2.2 Espessura Cortical	61
3.3 AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DA SUBSTÂNCIA BRANCA	63
3.3.1 Análise baseada em Voxel (TBSS)	63
3.3.2 Tractografia	66
3.4 ANÁLISE DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL (CF)	68
4 DISCUSSÃO	71
5 CONCLUSÃO	77
6 TRABALHOS SUBMETIDOS OU PUBLICADOS	79
REFERÊNCIAS	83
APÊNDICE A	102
APÊNDICE B	104

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) pode ser considerada um dos maiores desafios da neurologia moderna. Ela foi descrita pela primeira vez em 1906, pelo psiquiatra Alois Alzheimer, e mesmo após mais de um século, ainda não conseguimos elucidar completamente suas causas, nem estabelecer um protocolo preventivo ou tratamento que amenize de forma definitiva os seus sintomas. Em 2015, aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo estavam vivendo com algum tipo de demência, e por volta de 60% desses casos são da doença de Alzheimer ¹.

Existem atualmente diversas frentes de estudo sobre possíveis fatores de risco e de causas da DA. A complexa e indeterminada relação entre DA e depressão tardia (DT) é um exemplo de um problema em aberto no estudo da DA e com grande impacto na prática clínica. A depressão tardia é uma forma de depressão maior que ocorre em indivíduos com mais de 60 anos e possui alta prevalência, entre 20% e 50%, em idosos com comprometimento cognitivo^{2,3}. E da mesma forma, o declínio cognitivo é uma comorbidade típica em idosos com depressão tardia³.

Alguns autores consideram a DT um fator de risco para DA⁴⁻⁷, porém outros hipotetizam que idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL) e sintomas depressivos são um pródromo da DA, e que existe um continuum clínico entre as duas condições⁸⁻¹³. Um consenso na literatura é que os idosos com DT e CCL concomitantemente (CCLD) têm maior probabilidade de se converterem para DA¹⁴⁻¹⁶. Assim, a relação entre DA e DT parece ser mais importante do que apenas o acaso.

Diagnosticar adequadamente os idosos com transtorno depressivo e comprometimento cognitivo concomitantes não é uma tarefa simples. À primeira vista, é muito difícil dizer o que está causando os sintomas, principalmente quando os sintomas ainda são leves, ou seja, se a depressão está causando o declínio cognitivo ou se declínio cognitivo está causando os sintomas depressivos. Neste estágio, a correta discriminação entre os quadros é clinicamente desafiadora, entretanto de extrema importância para que tratamento mais adequado seja administrado precocemente.

Dentre os métodos com mais potencial de auxiliar no diagnóstico diferencial entre as duas doenças estão as técnicas de imageamento. As imagens por ressonância magnética (IRM) destacam-se, dentre as neuroimagens, pela sua grande flexibilidade, permitindo gerar imagens com diversos mecanismos de contrastes focados em diversas estruturas ou funções cerebrais como, por exemplo, na substância branca, na morfologia do cérebro, no fluxo sanguíneo ou na integridade dos tecidos, entre

outros. A partir dessas imagens podemos ainda, com o auxílio de ferramentas computacionais, analisar parâmetros indiretos como a conectividade estrutural e funcional que refletem sob aspectos mais complexos da estrutura ou do funcionamento do cérebro.

Nas secções a seguir deste capítulo, faremos uma breve introdução sobre o cérebro humano, apresentando alguns conceitos básicos associados à composição e organização celular, divisões anatômicas, organização da substância branca e redes funcionais que serão essenciais para a compreensão do restante do trabalho. Em seguida, vamos explorar em mais detalhes a doença de Alzheimer e a Depressão Tardia considerando os sintomas, etiologia, diagnóstico e progressão de cada doença. Por último, vamos apresentar algumas técnicas de RM para o estudo do cérebro e os principais achados de neuroimagens encontrados em indivíduos com DA e/ou DT.

1.1 O cérebro humano

O cérebro humano é provavelmente o objeto mais fascinante e complexo conhecido. Este pequeno objeto, com tamanho médio de apenas 1300 cm³ e aproximadamente 1,5 kg ¹⁷, é capaz de processar e interpretar imensas quantidades de informações. Basicamente dois tipos de células nervosas são responsáveis pelo funcionamento do cérebro, o neurônio e as células da glia. Em uma das estimativas mais recentes, o cérebro humano possui cerca de 86 bilhões de neurônios e o equivalente em células da glia ¹⁸.

Existem três tipos principais de células gliais no sistema nervoso central dos adultos: astrócitos, oligodendrócitos e microglial. Uma das funções mais conhecidas dessas células é a de manutenção do meio extracelular mantendo um ambiente químico apropriado para sinalização neuronal¹⁹. Os neurônios são células especializadas em comunicação intercelular, essa característica fica notável diante de sua acentuada ramificação. Cada neurônio se conecta aos seus vizinhos, sendo que alguns neurônios podem ter mais de 100 mil conexões. No total, estima-se que o cérebro humano possui mais de 100 trilhões de conexões entre neurônios ²⁰. Essas conexões raramente são diretas ou físicas, desta forma, a transmissão de informação entre neurônios normalmente ocorre eletroquimicamente por meio de moléculas neurotransmissoras num processo conhecido como sinapse química ¹⁹.

Os neurônios são formados por três partes: os dendritos, o corpo celular e o axônio. Apesar de sua composição ser quase sempre a mesma, a morfologia pode mudar consideravelmente entre os tipos de neurônios. Os dendritos são responsáveis

pela recepção dos estímulos vindos dos outros neurônios e podem ter diferentes tipos de ramificação dependendo de seu local e função. O corpo celular contém o núcleo da célula, sendo o local da síntese de praticamente todas as proteínas e membranas neuronais. O axônio, por outro lado, é especializado em transmitir o sinal elétrico integrado num determinado neurônio para outra célula nervosa finalizando numa fenda sináptica no caso das conexões não diretas, Figura 1. O tamanho de um axônio pode variar entre poucos milímetros até vários centímetros, alguns axônios de projeção podem ultrapassar 1 metro de comprimento. No cérebro, os neurônios possuem axônios relativamente curtos e se conectam principalmente com outros neurônios formando circuitos locais ¹⁹. A interação desses circuitos é responsável por nossas funções cognitivas, sensitivas e motoras, demandando que os impulsos elétricos sejam transmitidos rapidamente entre os neurônios. Para que isso seja possível, o axônio é revestido por uma estrutura conhecida como bainha de mielina, que é composta basicamente por múltiplas camadas de membrana glial, Figura 1. A mielina é responsável por aumentar a resistência elétrica transversal do neurônio e, assim, a velocidade de transmissão, evitando que o impulso elétrico propagado perca intensidade²¹.

Figura 1 – Interações entre neurônios e células da glia. Os Oligodendrócitos constroem a bainha de mielina envolta do neurônio que ajudam aumentar a velocidade de transmissão do impulso. Os astrócitos se ligam aos vasos sanguíneos capturando as moléculas necessárias para o funcionamento neuronal, além disso, ele age como barreira física auxiliando as sinapses. A microglia é responsável por monitorar o neurônio contra infecções ou outros tipos de dano neuronal. Fonte: Adaptado de ²².

A distribuição dos componentes neuronais no cérebro possibilitam uma classificação mais geral em dois tipos de tecidos neuronais (Figura 2): a substância

cinzenta, composta pela maior parte dos corpos celulares dos neurônios presentes no cérebro; e a substância branca, que é constituída por grandes quantidades de axônios mielinizados e que conectam regiões do córtex ²³.

O córtex cerebral, camada mais externa do cérebro composto de substância cinzenta, é usualmente dividido para facilitar a orientação e para melhor apresentar suas especificidades. Essa divisão pode ser feita com base em sua anatomia, função ou outro atributo como, por exemplo, densidade neuronal. Uma das maneiras anatómicas mais comuns de dividir o cérebro é parcelando em lobos: lobo frontal, parietal, temporal e occipital (Figura 2).

Figura 2 - Divisões anatômicas do cérebro humano. a) Divisão do córtex em lobos: Lobo frontal se posiciona na parte da frente do córtex sendo separado do lobo parietal pelo sulco central e do lobo temporal pela fissura lateral. O lobo parietal fica logo atrás do sulco central e acima do lobo temporal. O lobo temporal fica na parte lateral do córtex logo abaixo da fissura lateral. O lobo occipital se localiza na parte traseira do córtex e faz fronteira com o lobo temporal e parietal. b) Representação dos tipos de tecidos no cérebro humano: Substância cinzenta, localizada principalmente na região mais periférica do cérebro e a substância branca localizada nas regiões centrais. Fonte: Adaptado de ²⁴ e ²³

1.1.1 Lobo Temporal Medial

Em relação ao presente estudo, uma das principais regiões de interesse no cérebro é o lobo temporal medial (LTM), composto pelo hipocampo, amígdala, córtex parahipocampal, córtex entorrinal e córtex perirrinal (Figura 3). Ele é conhecido por ser crucial para a codificação, consolidação e a recuperação das memórias episódica e espacial^{25,26}. Na doença de Alzheimer, o LTM é reportado na literatura como uma das primeiras regiões do cérebro a apresentar placas de beta-amiloide, emaranhados da proteína Tau e atrofia²⁷, tornando-a assim uma região com alta sensibilidade para o diagnóstico precoce da DA. Na radiologia, algumas escalas baseadas em indicadores visuais qualitativos são frequentemente utilizadas no auxílio ao diagnóstico da DA, em especial na região do LTM é amplamente usada a MTA (do inglês, *Medial*

Temporal Atrophy). Os valores desta escala variam de 0 a 4, onde o valor 0 representa ausência de atrofia e o valor 4 indica perda volumétrica severa no LTM.

Figura 3 – Regiões que compõem o lobo temporal medial: Em verde o hipocampo, em roxo a amígdala, em cinza o córtex parahipocampal, em amarelo o córtex perirrinal e em rosa o córtex entorrinal. Fonte: ¹⁹ e ²⁵.

1.1.2 Substância Branca

Durante o desenvolvimento normal do cérebro, os axônios se organizam e se agrupam em feixes axonais chamados de tratos e fascículos. Estas estruturas de substância branca conectam regiões corticais e sub-corticais específicas do cérebro²⁸. Os grandes tratos, ou tratos de longo alcance, são classificados em 3 grupos: fibras de projeção, fibras associativas e fibras comensurais. As fibras de projeção são as mais longas e conectam regiões corticais com o tronco encefálico, medula espinhal e cerebelo. As fibras de associativas conectam regiões corticais dentro do mesmo hemisfério e as fibras comensurais conectam regiões dos dois hemisférios. A seguir comentamos alguns dos tratos e fascículos mais reportados em estudos de doenças neurodegenerativas usando técnicas de imagem:

- **Fascículo Arqueado:** Conecta regiões frontais e temporais que incluem as áreas de Wernicke e de Broca. Ele é conhecido por estar relacionado com funções de linguagem^{29,30}.

- **Fascículo Longitudinal Superior:** Conecta regiões dos lobos frontal, temporal e parietal. É comumente dividido em 3 partes (Dorsal, Médio e Ventral) sendo a 4 parte o fascículo arqueado. Além da linguagem, funções executivas como a orientação espacial estão relacionadas com esse trato^{31,32}.
- **Fascículo Longitudinal Inferior:** Conecta regiões do lobo temporal e occipital dentro do mesmo hemisfério. Dano estrutural nesse trato está relacionado a problemas de memória visual e alucinações^{33–36}.
- **Fascículo Fronto-Occipital Inferior:** Conecta ipsilateralmente regiões dos lobos frontal e occipital passando pelo parietal posterior e lobo temporal. Integra os córtex pré-frontal com os córtex visual e auditivo^{37–39}.
- **Fascículo Uncinado:** Conecta regiões do lobo temporal anterior com a parte orbital do lobo frontal. Este fascículo está relacionado com a memória declarativa, controle emocional e outras funções cognitivas^{37,38,40}.
- **Trato Corticoespinal:** Conecta o córtex motor ao pedúnculo cerebral, cerebelo e medula espinhal passando pela capsula interna. Este trato é responsável por conectar áreas do controle motor^{41–43}.
- **Cíngulo:** Trato que conecta o giro do cíngulo ao lobo temporal medial. Ele está relacionado com funções como acesso a memória, emoções e controle executivo^{44–47}.
- **Fornix:** Trato que conecta o hipocampo com área septal e hipotálamo. Dano nesse trato prejudica a formação de novas memórias o que pode causar amnesia anterógrada^{45,48,49}.
- **Corpo caloso:** Possui o maior número de fibras entre os tratos e conecta regiões correspondentes entre os dois hemisférios em todos os lobos cerebrais. Sistema sensorio-motor, auditivo e funções executivas são afetados por lesões nessas fibras^{50–52}.

1.1.3 Redes Funcionais

Na subseção anterior mostramos como as diferentes áreas do cérebro se conectam fisicamente por meio de feixes axonais de substância branca. Da mesma forma, quando diferentes áreas do cérebro são recrutadas para a realização de uma determinada função ou conjunto de funções, mesmo não estando próximas ou diretamente conectadas, podemos dizer que essas regiões estão funcionalmente conectadas formando uma rede funcional. Há mais de 20 anos, essas redes têm sido identificadas usando imagens dinâmicas de RM sem necessidade do indivíduo

realizar uma tarefa específica, isto é, numa condição de repouso⁵³. Algumas redes funcionais são frequentemente estudadas no contexto da DA e da DT, a seguir comentamos brevemente e ilustramos espacialmente (Figura 4) as três principais:

Figura 4 – Distribuição espacial das redes funcionais mais frequentemente estudadas no contexto da Doença de Alzheimer e da Depressão Tardia usando contraste BOLD. Adaptado de ⁵⁴

- **Rede de modo padrão** ou *DMN* (do inglês, *Default Mode Network*): O cíngulo posterior/precuneus, o córtex pré-frontal medial, e o giro angular são importantes nós na *DMN*. Esta rede está ativa durante períodos introspecção, processamento autorreferencial, recuperação de memória autobiográfica ou imaginação do futuro. A *DMN* tem sua atividade reduzida durante o desempenho de tarefas cognitivas^{55–57}.
- **Rede de Saliência** ou *SN* (do inglês, *Salience network*): Os principais nós da *SN* são a ínsula anterior, córtex pré-frontal ventrolateral e córtex cingulado anterior, que por sua vez têm conexões robustas com várias áreas límbicas e estruturas subcorticais, incluindo a amígdala, estriado ventral/núcleo accumbens e hipotálamo. A rede de saliência contribui para várias funções complexas, incluindo comunicação, comportamento social e consciência por meio da integração sensorial, emocional e de informação cognitiva^{58–60}.
- **Rede de controle executivo** ou *CEN* (do inglês, *Control Executive Network*): Na *CEN* o córtex parietal posterior e o córtex pré-frontal dorsolateral

são os nós mais ativos. Essa rede é fundamental para a memória de trabalho, para a resolução de problemas, e para a tomada de decisões⁶¹⁻⁶⁴.

Nesta seção temos apresentado muito brevemente o cérebro humano e algumas das suas principais características para a compreensão básica do presente trabalho. É importante ressaltar que apesar da grande quantidade de conhecimento acumulado durante os anos ainda temos muito a aprender sobre o funcionamento do cérebro, ou sobre a maioria de suas doenças, seja de ordem fisiológica ou mental.

1.2 A doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença degenerativa do cérebro humano sendo a principal causa de demência no mundo^{1,65}. No Brasil mais de um milhão e meio de pessoas vivem com algum tipo de demência, sendo aproximadamente 55% com a doença de Alzheimer^{1,66}. O declínio cognitivo acelerado é a característica mais marcante em pacientes com esta doença e um conjunto de sintomas estão envolvidos nesse quadro ⁶⁵ como, por exemplo:

- **Perda de memória recente:** Pacientes com DA comumente perguntam por uma informação diversas vezes, esquecem datas importantes como o natal ou o próprio aniversário, ou até a utilidade de objetos de uso diário.
- **Dificuldades com tarefas diárias:** Pacientes com DA podem apresentar dificuldades em realizar tarefas tidas como corriqueiras anteriormente como dirigir, cozinhar ou lidar com dinheiro.
- **Confusão em relação ao tempo e espaço:** É comum indivíduos com Alzheimer não conseguirem voltar para casa após ir sozinhos a lugares familiares como, por exemplo, a padaria ou mercado da esquina. Além disso, muitas vezes eles não percebem a passagem do tempo ficando sem entender como as coisas chegaram aquele ponto.
- **Mudanças de humor e personalidade:** Alterações de humor são muito comuns em pacientes com DA. O início da doença é muitas vezes acompanhado com depressão e/ou irritabilidade.

A etiologia da doença de Alzheimer ainda não é completamente conhecida, entretanto, alguns fatores de risco para a doença já têm sido identificados na literatura^{2,67-70}. A idade é o principal deles, a grande maioria das pessoas com DA possuem 60 anos ou mais¹. Outro fator são as características genéticas, alguns genes podem aumentar as chances de um sujeito desenvolver DA como, por exemplo, o gene APOE, mais especificamente a forma APOE-e4 ⁷¹. Doenças cardiovasculares,

obesidade e traumatismos cranianos também são fatores de riscos conhecidos da DA⁶⁵. Uma das hipóteses mais estudadas e reconhecidamente aceita para a etiologia da DA é a da cascata amiloide^{72–75}, que corresponde a um conjunto de eventos que começa com um acúmulo progressivo do peptídeo beta-amiloide na região onde ocorre as sinapses. A evolução desse processo promove a disfunção sináptica, inflamação e morte neuronal⁷⁶. A proteína Tau, associada à estabilidade dos microtúbulos celulares, é liberada durante degeneração neuronal criando emaranhados neurofibrilares que, assim como as placas de beta-amiloide, são um dos principais biomarcadores da DA⁶⁵.

No trabalho de Jack et al⁷⁷, os autores propuseram um modelo para estabelecer uma ordem temporal do aparecimento e evolução dos sinais de biomarcadores relacionados ao estágio clínico da DA (Figura 5).

Figura 5 – Biomarcadores para DA de acordo com a evolução da doença. Beta-amiloide é identificado pela análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) ou de imagens de Positron Emission Tomography (PET) amiloide. A proteína Tau é identificada pelo LCR ou fluorodeoxyglucose-PET. A estrutura cerebral é medida por IRM. As linhas descontinuas verticais indicam mudança no estágio clínico da doença. CCL: Comprometimento Cognitivo Leve. Adaptado de⁷⁷.

Neste modelo, os biomarcadores de beta-amiloide saem primeiro do padrão de normalidade, enquanto o indivíduo ainda não apresenta sinais de declínio cognitivo^{78,79}. Este evento primário é baseado em estudos que indicam que entre 20-40% dos idosos cognitivamente normais possuem evidências de deposição de placa de beta-amiloide^{80–82}. Alguns desses indivíduos progredirão de imediato no processo de neurodegeneração, outros poderão ficar inicialmente estáveis cognitivamente, o que implica que uma carga de beta-amiloide substancial pode se acumular sem efeito

imediatamente na estrutura cerebral ou cognição⁷⁷. A anormalidade nos biomarcadores para a proteína Tau está associada com a disfunção e degeneração neuronal, além do aparecimento dos primeiros sintomas clínicos e é sucedido por sinais de atrofia em exames de IRM^{77,83}. Por último, o comprometimento da estrutura cerebral evidenciado na IRM está fortemente relacionado com a progressão do declínio cognitivo e funcional^{84,85}.

Placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares aparentemente progridem no cérebro seguindo um padrão espacial específico sendo o lobo temporal medial uma das primeiras regiões a apresentar sinais de ambos os biomarcadores (Figura 6).

Figura 6 – Modelo de progresso das placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer proposto por H. Braak e E. Braak²⁷. O espalhamento das alterações neuríticas no neocórtex começa a partir do lobo temporal medial, sistema límbico e hipocampo. Áreas como o córtex sensorio-motor primário e regiões do lobo occipital são mais resistentes a estas alterações. Fonte: Adaptado de ⁸⁶.

Algumas regiões mais específicas são mais vulneráveis ou mais resistentes à progressão da DA. Por exemplo, o locus coeruleus, pequena região localizada no tronco encefálico, foi identificado com uma das primeiras regiões a apresentar sinais relacionados à doença ⁸⁷, por outro lado, o córtex motor e visual primários são considerados resistentes, sendo uma das últimas regiões a serem afetadas ⁸⁶.

Como vimos acima, importantes conhecimentos foram apresentados durante os anos, tanto sobre a etiologia quanto sobre a progressão da DA. Entretanto, é importante ressaltar que ambas as temáticas ainda são problemas em aberto e que

novos achados ainda são necessários. Nesta seção procuramos apresentar um panorama geral sobre os principais sintomas e o principal modelo de progressão da doença de Alzheimer pela sua relevância neste trabalho. Nesta progressão, o principal estágio bem identificado antes do estabelecimento da DA é o comprometimento cognitivo leve, estágio que será descrito brevemente a seguir.

1.2.1 Comprometimento Cognitivo Leve

Mesmo existindo notáveis diferenças entre o envelhecimento saudável e a doença de Alzheimer, identificar a doença de forma precoce não é uma tarefa trivial, isso ocorre principalmente pelo fato de existir um estágio intermediário à DA, e a outras demências, conhecido como comprometimento cognitivo leve. Neste estágio, o paciente possui um declínio cognitivo acentuado o suficiente para se diferenciar de um indivíduo normal, porém leve o suficiente para ainda não ser caracterizado como uma forma específica de demência.

Para diagnosticar o CCL alguns critérios são atualmente utilizados ⁸⁸ como, por exemplo, declínio cognitivo persistente, ou seja, é preciso descartar que o déficit cognitivo faça parte de um evento pontual. É necessário também que exista evidência de baixo desempenho em um ou mais domínios cognitivos como, por exemplo, memória, atenção, linguagem ou funções executivas, quanto maior o número de domínios mais acertado é o diagnóstico. O indivíduo precisa ser ainda independente para as tarefas do dia a dia, mesmo que demonstre insegurança ou lentidão para realizar essas tarefas. Por último, o grau do comprometimento precisa ser suficientemente leve e não pode ser evidentemente progressivo.

Segundo o estudo de Roberts et al. ⁸⁹ de 15 a 20 por cento das pessoas acima de 65 anos possuem comprometimento cognitivo leve e de acordo com Ward et al. ⁹⁰ aproximadamente uma a cada três pessoas com CCL irão progredir para DA.

Para facilitar o diagnóstico diferencial entre CCL e DA, algumas escalas foram desenvolvidas, sendo a *Clinical Dementia Rating* ou CDR uma das mais utilizadas⁹¹. A CDR é elaborada a partir de um questionário aplicado em pacientes e familiares e tem como objetivo analisar seis domínios cognitivos: memória, orientação espacial e temporal, resolução de problemas, cuidado pessoal, interação social, atividades domésticas e hobbies⁹². O resultado é expresso em um índice limitado entre 0 e 3, sendo normalmente interpretado da seguinte maneira: 0-Indivíduo cognitivamente normal, 0.5-Demência questionável, 1-Demência leve, 2-Demência moderada e 3-Demência severa. Pacientes diagnosticados com CCL possuem, tipicamente, CDR

igual a 0.5; já pacientes considerados portadores de DA apresentam CDR 1 ou maior dependendo do estágio da doença.

Um dos aspectos mais estudados e mais complexos com relação à DA é a conversão de CCL para DA. Mais especificamente o porquê alguns indivíduos se mantêm estáveis no quadro de CCL ou até regridem e outros evoluem para a demência. O CCL nem sempre ocorre por causas degenerativas ou está relacionado com o estágio prévio de alguma demência, ele pode também aparecer em decorrência de distúrbios mentais, depressão, ou até por efeito colateral de medicações ⁶⁵. A depressão, por exemplo, pode ser considerada uma comorbidade comum em pacientes com CCL com prevalência em torno de 32%⁹³. Além de frequentes, diversos estudos sugerem que os sintomas depressivos também aumentam as chances de indivíduos com CCL converterem para a DA¹⁴⁻¹⁶. De qualquer forma, entender as causas fisiopatológicas da conversão (CCL para DA) e/ou como os biomarcadores para DA e outros aspectos clínicos, como a depressão, estão relacionados nessa conversão é um dos pontos centrais das pesquisas sobre a DA.

1.3 Depressão Tardia

A depressão tardia é geralmente caracterizada por um episódio depressivo que ocorre após os 60 anos de idade. A DT possui uma prevalência significativa entre os idosos, principalmente entre as mulheres⁹⁴. Se considerarmos qualquer sintoma depressivo, a prevalência em idosos pode ser em torno de 17%⁹⁵, podendo chegar a 50% naqueles que também apresentam comprometimento cognitivo ^{2,3}. Alguns dos principais fatores de risco para a DT são a obesidade, problemas cardiovasculares, baixo estado geral de saúde e/ou fatores psicossociais como: baixa escolaridade, problemas financeiros e traumas psicológicos.

De forma mais geral, para diagnosticar a depressão clínica, ou depressão maior, é comumente utilizado na atualidade o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais na sua 5ª edição (DSM-5, sua sigla em inglês)⁹⁶. No critério do DSM-5, o indivíduo deve apresentar cinco ou mais sintomas, da lista a seguir, durante no mínimo 2 semanas para ser diagnosticado com um quadro de depressão maior. Esses sintomas são: sentir-se deprimido a maior parte do tempo, prazer diminuído em atividades que antes eram interessantes, perda ou ganho de peso não intencional, falta de sono ou excesso de sonolência, problemas psicomotores, fadiga anormal e frequente, falta de concentração, sentimento de culpa e inutilidade

frequente, e/ou pensamentos suicidas. Necessariamente um dos sintomas precisa ser sentir-se deprimido ou a perda de interesse ou prazer.

Assim como na doença de Alzheimer, as causas da depressão tardia também não são completamente conhecidas. Algumas das principais hipóteses estão relacionadas a disfunções vasculares^{97,98}, neuroinflamação⁹⁹, acúmulo de beta-amiloide^{100,101} e desbalanço hormonal¹⁰². A DT pode progredir para casos mais severos ou pode ser redimida e controlada dependendo principalmente de como cada paciente responde a tratamentos, como a psicoterapia e o uso de antidepressivos. Sendo assim, entender quais características cerebrais favorecem ou desfavorecem a resposta ao tratamento é um ponto de interesse importante para pesquisas relacionadas à depressão tardia¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Os pacientes com depressão podem variar na quantidade de sintomas e na intensidade que eles se apresentam. Dependendo dessa combinação os casos podem ser classificados em leves, moderados e graves. Não existe um consenso em relação a um critério para a avaliação da severidade, o diagnóstico é normalmente auxiliado por escalas como, por exemplo, a escala de depressão de Hamilton¹⁰⁶ e no caso da depressão tardia a Escala de Depressão Geriátrica (EDG). Na versão reduzida da EDG, com 15 questões¹⁰⁷, os autores afirmam que uma pontuação acima de 5 é sugestiva de depressão e uma pontuação igual ou superior a 10 é quase sempre indicativo de depressão. Uma outra interpretação comumente usada indica que entre 0-4 pontos = normal, 5-8 = depressão leve, 9-11 = depressão moderada e 12-15 = depressão grave¹⁰⁸.

Assim como na DA, vários estudos vêm sendo realizados com o intuito de mapear as alterações espaciais e temporais no cérebro de idosos com depressão usando IRM. Na próxima subseção apresentamos alguns desses achados.

1.4 Estudos do cérebro por imagens de ressonância magnética

A utilização de técnicas de neuroimagens tem sido essencial no avanço dos estudos sobre a DA e o CCL, sendo atualmente a principal alternativa para avaliar o cérebro in vivo de forma não invasiva. Dentre os vários métodos, o que mais se destaca por seus recursos técnicos e flexibilidade, é o que utiliza o fenômeno da Ressonância Magnética (RM). As imagens por ressonância magnética (IRM) são umas das formas mais recentes de diagnóstico por imagem, isto porque, quando ela começou a ser explorada para a finalidade diagnóstica modalidades como, por exemplo, os raios-x convencionais e a ultrassonografia já possuíam algumas décadas de aplicação. Os

primeiros trabalhos científicos que utilizaram IRM em tecidos humanos foram realizados na década de 70 e desde então milhões de exames são realizados por ano utilizando ressonância magnética ¹⁰⁹. Dentre as diversas imagens por RM, as imagens ponderadas em T1 é uma das mais utilizadas para análise de estruturas anatômicas cerebrais. As características de contraste e brilho dessas imagens são favoráveis para delimitar estruturas e realizar medidas geométricas, como por exemplo, estimativas de área, comprimento ou volume.

1.4.1 Análise de Substância Branca por IRM

No contexto da neuroradiologia podemos mencionar duas principais maneiras de avaliar de forma não invasiva a integridade da substância branca no sistema nervoso central usando IRM. A primeira é a análise estrutural feita tradicionalmente por radiologistas por meio de avaliação visual em sequências de imagens anatômicas de alta resolução espacial. A segunda forma de avaliação é a análise de microestrutura baseada em imagens ponderadas em difusão, em inglês *DWI (Diffusion Weighted Imaging)*. A intensidade do pixel nas *DWI* pode ser associada de uma forma indireta a informações em escala microscópica, e assim, não acessíveis por simples inspeção visual. No nosso trabalho, a análise da substância branca foi feita utilizando o segundo método.

O processo de difusão pode ser descrito como o movimento térmico de moléculas dentro de um meio fluído ou gasoso. Este movimento é mais bem descrito em termos estatísticos, ou seja, por uma distribuição de deslocamento médio das partículas. O deslocamento da molécula de água, por exemplo, é representado por uma distribuição de probabilidade gaussiana em um ambiente sem barreiras. Se a difusão ocorre sem uma direção preferencial, ela é chamada de isotrópica. Por outro lado, quando alguma barreira física não totalmente simétrica está restringindo o movimento das partículas em estudo numa ou várias direções, a difusão é chamada de anisotrópica (Figura 7). Na Ressonância Magnética são usadas sequencias de pulsos específicas envolvendo a presença de um gradiente de campo magnético que realça a perda de intensidade de sinal devido ao processo de difusão na direção desse gradiente aplicado. Estas sequencias dão origem às *DWI*.

Alguns modelos podem ser usados para descrever a difusão da água dentro de um voxel em imagens ponderadas por difusão. No caso das aplicações clínicas, o mais popular deles é o modelo do tensor de difusão (*DTI*, do inglês *Diffusion Tensor Imaging*). Nesse modelo, a difusão em cada voxel é representada matematicamente

por um tensor de difusão que possui uma representação matricial. Quando a difusão é completamente isotrópica, a distribuição angular de probabilidades de deslocamento médio possui forma esférica. Já quando existe algum tipo de anisotropia numa determinada direção, essa distribuição é deformada sendo representada por um elipsoide alongado e a difusão é anisotrópica. Uma forma comum de representar e interpretar o tensor de difusão é através da diagonalização da matriz que representa o tensor. Decorrente da diagonalização, aparecem 3 autovalores (λ_1 , λ_2 e λ_3), que descrevem o tamanho de cada eixo do elipsoide e os 3 autovetores correspondentes (ϵ_1 , ϵ_2 e ϵ_3) que descrevem a orientação dos principais eixos do processo difusivo no espaço^{110 111} (Figura 7). Sendo que $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$, assim ϵ_1 indica num determinado voxel a direção com maior probabilidade de difusão. No caso de uma simetria axial é assumido que $\lambda_2 = \lambda_3$, assim, nesse caso, a direção de ϵ_1 indica a direção longitudinal e os vetores ϵ_2 e ϵ_3 definem o plano transversal.

Figura 7 – Representação da difusão intravoxel no modelo de DTI em dois casos: difusão isotrópica irrestrita (esquerda) e difusão anisotrópica (direita). Adaptado de ¹¹².

A partir dos autovalores e autovetores podemos obter medidas de difusão que refletem sobre a integridade da substância branca cerebral. A anisotropia fracionária (FA, sigla em inglês para *Fractional Anisotropy*) é provavelmente a medida mais usada e reflete, na substância branca, a restrição direcional ou grau de anisotropia da difusão da água ao longo dos axônios. Ela é calculada no voxel usando os diferentes autovalores (Equação 1) e varia entre 0 a 1, sendo que quanto mais próximo o valor for de 1 mais anisotrópica a difusão nesse voxel. A difusividade média (MD, sigla em inglês) representa o valor médio da difusão em todas as direções (Equação 2), e geralmente aumenta em regiões da substância branca com lesões, especialmente se as barreiras celulares são danificadas (como as bainhas de mielina nos axônios). Para simplificar as análises é assumida geralmente uma simetria axial na substância branca. Nesse caso, a difusividade axial (AxD, sigla em inglês) é associada a λ_1 (Equação 3) e contém informação da difusão paralela à direção de mínima restrição,

isto é, a direção das fibras axonais; enquanto que a difusividade radial (RD, sigla em inglês) reflete a difusão perpendicular a essa direção e seu valor é obtido pela média aritmética dos menores autovalores (Equação 4)¹¹³. AxD e RD têm sido correlacionadas a processos de dano axonal e desmielinização, respectivamente^{114,115}. Abaixo as equações relacionadas às medidas escalares mencionadas.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \cdot \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \bar{\lambda} \quad (\text{Eq. 2})$$

$$AxD = \lambda_1 \quad (\text{Eq. 3})$$

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (\text{Eq. 4})$$

Os mapas de *FA* podem ser apresentados em cores, mostrando a orientação das fibras axonais dominante em cada voxel. Três cores são normalmente usadas para codificar as orientações: vermelho (transversal), azul (crâniocaudal) e verde (ântero-posterior). Os mapas de *FA* podem ser utilizados ainda para a reconstrução em 3D de estruturas macroscópicas como, por exemplo, os grandes tratos de substância branca, e para isso utiliza-se uma técnica conhecida como tractografia. Nesta técnica são usados recursos computacionais para representar graficamente os feixes axonais. Os métodos de tractografia podem ser classificados em dois grandes grupos: determinísticos e probabilísticos. De forma simples, a tractografia determinística consiste em traçar uma linha seguindo a direção de difusão preferencial até completar uma fibra¹¹⁶. Entretanto, devido que as dimensões dos voxels nas aquisições atuais de IRM serem muito maiores que os axônios, cada voxel pode conter várias fibras passando. Por outro lado, na tractografia probabilística são estimadas as orientações de fibra mais prováveis para cada voxel, mas também a distribuição que representa a probabilidade de cada outra orientação estar ao longo de uma fibra¹¹⁷. Então, fibras são rastreadas várias vezes repetidamente, cada vez usando orientações ligeiramente diferentes, de acordo com sua probabilidade.

1.4.2 Conectividade Funcional em Estado de Repouso

Os estudos de ressonância magnética funcional (fMRI, sigla em inglês) são baseados num mecanismo de contraste onde a intensidade do sinal é dependente do nível de oxigenação do voxel, conhecido pelas suas siglas em inglês: BOLD (*blood-oxygen-level-dependent*). Quando a oxihemoglobina contida no sangue oxigenado libera o oxigênio no tecido neuronal torna-se desoxihemoglobina que, por sua vez, possui características paramagnéticas¹¹⁸. O sangue completamente desoxigenado possui aproximadamente 20% mais suscetibilidade magnética que o sangue completamente oxigenado¹¹⁹, trazendo que a predominância deste último leve a um aumento relativo de sinal ao utilizar uma sequência de IRM adequada. O oxigênio, como a glicose, é essencial para o metabolismo energético que envolve a ativação neuronal. Desta forma, numa região ativada temos um aumento local pela demanda de oxigênio, porém após alguns poucos segundos o sistema vascular aumenta localmente o fluxo sanguíneo bem acima desta demanda, causando um aumento da proporção local de oxihemoglobina/deoxihemoglobina e assim um aumento de sinal^{119,120}. Sendo assim, de forma simplificada, o contraste BOLD consegue inferir indiretamente o nível local da atividade neuronal.

A técnica de ressonância funcional pode ser classificada de forma geral segundo o tipo de paradigma usado na aquisição: paradigma baseado em tarefa e paradigma no “estado de repouso” ou como conhecido em inglês *resting state (rs-fMRI)*. Na segunda classificação a análise do sinal é focada nas flutuações espontâneas de baixa frequência temporal enquanto o indivíduo, alvo do exame, não realiza nenhuma tarefa específica, ou seja, mantém-se num possível estado de repouso⁵³. Na maioria dos casos, o principal objetivo em rs-fMRI é estudar a conectividade funcional, onde trata-se de localizar regiões que mesmo estando separadas espacialmente possuem oscilações hemodinâmicas síncronas. Mesmo em estado de repouso, tem sido mostrado que regiões do cérebro com oscilações hemodinâmicas síncronas de baixa frequência (abaixo de 1 Hz) podem ser agrupadas pela função predominante nessas áreas corticais, definindo assim as chamadas redes funcionais de repouso ou *resting state networks*, mencionadas anteriormente neste capítulo (seção 1.1.3). Para o mapeamento da conectividade funcional e identificação dessas redes, o mesmo volume é adquirido no equipamento de ressonância várias vezes em um período de tempo, e assim conseguimos medir a variação temporal do sinal/contraste BOLD em cada voxel, criando uma série temporal (Figura 8). As séries temporais de diferentes regiões/voxels são analisadas para verificar o grau de

correlação entre elas, sendo este quantificado por diferentes métricas, embora o coeficiente de correlação de Pearson seja o mais utilizado.

Figura 8 – Exemplos de conectividade funcional entre regiões do cérebro a partir de suas séries temporais adquiridas num experimento de fMRI (contraste BOLD) em estado de repouso ¹²¹. Na parte superior, as séries temporais provenientes de regiões bilaterais do córtex motor com uma alta conectividade funcional (coeficiente de correlação, $r=0,84$). Na parte inferior, séries temporais do córtex motor esquerdo e córtex visual esquerdo, evidenciando ausência de correlação significativa ($r=0,06$). Fonte: Adaptado de ¹²¹.

1.4.3 Achados frequentes de IRM na doença de Alzheimer

A atrofia hipocampal é provavelmente o achado mais comum quando analisamos o progresso da DA por IRM^{85,122–128}. Um dos motivos é que, além de sua relevância funcional, o hipocampo, por fazer fronteira com espaços contendo líquido cefalorraquidiano, é mais fácil de delimitar em IRM em comparação com outras regiões de interesse no lobo temporal medial, como o córtex entorrinal, por exemplo. Atrofia no parahipocampo^{85,129}, amígdala⁸⁵, cíngulo posterior/precuneus^{125,130} também são achados frequentes na DA. A atrofia encontrada nos estudos de IRM na região do LTM está associada aos biomarcadores de beta-amiloide e Tau (Figura 6), reforçando a grande susceptibilidade dessa região para os eventos relacionados à DA.

A avaliação regionalizada da atrofia cerebral usado IRM permitiu que os pesquisadores identificassem regiões mais susceptíveis e mais resistentes à progressão da DA^{85,131}. Em um trabalho recente amplamente citado na literatura, os pesquisadores apresentaram um mapa de redução da espessura cortical na DA comparado ao esperado para indivíduos saudáveis da mesma faixa etária e um outro mapa ilustrando a evolução da atrofia cortical em pacientes em estágio inicial num intervalo de 15 meses ¹³¹. Em ambos os casos, podemos ver que áreas dos lobos

temporal e parietal são as mais susceptíveis aos efeitos da DA. Esse padrão é normalmente reconhecido como a “degeneração típica da DA” e apresenta várias semelhanças com a distribuição conhecida das proteínas beta-amiloide e Tau no cérebro durante a progressão da doença (Figura 6). Um estudo prévio no nosso grupo de pesquisa sobre a evolução da doença mostrou que a taxa de atrofia e o padrão de degeneração não se modificou significativamente durante toda a doença inclusive nos estágios mais severos⁸⁵.

Alguns estudos utilizaram imagem por tensor de difusão para avaliar alterações na substância branca em sujeitos com DA^{132–140}. Estas alterações puderam ser notadas tanto em análises exploratórias do cérebro inteiro, quanto em avaliações de integridade de grandes tratos individualmente. Em ambos os casos, o fascículo uncinado e o cíngulo^{132–139}, e também o fornix e as fibras do caloso posterior (esplênio)^{132,136–140} apresentam sinais de degeneração avançada na DA em relação a idosos cognitivamente saudáveis. Os tratos mencionados acima conectam regiões do LTM com outras regiões do cérebro e também estão relacionados com funções cognitivas, principalmente o processamento da memória. No trabalho de Nicolas et al¹⁴¹, os autores hipotetizam que degeneração desses tratos acontece como consequência da atrofia do LTM.

De um ponto de vista funcional, um significativo número de estudos mostram um padrão de mudanças na conectividade funcional (CF) do cérebro de pessoas com DA quando comparados com indivíduos cognitivamente saudáveis. Nestes pacientes, a rede de modo padrão diminui a sua conectividade intrínseca, entre os nós da rede, e extrínseca, da rede com outras redes ou regiões^{142–151}, enquanto a rede de saliência age inversamente aumentando sua conectividade^{142,144,145}. Na literatura, alterações na CF nas redes funcionais relacionadas a DA foram identificadas desde antes dos biomarcadores para beta-amiloide se tornarem anormais^{152,153} até nos estágios finais da doença^{154,155}. Alguns autores investigam a ideia de que grande parte dos sintomas cognitivos não são devidos à degeneração ou atrofia de uma área específica, e sim, estão relacionados à desconexão nas redes funcionais que essas regiões ou tratos atrofiados causam, em um fenômeno denominado síndrome de desconexão^{143,156,157}.

Com a ausência de um critério clínico definido que caracterize pacientes que irão converter de CCL para DA, alguns pesquisadores têm criado modelos que tentem prever quais indivíduos são mais susceptíveis a essa conversão. Por exemplo, Peterson et al¹⁵⁸ e Russo et al¹⁵⁹ utilizaram uma grande quantidade de dados, fundamentalmente, dados clínicos, de neuroimagens (IRM e PET) e genéticos para criar modelos com até 90% de acurácia para prever essa conversão. Nesse sentido,

uma das abordagens mais promissoras é caracterizar os indivíduos com CCL em subgrupos menores e mais específicos aumentando o poder preditivo do modelo^{159,160}.

1.4.4 Achados de IRM na Depressão Tardia

No caso de pacientes com DT é também reportado na literatura uma significativa atrofia do hipocampo em relação a idosos saudáveis^{161,162}, mas em menor intensidade que na DA¹⁶³. Outras regiões do LTM como o parahipocampo^{129,161,164} e a amígdala^{161,165} também apresentam diminuição de volume em pacientes com DT. Alterações morfológicas em áreas do lobo frontal também são achados frequentes: região funcional do córtex pré-frontal dorsolateral¹⁶⁶ e regiões anatômicas do giro frontal superior e medio^{167,168} e cíngulo anterior¹⁶⁹. Em estudos utilizando DTI, alguns tratos como o fascículo uncinado^{170–172}, o cíngulo anterior^{169,173}, e também as fibras que atravessam a parte anterior do corpo caloso¹⁷⁴ apresentaram alterações nas medidas escalares de difusão em indivíduos com DT. As alterações no fascículo uncinado e cíngulo foram associadas com a atrofia no LTM e com os déficits no processamento de memória em paciente com DT^{171,172}. Já as alterações nas fibras da parte anterior do corpo caloso e cíngulo anterior foram associadas a deficiência no controle emocional e outras funções executivas¹⁷⁴.

Outras alterações na substância branca, como o aumento das anormalidades de sinal na substância branca (*WMSA*, do inglês *White Matter Signal Abnormalities*), também aparentam estar associadas com a DT^{175–177}. As *WMSA* são manifestações vistas nas IRM ligadas a doenças de pequenos vasos ou outras alterações vasculares que são achados muito comuns em idosos¹⁷⁸.

Em relação às alterações de conectividade funcional, o aumento na CF na rede DMN^{5,179} e a diminuição da CF nas redes de Saliência¹⁸⁰ e de Rede de Controle Executivo^{179,181} em relação a indivíduos saudáveis são alguns achados em estudos sobre a DT utilizando ressonância magnética funcional. Da mesma forma, alguns dos nós pertencentes a essas redes como as regiões anterior do cíngulo¹⁸¹, dorsolateral do córtex pré-frontal^{179–181} e posterior do cíngulo/precuneus^{5,182}, além do hipocampo¹⁸² também apresentam evidências de CF alteradas na DT. Estudos anteriores apontam que aumento de conectividade da DMN pode estar relacionado com pensamentos auto referenciais e ruminação em pacientes com DT^{179,183,184}. Por outro lado, a diminuição da CF na CEN pode estar relacionado com baixo desempenho em tarefas cognitivas complexas^{185–187}.

Alguns trabalhos também investigaram a possibilidade do acúmulo patológico da proteína beta-amiloide em pacientes com DT. Em estudos utilizando a técnica de tomografia por emissão de pósitrons encontramos resultados conflitantes. Alguns trabalhos mostraram associações entre os sintomas depressivos e a deposição de beta-amiloide^{67,188}, e em outro estudo os resultados apontam para o oposto, ou seja, que não existe relação entre os dois eventos¹⁸⁹.

1.5 Hipótese e Objetivos

Nas seções anteriores mostramos que a doença de Alzheimer e Depressão Tardia têm sintomas e sinais específicos no cérebro que diferenciam as duas doenças, bem como alguns que as conectam. Entretanto, não conseguimos encontrar na literatura estudos com uma comparação abrangente e direta em relação à estrutura e funcionalidade do cérebro de pacientes com CCL com e sem depressão usando neuroimagens. Esse tipo de conhecimento é essencial para entender a interação da depressão com o comprometimento cognitivo leve como com o estágio inicial da DA. A caracterização dos grupos CCL e CCLD conjuntamente com indivíduos saudáveis e pacientes de DA em termos de neuroimagens deve ajudar a responder se a condição CCLD é uma outra etapa na progressão para a DA.

O quadro de comprometimento cognitivo leve em idosos é muito abrangente e complexo, com diferentes prognósticos e com diversas causas possíveis, sendo a depressão tardia uma delas⁶⁵. Entretanto, as recentes evidências¹⁴⁻¹⁶ de que a concomitância entre CCL e DT aumentam o risco de conversão para DA nos sugere que esses indivíduos possam ter alterações mais consistentes a nível funcional e de estrutura do cérebro. Sendo assim, nossa hipótese principal é de que o cérebro dos indivíduos com, simultaneamente, comprometimento cognitivo leve e depressão tardia possui características estruturais e funcionais específicas que podem ser identificadas por técnicas de neuroimagens, e que essas características os posicionam como um grupo independente dentro da classe CCL. Por consequência, o principal objetivo do trabalho é testar a validade de nossa hipótese principal. Uma hipótese complementar é de que essas especificidades não estejam necessariamente relacionadas com a progressão de CCL para a DA. Baseados na nossa hipótese, surgem as seguintes questões que definem os objetivos específicos da presente tese: Com base em achados de neuroimagem, é possível separar os indivíduos com CCL não depressivos (CCLnD) daqueles que têm CCL e sintomas depressivos (CCLD)? Se possível, essas diferenças entre CCLnD e CCLD têm semelhanças com alterações

cerebrais já conhecidas na DA? Os indivíduos com CCLD têm suas alterações cerebrais mais semelhantes à DA do que àquelas encontradas nos indivíduos com CCL sem depressão? Pode ser considerado o grupo CCLD um estágio intermediário entre o CCL e o DA ou mesmo um pródromo de DA?

Nesse contexto, e para tentar responder as questões acima, nós utilizamos neste trabalho técnicas de imagens por ressonância magnética para analisar as alterações estruturais e funcionais no cérebro de pacientes com CCLnD e CCLD. Também, na possível procura de um espectro contínuo comparamos esses dois grupos com idosos cognitivamente normais (CN) e pacientes com doença de Alzheimer.

2 METODOLOGIA

Neste capítulo apresentaremos a metodologia seguida para a execução deste trabalho, descrevendo o conjunto de dados e os métodos de processamento de imagem e estatísticos usados para obter os resultados apresentados no capítulo seguinte. Falaremos inicialmente sobre o conjunto de participantes e o desenho do estudo, envolvendo 4 grupos de indivíduos: indivíduos cognitivamente normais (CN), pacientes com declínio cognitivo leve não depressivos (CCLnD), pacientes com declínio cognitivo leve com depressão (CCLD) e pacientes com doença de Alzheimer (DA). Em seguida, uma descrição sucinta das características das imagens por Ressonância Magnética adquiridas retrospectivamente é mostrada. A seguir apresentaremos os métodos de análise estrutural do cérebro aqui empregados, mais especificamente nas análises: volumétrica, de espessura cortical e microestrutural da substância branca. Posteriormente, falaremos sobre a avaliação da conectividade funcional em estado de repouso. Por último, detalhes sobre a análise estatística dos dados são apresentados, tendo como principal objetivo a comparação dos grupos de indivíduos considerando os parâmetros extraídos nas análises anteriores.

As siglas das redes funcionais e tratos foram mantidas em inglês para facilitar a identificação por serem mais comumente utilizadas assim literatura.

2.1 Casuística e Desenho do Estudo

Oitenta e dois indivíduos divididos em quatro grupos (CN, CCLnD, CCLD e DA) foram incluídos inicialmente neste estudo retrospectivo por meio do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e como parte do Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociências Aplicadas (NAPNA) da USP. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do HCFMRP-USP sob o registro CAAE: 84429318.1.0000.5440, com número de parecer 2.576.537. Todos os participantes forneceram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes com CCL e DA foram diagnosticados de acordo com os critérios do NIA-AA (National Institute on Aging / Alzheimer's Association)^{190,191}. A severidade da depressão foi avaliada pela Escala de Depressão Geriátrica ¹⁰⁷. O grau do comprometimento cognitivo pela Classificação Clínica de Demência (CDR)⁹² e pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM)¹⁹². A avaliação clínica e neuropsicológica foi realizada pela equipe do Prof. Vitor Tumas no ambulatório de neurologia comportamental do HCFMRP-USP

Para todos os grupos, os critérios de exclusão foram os seguintes: menos de quatro anos de escolaridade, idade abaixo de 60 ou acima de 90 anos, escala de Hachinski acima de 3, presença de outras doenças sistêmicas associadas ao declínio cognitivo e lesões cerebrais moderadas ou graves detectadas acidentalmente na ressonância magnética. A inclusão desses critérios teve como objetivo tratar alguns dos vieses mais comuns para esse tipo de estudo. Por exemplo, a baixa escolaridade, incluindo o analfabetismo, tem um impacto importante nos testes cognitivos como o MEEM. Por outro lado, a idade foi restringida para diminuir a influência do declínio cognitivo inerente ao envelhecimento. E por último, a escala Hachinski e a inspeção visual dos exames de IRM foram incluídos para impedir a presença de outras comorbidades com efeito no cérebro.

Os pacientes com CCL foram divididos em dois grupos, com depressão (CCLD) e sem depressão (CCLnD), considerando os critérios a seguir. Os integrantes do grupo CCLnD foram indivíduos sem histórico de depressão ou que tiveram casos leves ou moderados redimidos por psicoterapia e/ou antidepressivos e $EDG < 5$ no período de pelo menos 1 ano antes do exame de RM. Já os indivíduos do grupo CCLD tinham histórico de depressão moderado ou grave que não foram completamente redimidos com antidepressivos e $EDG > 5$ em exames anteriores ao exame de RM. O limiar de $EDG = 5$ foi escolhido baseado em Yesavage et al¹⁰⁷. A tabela com os dados utilizados na separação dos grupos está no Apêndice B.

Esta pesquisa foi projetada e desenvolvida seguindo o modelo transversal retrospectivo. Utilizamos a base de dados clínicos do núcleo do projeto NAPNA de Ribeirão Preto em conjunto com o banco de imagens do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica, ambos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, para construir nossa base dados para o estudo. Além dessas bases, utilizamos o sistema de prontuário eletrônico do HCFMRP para revisar os prontuários e completar informações faltantes que fossem necessárias para a pesquisa.

2.2 Imagens de Ressonância Magnética

Neste trabalho, todas as imagens foram adquiridas usando um scanner de MRI de 3T modelo Achieva (Philips Medical Systems) e uma bobina de cabeça de oito canais.

As imagens anatômicas de alta resolução espacial (3DT1) foram adquiridas usando uma sequência do tipo MPRAGE (do inglês, *Magnetization Prepared RAPid Gradient Echo*) com os seguintes parâmetros: TR/TE = 2500/3.2 ms, 7.0 ms espaçamento do tempo de eco, 900 ms tempo de inversão, tamanho do voxel=1x1x1

mm³, ângulo de giro = 8°, Campo de visão = 240x240mm², e 160 cortes. Estas imagens ponderadas no tempo de relaxação longitudinal (T1w, do inglês T1 weighted) foram utilizadas para segmentar diversas regiões anatômicas de cada paciente.

As imagens ponderadas em difusão foram obtidas usando os seguintes parâmetros: TR/TE = 9300/54 ms, tamanho do voxel = 2x2x2 mm³, fator EPI = 67, Campo de visão = 256x256 mm², matriz de aquisição = 128x128 pixels, 60 cortes, 33 volumes, 32 com gradientes de difusão (b=1000 s/mm²) e um com b=0, e overplus=no.

Nossas imagens de rs-fMRI foram adquiridas usando uma sequência do tipo Echo Planar imaging com os seguintes parâmetros: TR/TE = 2000/30 ms, Campo de visão = 240 × 240 mm, 3 × 3 mm tamanho do voxel no plano, 4.0 mm espessura do corte, 0.5 mm espaçamento entre fatias, 32 cortes, 80° ângulo de giro, 200 volumes, 25.2 Hz bandwidth per pixel. O voluntário permaneceu em repouso durante a aquisição, com a orientação de não manter um pensamento específico e com os olhos abertos sem fixação.

2.3 Análise Morfométrica do Cérebro

Para as estimativas morfométricas utilizamos o software de segmentação automática FreeSurfer¹²⁷ pelo seu amplo uso na literatura e com seus resultados e procedimentos validados por análise histológica¹⁹³ e medições manuais¹⁹⁴. Este software na sua rotina completa de processamento, aqui utilizada, inclui: correção de movimento¹⁹⁵, remoção de tecido não cerebral usando um procedimento híbrido de deformação de divisória/superfície¹⁹⁶, normalização da intensidade¹⁹⁷, tesselação do limite entre substância branca e substância cinzenta, correção de topologia automatizada¹⁹⁸, deformação de superfície seguindo gradientes de intensidade^{199,200} e segmentação de estruturas subcorticais incluindo hipocampo, amígdala, caudado, putâmen, tálamo, globo pálido, núcleo accumbens e tronco cerebral (Figura 9). O software realiza o parcelamento baseado em um atlas específico do córtex cerebral em unidades relacionadas à estrutura dos giros e dos sulcos¹²⁷, no nosso caso escolhemos o atlas Desikan-Killiany que contém 18 regiões subcorticais e 68 regiões corticais²⁰¹ (Figura 9). Este Atlas foi escolhido por conter claramente definidas estruturas anatômicas de interesse para o processo fisiológico em estudo e adicionalmente por ser utilizado em uma grande quantidade de trabalhos em neuroimagens, tornando nosso estudo comparável com a literatura. O volume foi estimado para todas as regiões deste Atlas

e a espessura para as regiões corticais. Os valores dos volumes foram normalizados pela divisão pelo volume intracraniano total para reduzir o efeito do tamanho da cabeça de cada indivíduo. Desta forma, estes valores foram expressos em porcentagem do volume intracraniano total.

Figura 9 – Segmentações do FreeSurfer. À esquerda, a representação vista pelo corte sagital médio de um exemplo de segmentação subcortical no FreeSurfer (Adaptado de ²⁰²). À direita, a representação das regiões corticais do Atlas Desikan-Killiany (hemisfério esquerdo). Adaptado de ^{201,203}.

Devido a sua importância em relação a DA e a DT, a região dos hipocampos também foi segmentada por outro software, o HippoDeep²⁰⁴. Este software recente é de processamento mais rápido e dedicado exclusivamente para a segmentação do hipocampo usando a tecnologia de aprendizado profundo (do inglês, *Deep Learning*). Ele se baseia em uma rede neural convolucional pré-treinada em grandes bancos de imagens, portanto, é bastante robusto para variações etárias, de contraste ou equipamento de RM. Com o resultado dessas segmentações quantificamos bilateralmente o volume do hipocampo de cada indivíduo que também foi normalizado considerando o volume intracraniano total.

Os módulos *mri_glmfit* e *qdec* do software FreeSurfer foram utilizados na análise exploratória do cérebro todo ao nível de voxel, comparando mudanças de volume ou na espessura cortical nos grupos CCLnD, CCLD e DA em relação ao grupo de indivíduos saudáveis e também na comparação direta entre os grupos CCLnD e CCLD.

2.4 Análise da Substância Branca

O pré-processamento das imagens ponderadas em difusão foi realizado no software FSL, seguindo o protocolo de processamento sugerido no FMRIB Software Library (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). As imagens foram corrigidas para as possíveis distorções devido às correntes de redemoinho (*eddy currents*, em inglês) e os movimentos da cabeça. A caixa craneana foi removida usando a ferramenta de extração de cérebro (BET do inglês *Brain Extraction Tool*)²⁰⁵. As métricas de difusão, anisotropia fracionária, difusividade média, difusividade axial e difusividade radial foram calculadas e organizadas em mapas pelo software DTIFit.

O software TBSS²⁰⁶ foi usado numa análise exploratória de todo o cérebro para comparar as mudanças nos parâmetros FA e MD em cada voxel nos grupos CCLnD, CCLD e DA em relação ao grupo de indivíduos cognitivamente normais, e também para criar um mapa com os efeitos gerais de cada comparação e suas sobreposições.

Para a segmentação dos maiores tratos utilizamos neste trabalho uma outra ferramenta do software FreeSurfer: TRACULA (do inglês, TRActs Constrained by UnderLying Anatomy)²⁰⁷. O TRACULA usa tractografia probabilística combinada com um atlas específico de substância branca e segmentações estruturais realizadas no FreeSurfer para obter dez tratos, dois contidos no Corpo Caloso - Fórceps Maior/Menor (FMi/FMa) e oito bilaterais: Corticospinal (CST), Fascículo Longitudinal Inferior (ILF), Fascículo Uncinado (UNC), Radiação Talâmica Anterior (ATR), Cíngulo (CCG), Feixe Angular do Cíngulo (CAB), Fascículo Longitudinal Superior - Parietal (SLFP), Fascículo Longitudinal Superior - Temporal (SLFT) (Figura 10).

Dois outros feixes axonais importantes para o presente estudo, o fascículo inferior fronto-occipital (IFOF) e o fornix não são segmentados no TRACULA. Eles foram obtidos usando os dados de difusão pré-processados no software FSL e na ferramenta Diffusion Toolkit do software TrackVis²⁰⁸. O algoritmo FACT foi aplicado na realização da tractografia determinística usando como limiares: ângulo de 35 ° e valor de FA de 0.2. A escolha dos parâmetros para a tractografia foi baseada em trabalhos anteriores do nosso grupo^{209,210} e de nossa experiência empírica, no intuito de diminuir ruído e de maximizar o número de fibras. A segmentação e visualização foi realizado no software TrackVis²⁰⁸. Um conjunto padrão de regiões de interesse (ROIs, sigla em inglês) foi criado para cada trato (Fornix e IFOF) no espaço MNI (siglas do *Montreal Neurological Institute*). Essas ROIs foram inseridas baseadas em um estudo prévio^{209,211} e revisadas por neuroradiologistas da equipe do Prof. Antonio Carlos dos Santos do HCFMRP. Para cada trato selecionado neste estudo foram quantificadas as métricas de difusão: FA, MD, AxD e RD.

Figura 10 – Exemplo de reconstrução de 10 (2 no corpo caloso e 8 bilaterais) tratos de substância branca usando a ferramenta TRACULA: Fonte ²¹²

2.5 Análise da Conectividade Funcional

As imagens de rs-fMRI foram pré-processadas e analisadas usando o software CONN²¹³. O protocolo completo de pré-processamento definido neste software foi executado, incluindo: correção de movimento, realinhamento temporal, identificação de outlier (aquisições com deslocamento do tipo “*framewise displacement*” acima de 0,9 mm e alterações no sinal BOLD global acima de 5 desvios padrão foram sinalizadas como possíveis outliers) e suavização espacial usando filtro gaussiano de 6mm. Foi realizada uma análise ROI-to-ROI considerando o atlas AAL²¹⁴ para definir as ROIs, que além de ser largamente utilizado em trabalhos de rs-fMRI é anatomicamente orientado, facilitando a correspondência com os resultados da análise estrutural. Para cada ROI, uma série temporal média foi obtida a partir da média espacial nos voxels contido na ROI. Para definir a matriz de conectividade, o coeficiente de correlação de Pearson foi estimado para cada par de ROIs.

2.6 Análise Estatística

O teste estatístico ANOVA *one-way* foi utilizado para verificar possíveis diferenças entre quatro os grupos de indivíduos em relação aos dados demográficos, como idade, MEEM, EDG e anos de escolaridade. Especificamente o teste de Tukey-Kramer foi usado para considerar o efeito do tamanho amostral de cada grupo. Da mesma forma, o ANOVA *one-way* foi utilizado na comparação entre os grupos considerando os valores de volume e espessura cortical das diferentes estruturas corticais e subcorticais. Analogamente, o mesmo teste foi aplicado nas métricas de difusibilidade (FA, MD, AxD e RD) em cada um dos tratos previamente segmentados. Em todos os casos acima, usamos o software SPSS²¹⁵ e um limiar de significância estatística de $p < 0,05$. Para os casos onde a distribuição dos dados dentro de um grupo não seguia o critério de normalidade foi utilizado o teste não paramétrico Kruskal-Wallis com o método *pairwise* de múltiplas comparações.

Nas análises exploratórias do cérebro todo baseada em voxel, no caso da difusão (usando o software *TBSS*) e baseada em superfície no caso da análise morfométrica, foi realizado o teste t para cada voxel/vértice usando como limiar ($p < 0,01$).

No caso das matrizes de conectividade, foi utilizada estatística t para a comparação entre pares de grupos. O limiar estatístico escolhido foi $p < 0,05$, sendo corrigido para o efeito de múltiplas comparações com o método *FDR* (*False Discovery Rate*).

Análises de correlação foram feitas entre volume (cortical e subcortical), espessura cortical e escalares de difusão (FA, MD, AxD e RD) e os valores de EDG para avaliar possíveis associações entre os achados de neuroimagem e a gravidade da depressão. Foi utilizado a correlação de Pearson considerando $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Neste capítulo apresentaremos os resultados deste trabalho, focando nas análises comparativas baseadas em imagens dos quatro grupos de indivíduos selecionados: cognitivamente normal, comprometimento cognitivo leve não deprimido, comprometimento cognitivo leve deprimido e Doença de Alzheimer. Procurando uma melhor organização dos achados, agrupamos os resultados em 4 subseções: dados demográficos e clínicos, análise morfométrica de estruturas corticais e subcorticais baseada nas imagens ponderadas em T1, avaliação da integridade da substância branca baseada nas imagens ponderadas em difusão e análise da conectividade funcional a partir de series dinâmicas de imagens com contraste *BOLD*.

3.1 Dados demográficos e clínicos

Dos 82 indivíduos selecionados por possuírem todas as etapas do protocolo do NAPNA, oito foram excluídos do nosso estudo por baixa escolaridade (menor que 4 anos), três por terem sido diagnosticados com DA não inicial (CDR2) e seis por terem sido diagnosticados com outros tipos de demência (demência mista ou frontotemporal). A amostra final do estudo foi composta então por 65 indivíduos separados em quatro grupos (CN, CCLnD, CCLD e DA) com 19, 17, 15 e 14 indivíduos, respectivamente, em cada grupo. As principais informações demográficas e clínicas dos participantes e de interesse neste trabalho são apresentadas na Tabela 1. A tabela completa com diversos dados clínicos pode ser encontrada no Apêndice A.

Tabela 1 - Principais dados demográficos e clínicos dos quatro grupos estudados

	CN (n=19)	CCLnD (n=17)	CCLD (n=15)	DA (n=14)
Idade (Anos)	70,5(6,9)	74,2(6,8)	73,7(6,6)	75,2(8,6)
Escolaridade (Anos)	9,9(5,0)	7,7(5,4)	8,9(6,2)	6,1(2,7)
MEEM	27,7(1,9)	25,6(2,5)	26,0(3,7)	20,8(2,7) *
EDG	2,4(2,3)	2,2(1,5)	7,5(1,6) *	2,6(1,6)
Sexo	13M/6H	12M/5H	10M/5H	10M/4H

Nota.— Ao lado da sigla de cada grupo é indicado o número de integrantes do grupo. Os dados são apresentados na forma de valor médio (desvio padrão). CN = cognitivamente normais. CCLnD = comprometimento cognitivo leve não deprimido. CCLD = comprometimento cognitivo leve deprimido. DA = doença de Alzheimer. MEEM = mini exame do estado mental. EDG = escala de depressão geriátrica.

* Representa diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$) com base no teste ANOVA com Método de Tukey.

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a idade e os anos de escolaridade. Como esperado, o grupo DA apresentou o valor médio mais baixo no

MMSE ($F = 18,59$, $p < 0,0001$) e o EDG foi significativamente maior ($F = 27,33$, $p < 0,0001$) nos indivíduos do grupo CCLD. Embora os grupos não sejam simétricos em relação ao número de homens e mulheres, eles foram pareados sendo o número de mulheres entre duas vezes e duas vezes e meia o número de homens em todos os grupos.

3.2 Análise Morfométrica

Nessa subseção apresentamos os resultados em tabelas onde as diferenças estatisticamente significativas, da análise morfométrica baseada em atlas, ficaram restritas à comparação entre os grupos CN e DA. Nas figuras colocamos as regiões onde os testes estatísticos nos permitiu diferenciar de alguma forma os grupos CCLnD e CCLD.

3.2.1 Volume

O hipocampo e a amígdala mostraram diminuição do volume em ambos os hemisférios no grupo DA em comparação com o grupo CN. No hipocampo direito, o grupo CCLD também apresentou um volume menor do que o grupo CN. O hipocampo bilateralmente e amígdala direita também apresentaram volumes significativamente menores no grupo DA em comparação com o grupo CCLnD (Figura 11).

O volume do istmo do giro do cíngulo esquerdo e do giro lingual direito foram menores no grupo DA quando comparados aos grupos CCLD e CN (Figura 12).

Devido a sua complexidade o corpo caloso foi subdividido em 5 regiões: anterior, média-anterior, central, média-posterior e posterior. O volume do corpo caloso nas porções anterior, média-anterior, central e média-posterior foi maior no grupo CN em comparação com todos os outros grupos. O volume na porção posterior foi também maior no grupo CN, mas somente em relação ao grupo DA (Figura 13).

Os grupos de pacientes não mostraram diferenças significativas entre si na volumetria de nenhuma das regiões avaliadas do corpo caloso.

Figura 11 - Gráfico de barras contendo os valores médios dos volumes cerebrais normalizados dos hipocampus e das amígdalas expressos como uma porcentagem do volume intracraniano para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA. Alteração significativa de volume ($p < 0,05$) é marcada como * para CN > Grupo e ** CN e CCLnD > Grupo. Os desvios padrão são adicionalmente representados nos gráficos.

Figura 12 - Gráfico de barras contendo os valores médios dos volumes cerebrais normalizados do istmo do giro do cíngulo e do giro lingual expressos como uma porcentagem do volume intracraniano para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA. Alteração significativa de volume ($p < 0,05$) é marcada como * para CN e CCLD > DA. Os desvios padrão são adicionalmente representados nos gráficos.

Figura 13 – Gráfico de barras contendo os valores médios dos volumes cerebrais normalizados de 5 sub-regiões de corpo caloso expressos como uma porcentagem do volume intracraniano para grupos CN, CCLnD, CCLD e DA. Redução significativa de volume ($p < 0,05$) em relação ao grupo CN é marcada como * para cada grupo. Os desvios padrão são adicionalmente representados nos gráficos.

Outras alterações volumétricas foram encontradas na comparação entre os grupos. No grupo DA, o volume do Accumbens foi menor e o volume das hiperintensidades da substância branca foi maior em ambos os hemisférios em relação ao grupo CN (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores médios de volume percentual de regiões cerebrais com diferenças volumétricas entre os grupos (CN, CCLnD, CCLD e DA) detectadas num teste ANOVA.

Região	Hemisfério	CN	CCLnD	CCLD	DA	p
Accumbens	Esquerdo	0,034 (0,008)	0,030 (0,009)	0,027 (0,007)	0,023 (0,007) *	0,003
	Direito	0,037 (0,008)	0,034 (0,008)	0,032 (0,007)	0,027 (0,006) *	0,012
Hiperintensidades-SB	Bilateral	0,734 (0,794)	1,122 (0,781)	0,936 (0,527)	1,410 (0,723) *	0,008

Nota.— As alterações significativas ($p < 0,05$) foram marcadas como * para CN > Grupo. Entre parêntesis é indicado o desvio padrão (DP) do volume da região indicada considerando os participantes de cada grupo.

Na análise de correlação envolvendo os indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCLnD e CCLD), o valor do volume do giro lingual foi positivamente correlacionado ($r=0,472$ e $p=0,018$) com os valores da EDG (Figura 14). Quando consideramos todos os 65 participantes da pesquisa a correlação entre o índice da

EDG e o volume do giro lingual foi menos evidente não apresentando significância estatística ($r=0,133$ e $p=0,304$).

Figura 14 – Associação entre o volume do giro lingual direito e a escala de depressão geriátrica (EDG). A linha preta contínua representa a regressão linear entre os dados, sendo indicados o valor de correlação de Pearson e o p-valor desta associação.

A distribuição espacial das principais reduções volumétricas nos grupos de pacientes em relação ao grupo CN estão apresentadas na figura 15. O grupo DA foi o grupo que apresentou perda volumétrica mais extensas em regiões exclusivas, ou seja, em regiões onde só esse grupo teve diminuição volumétrica em relação ao grupo CN (28%, cor rosa na figura 15). Estas alterações foram maiores no lobo temporal, parietal e frontal. O grupo CCLD, por outro lado, foi o grupo com menor extensão nas reduções volumétricas exclusivas (2%, cor rosa escuro na figura 15).

Entre os efeitos encontrados, o de maior extensão foi em áreas onde os grupos CCLnD e DA compartilharam o decréscimo de volume, com 39% de todas as regiões afetadas por alterações volumétricas nos pacientes em relação ao grupo de indivíduos saudáveis (cor roxa na figura 15). Estas alterações comuns a esses dois grupos abrangeram principalmente o lobo occipital e o lobo parietal. Foram observadas poucas áreas com alterações compartilhadas com o grupo CCLD, seja com o grupo CCLnD (1%, cor roxo escuro na figura 15) ou com os pacientes portadores de Doença de Alzheimer (4%, cor vermelho escuro na figura 15). Já a região do giro do cíngulo e do lóbulo parietal inferior concentrou a maioria dos voxels onde todos os grupos (CCLnD, CCLD e DA) tiveram redução volumétrica em relação ao grupo CN (9%, cor vermelho na figura 15).

Figura 15 – Áreas com diminuição significativa ($p < 0,01$) de volume nos grupos de pacientes em comparação com o grupo CN usando uma análise baseada em vértices da superfície cortical. As cores em tons de rosa, roxo, lilás, vinho e vermelho representam as áreas de cada efeito de um grupo e suas interseções. O número de voxels (a porcentagem relativa) com efeitos significativos em cada comparação é indicado em cada barra colorida. NS = Sem significância estatística.

Na comparação direta entre CCLnD e CCLD não houve diferenças em relação ao volume envolvendo extensas áreas. Unicamente uma redução de volume no grupo CCLnD em relação ao grupo CCLD foi encontrada na área do istmo do giro do cíngulo e do giro lingual do hemisfério direito (Figura 16).

Figura 16 – Resultados da comparação entre os grupos CCLnD e CCLD na análise exploratória das diferenças de volume. Imagem representa o corte sagital media do hemisfério direito. O espectro vermelho-amarelo significa volume na condição CCLnD > CCLD e o espectro azul escuro-claro na condição CCLD > CCLnD. A significância está apresentada em escala logarítmica $-\lg(p)$.

3.2.2 Espessura Cortical

No córtex entorrinal, a espessura cortical foi menor no grupo DA em comparação com os grupos CN e CCLD no hemisfério esquerdo e com os grupos CN e CCLnD no hemisfério direito. No giro lingual, os grupos AD e CCLnD apresentaram espessura cortical menor do que o grupo CN no hemisfério esquerdo, mas somente o grupo DA evidenciou semelhante redução no hemisfério direito (Figura 17).

As regiões corticais do precuneus, istmo do giro do cíngulo, giro parahipocampal e giro supramarginal apresentaram menor espessura cortical bilateralmente nos pacientes com DA em comparação com o grupo CN. Já no giro parietal inferior esta mesma redução foi somente significativa no hemisfério esquerdo (Tabela 3).

Figura 17 – Gráficos de barras contendo os valores médios de espessura cortical do córtex entorrinal e do giro lingual para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA. A alteração significativa do volume ($p < 0,05$) é marcada como * para CN > Grupo, ** CN e CCLnD > Grupo, *** CN, CCLnD e CCLD > Grupo. Os desvios padrão são adicionalmente representados nos gráficos.

Tabela 3 – Valores médios (DP) de espessura cortical dos 4 grupos aqui avaliados nas regiões cerebrais com reduções significativas (* $p < 0,05$) na espessura cortical entre o grupo DA e os restantes grupos avaliados.

Região	Hemisfério	CN	CCLnD	CCLD	DA	p
Istmo do Cíngulo	Esquerdo	2,392 (0,202)	2,219 (0,198)	2,244 (0,286)	2,069 (0,227)*	0,002
Precuneus		2,302 (0,149)	2,176 (0,173)	2,212 (0,130)	2,128 (0,162)*	0,014
Parahipocampal		2,769 (0,303)	2,722 (0,285)	2,666 (0,295)	2,450 (0,344)*	0,029
Supramarginal		2,340 (0,142)	2,257 (0,172)	2,258 (0,132)	2,184 (0,127)*	0,032
Istmo do Cíngulo	Direito	2,365 (0,191)	2,187 (0,193)	2,223 (0,247)	2,087 (0,216)*	0,004
Precuneus		2,247 (0,142)	2,165 (0,131)	2,170 (0,108)	2,087 (0,163)*	0,017
Parahippocampal		2,726 (0,239)	2,577 (0,233)	2,592 (0,299)	2,449 (0,327)*	0,047
Supramarginal		2,270 (0,131)	2,206 (0,133)	2,229 (0,125)	2,143 (0,147)*	0,068

Nota. – As duas últimas colunas referem-se aos valores de estatística F e significância (p valor) do teste ANOVA utilizado.

O grupo DA apresentou a maior extensão de regiões com redução na espessura cortical em comparação ao grupo CN, com 28% em áreas exclusivas e 52% em áreas compartilhadas com um ou os outros dois grupos de pacientes (Figura 18). Esse efeito foi maior nos lobos temporal, parietal e frontal. O grupo CCLD mostrou maior extensão de redução de espessura cortical exclusiva (10%, cor rosa escuro na figura 18) do que o grupo CCLnD (5%, cor rosa claro na figura 18). O grupo CCLD mostrou uma diminuição mais extensa na espessura cortical no hemisfério direito. Os 3

grupos de pacientes compartilharam 28% (cor vermelha na figura 18) de todas as regiões com redução na espessura cortical em relação ao grupo CN e o lobo parietal concentrou a maior parte do efeito. Em 18% (cor vinho na figura 18) das regiões com alterações significativas os grupos CCLD e DA compartilharam o efeito de redução de espessura cortical e em 10 % (cor lilás escura na figura 18) das regiões no caso dos grupos CCLnD e DA.

Figura 18 - Áreas com diminuição significativa ($p < 0,01$) da espessura cortical nos grupos de pacientes em comparação com o grupo CN usando uma análise baseada em vértices da superfície cortical. As cores em tons de rosa, roxo, lilás, vinho e vermelho representam as áreas de cada efeito de um grupo e suas interseções. O número de voxels (a porcentagem relativa) com efeitos significativos em cada comparação é indicado em cada barra colorida. NS = Sem significância estatística.

3.3 Avaliação da microestrutura da substância branca por DTI

3.3.1 Análise espacial global por TBSS

O grupo DA apresentou a maior extensão de alterações nos valores de Anisotropia Fracionada (FA) e difusibilidade média (MD) em relação ao grupo CN em regiões exclusivas, ou seja, em regiões onde só esse grupo teve diminuição de FA ou aumento de MD em relação ao grupo CN (56% para FA e 76% para MD entre todas as

alterações). Estas regiões estiveram espalhadas em todos os lobos cerebrais, cor rosa na figura 19. Os grupos CCLnD e CCLD mostraram diferenças muito menos extensas (7-15% entre todas as alterações) em FA em relação ao grupo CN, sendo bem localizadas na parte anterior do corpo caloso (figura 19, cores rosa claro e escuro).

Figura 19 – Resultados da análise DTI-TBSS evidenciando áreas com diminuição significativa ($p < 0,01$) de FA (linha superior) e aumento de MD (linha inferior) nos tratos de substância branca dos grupos CCLnD, CCL e DA em comparação com CN. As imagens estatísticas foram sobrepostas para visualização a um esqueleto médio de FA (verde) e a uma imagem ponderada em T1 no espaço padrão do Atlas MNI152 (escala de cinza). As cores em tons de rosa, roxo, lilás, vinho e vermelho representam as áreas de cada efeito de um grupo e suas interseções. O número de voxels (a porcentagem relativa) com efeitos significativos em cada comparação é indicado em cada barra colorida. NS = Sem significância estatística.

Em relação às áreas comuns entre todos os grupos com diminuição de FA ou aumento de MD em relação ao grupo CN (figura 19, cor vermelha), elas foram bem reduzidas (4% para FA e <1% para MD) e não coincidentes considerando o parâmetro em análise. As reduções de FA foram detectadas na coroa radiada anterior e posterior do hemisfério direito. Já as diferenças no MD foram localizadas no mesmo hemisfério, mas na região do estrato sagital.

Foram observadas alterações nos valores de FA e MD, em relação ao grupo CN, comuns aos grupos CCLD e DA, sendo localizadas no corpo caloso anterior (cor vermelho escuro, figura 19). Por outro lado, os indivíduos dos grupos CCLnD e DA mostraram menores valores de FA em relação ao grupo CN nas áreas de fórceps-

maior, porém MD mais elevados nos voxels pertencentes aos tratos ILF e IFOF esquerdos (cor lilás escuro Figura 19).

As diminuições de FA foram consideravelmente mais extensas quando comparadas aos aumentos de MD, seja na totalidade dos efeitos em relação ao grupo CN (59 341 vs 29 079 voxels), quanto em cada efeito individual como pode ser observado nas barras coloridas da figura 18.

Na comparação direta entre os grupos CCLnD e CCLD encontramos algumas sutis diferenças ao usar o valor de $p < 0,05$ nos escalares de difusão em voxels da região do cerebelo e lobo temporal direito, com o grupo CCLnD apresentando maior integridade na substância branca. Na difusibilidade axial (AxD) essas diferenças tornan-se mais significantes, ficando concentradas majoritariamente no lobo frontal direito (Figura 20).

Figura 20 - Análise DTI-TBSS de comparação entre indivíduos dos grupos CCLnD e CCLD avaliando a difusibilidade axial (AxD) usando como limiar de significância $p < 0,05$. As imagens estatísticas foram sobrepostas para visualização a um esqueleto médio de FA (verde) e a uma imagem ponderada em T1 no espaço padrão do Atlas MNI152 (escala de cinza). Os focos em vermelho-amarelo apresentam valores maiores de AxD no grupo CCLD em relação ao grupo CCLnD.

Ao analisar o efeito dos sintomas depressivos na integridade da substância branca nos indivíduos com declínio cognitivo leve, observamos uma correlação positiva entre o EDG e os valores da AxD em fibras do lobo frontal direito incluindo a parte anterior do corpo caloso, assim como, alguns pequenos focos no lobo parietal esquerdo (Figura 21).

Figura 21 – Regiões com correlação significativa entre os valores da escala de depressão geriátrica e os valores da difusibilidade axial usando o TBSS. Os focos em vermelho-amarelo representam locais com correlação positiva significativa ($p < 0,01$), ou seja, regiões onde maiores valores de AxD estão associados com maiores valores na EDG do indivíduo e vice-versa. As imagens estatísticas foram sobrepostas a um esqueleto médio de FA (verde) e ao standard MNI152 (escala de cinza) para visualização.

3.3.2 Tractografia

Assim como na análise morfométrica (seção 3.2), apresentamos os resultados que obtiveram somente diferenças estaticamente significativas entre os grupos CN e AD em tabelas. Nas figuras colocamos resultados onde os testes estatísticos possibilitaram diferenciar de alguma forma os grupos CCLnD e CCLD em relação aos escalares de difusão nos tratos de substância branca. Nos desconsideramos utilizar os resultados obtidos na região do Fornix devido as dificuldades de segmentação e a alta variabilidade dos resultados em pacientes com a DA.

Os valores de FA foram mais baixos bilateralmente no fascículo uncinado (UNC) (Figura 22) e no fórceps menor no grupo DA em comparação com o grupo CN. No UNC esquerdo, o valor de FA médio do grupo CCLD também foi menor do que no grupo CN (Figura 22). O UNC apresentou maior RD bilateralmente no grupo DA do que no grupo CN (Figura 22). O grupo CCLD, no hemisfério direito, e o grupo CCLnD, no hemisfério esquerdo, também apresentaram maior média de RD no UNC em comparação ao grupo CN (Figura 22).

Figura 22 – Gráficos de barras contendo os valores médios de anisotropia fracionada (FA) e difusividade radial (RD) dos fascículos uncinados para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA. Alteração significativa ($p < 0,05$) é marcada como * CN > Grupo em FA e CN < Grupo em RD. Os desvios padrão são adicionalmente representados nos gráficos.

No feixe angular do cíngulo direito, o valor médio de MD foi maior no grupo DA em comparação aos grupos CN e CCLnD (Figura 23).

Figura 23 – Gráficos de barras contendo os valores médios de difusividade radial (AxD) no fascículo occipito-frontal inferior e difusividade média (MD) dos feixes do cíngulo para os grupos CN, CCLnD, CCLD e DA. Alteração significativa ($p < 0,05$) é marcada como * CN e CCLnD < Grupo. Os desvios padrão são adicionalmente representados nos gráficos.

O grupo CN apresentou um valor médio maior que o grupo DA na difusibilidade média no ILF direito, no IFOF esquerdo e no UNC bilateral, na difusibilidade axial no SLFT e SLFP, ambos no hemisfério direito, e na difusibilidade radial no CAB e ILF direito (Tabela 4).

Tabela 4 – Valores médios (DP) nos escalares de difusão (FA, MD, RD, AxD) em tratos com diferenças entre os grupos CN, CCLnD, CCLD, DA.

Trato	EscalarD	Hemisfério CN	CCLnD	CCLD	DA	P
FMi	FA	Bilateral	0,445 (0,046)	0,413 (0,066)	0,423 (0,038)	0,387 (0,058)* 0,002
IFOF	MD [10 ⁻³ mm ² /s]	Esquerdo	0,852 (0,049)	0,868 (0,039)	0,870 (0,043)	0,905 (0,065)* 0,05
UNC	MD [10 ⁻³ mm ² /s]		0,811 (0,043)	0,844 (0,046)	0,836 (0,051)	0,858 (0,040)* 0,037
UNC	MD [10 ⁻³ mm ² /s]	Direito	0,824 (0,033)	0,848 (0,040)	0,856 (0,056)	0,876 (0,046)* 0,015
ILF	MD [10 ⁻³ mm ² /s]		0,811 (0,038)	0,839 (0,042)	0,824 (0,037)	0,850 (0,036)* 0,042
ILF	RD [10 ⁻³ mm ² /s]		0,587 (0,044)	0,619 (0,042)	0,607 (0,035)	0,631 (0,039)* 0,023
CAB	RD [10 ⁻³ mm ² /s]		0,667 (0,047)	0,667 (0,030)	0,671 (0,066)	0,713 (0,043)* 0,034
SFLP	AxD [10 ⁻³ mm ² /s]		1,102 (0,042)	1,122 (0,051)	1,120 (0,047)	1,151 (0,051)* 0,055
SFLT	AxD [10 ⁻³ mm ² /s]		1,125 (0,049)	1,148 (0,060)	1,152 (0,045)	1,183(0,063)* 0,042

Nota.— As alterações significativas ($p < 0,05$) foram marcadas como * para CN > Grupo. As duas últimas colunas referem-se aos valores de estatística F e significância (p valor) do teste ANOVA utilizado. As siglas dos tratos são indicados na primeira coluna.

Não houve correlação entre os valores de EDG e o valores dos escalares de difusão (FA, MD, AxD e RD) nos tratos avaliados.

3.4 Análise de conectividade funcional (CF)

A conectividade funcional entre pares de regiões das ROIs analisadas no grupo CN não teve alterações estatisticamente significativas em comparação com os grupos CCLnD e CCLD. Por outro lado, vinte conexões apresentaram uma redução da CF no grupo DA em relação ao grupo CN (cor de rosa na diagonal inferior da Figura 24). Por este motivo, a forma de comparação e visualização foi invertida em relação às análises anteriores de morfometria e integridade de substância branca. As comparações foram feitas em relação ao grupo de DA (escala de cores superior na figura 23). Nesta forma de comparação o grupo CN foi o grupo que apresentou maior quantidade de conexões exclusivas com diferenças entre os grupos, ou seja, em 13 conexões somente esse grupo teve aumento da CF em relação ao grupo DA (46%, cor azul clara na figura 24). Três conexões apresentaram concomitantemente maior CF em CN, CCLnD e CCLD em comparação ao grupo DA (L_HIP - R_PHG; R_HIP - L_THA; L_REC - L_TPO, cor verde oliva na figura 24). Além disso, o grupo CN compartilhou um aumento de CF com CCLnD na conexão R_ANG - L_REC (cor azul petróleo na figura 24) e com

CCLD na conexão L_MFG - L_SMG em relação ao DA (cor verde escuro na figura 24). Aumentos de CF em relação ao grupo DA e exclusivos dos pacientes com declínio cognitivo leve foram: CCLnD (cor amarela na figura 24) e CCLD (cor verde claro na figura 24).

Figura 24 – Matriz com elementos que representam conexões entre pares de regiões com conectividade funcional (CF) significativamente diferentes ($p\text{-FDR} < 0,05$) na comparação dos diferentes grupos. Elementos na diagonal inferior mostra conexões com maior CF no grupo CN em comparação com os grupos CCLnD, CCLD e DA. Os elementos acima da diagonal mostram conexões com maior CF nos grupos CN, CCL e CCLD em comparação com o grupo DA. As cores representam as conexões de cada efeito de um grupo e suas interseções. O número de conexões (a porcentagem relativa) com efeitos significativos em cada comparação é indicado em cada barra colorida. Regiões: 1-2 Giro Frontal Médio E/D (MFG), 3-4 Rectus E/D (REC), 5-6 Ínsula E/D (INS), 7-8 Cíngulo Anterior E/D (ACG), 9 -10 Cíngulo posterior E/D (PCG), 11-12 Hipocampo E/D (HIP), 13-14 Giro Parahipocampal E/D (PHG), 15-16 Amígdala E/D (AMYG), 17-18 Giro Lingual L/D (LING), 19-20 Supramarginal E/D (SMG), 21-22 Angular E/D (ANG), 23 -24 Precuneus E/D (PCUN), 25-26 Thalamus E/D (THA) e 27-28 Polo Temporal E/D (TPO). NS = Sem significância estatística.

Na comparação direta entre os grupos CCLnD e CCLD, somente, o MFG_R apresentou maior conectividade com o PCG_E ($T = 3,83$; $pFDR = 0,0086$) no grupo CCLnD do que no grupo CCLD. Ao flexibilizar o critério de significância estatística usando um $p < 0,01$ sem correção para múltiplas comparações, o MFG_R também apresentou maior conectividade com PCG_D ($T = 2,80$; $p = 0,0069$) e o HIP_R apresentou maior CF com o TPO_R ($T = 2,86$; $p = 0,0059$) no grupo CCLnD.

4 DISCUSSÃO

O lobo temporal medial é uma região chave tanto para a doença de Alzheimer^{27,85,216} quanto para a depressão tardia^{102,161,217}. Como vimos anteriormente na Subseção 1.2, essa região cerebral é uma das primeiras afetadas e uma das que mais sofrem o efeito da DA. Nossos resultados apontam que no hipocampo o grupo CCL deprimido apresentou maior redução volumétrica que o grupo CCL não deprimido, mas ainda em menor intensidade do que nos pacientes com DA inicial. Essa diminuição mais acentuada no volume no hipocampo em idosos deprimidos segue os achados de outros trabalhos, tanto no caso de idosos sem problemas cognitivos¹⁶² quanto em idosos com CCL²¹⁸. Estes achados em estudos anteriores indicam que os mecanismos fisiopatológicos relacionados DT estão relacionados diretamente com as causas dessa atrofia extra no hipocampo e ainda, podemos concordar com outros estudos ^{14–16} que a concomitância de ambos os fatores pode ser um sinal de alerta para o risco de demência. No entanto, essa atrofia mais proeminente do hipocampo de pacientes com CCLD pode não estar necessariamente relacionada a mecanismos tradicionalmente ligados à doença de DA, como a patologia amilóide²¹⁹.

Assim como o hipocampo, outras regiões do LTM com grande relevância para a DA, como a amígdala (Figura 11) e o córtex entorrinal (Figura 17), também apresentaram atrofia mais pronunciada no CCLD do que no grupo CCLnD, com exceção do córtex entorrinal esquerdo, onde o grupo CCLD obteve valores médios de volume e espessura cortical muito próximos do grupo de indivíduos cognitivamente normais.

Assim como no córtex entorrinal, o grupo CCLD apresentou notável assimetria com maior dano estrutural localizado no hemisfério direito (Figura 18, 22 e 23). Essa assimetria na depressão maior tem sido amplamente discutida na literatura, com alguns resultados não conclusivos. Por exemplo, no nível estrutural, um estudo recente ²²⁰ com um grande conjunto de dados mostra um pequeno efeito da assimetria nas causas da depressão maior, por outro lado, outros autores mostraram atrofia maior no hemisfério direito em pacientes com DT^{167,168,221}. Essas assimetrias foram encontradas principalmente nos lobos frontal, temporal e parietal, ¹⁶⁸ assim como em nosso caso com as análises de espessura cortical (figura 18). No nível funcional, a literatura também apresenta evidências desse desequilíbrio entre as áreas frontais esquerda e direita²²².

A comparação global das alterações de volume e espessura cortical (Figuras 15 e 18), dos grupos de pacientes em relação ao grupo controle, nos permitiu observar que

o grupo CCLnD possui maior atrofia cortical em áreas posteriores (lobos parietal e occipital) principalmente em áreas mais mediais destes lobos como, por exemplo, o precuneus, o cuneus, istmo do giro do cíngulo e giro lingual. Por outro lado, o grupo CCLD apresentou uma extensão maior de reduções de volume e espessura corticais no lobo temporal e frontal do hemisfério direito. O padrão de alterações estruturais para CCLnD foi semelhante ao encontrado na literatura para a DA (subseções 1.4.3), com uma atrofia mais contundente na região medial parietal. Do mesmo modo, o grupo CCLD apresentou um padrão semelhante ao encontrado na depressão tardia (subseções 1.4.4) com alterações no lobo temporal medial e também com atrofia frontal.

O corpo caloso foi uma das regiões mais sensíveis para identificar atrofia cerebral nos diferentes grupos de pacientes (CCLnD, CCLD e DA) em relação ao grupo CN. Essa característica do corpo caloso em relação a DA é bem conhecida na literatura, principalmente as regiões mais posteriores como a região do esplênio^{223,224}. Em geral, com exceção da porção posterior do corpo caloso, os grupos CCLnD, CCLD e DA apresentaram apenas uma pequena variação de volume entre eles, mas uma grande diminuição em relação ao grupo CN. O grupo CCLD, assim como o DA, apresentou volume reduzido na porção médio-anterior do corpo caloso (Figura 13). Parte das fibras que cruzam a área médio-anterior do corpo caloso são direcionadas ao córtex frontal superior, que também apresentou redução da espessura cortical no CCLD. O córtex frontal superior foi identificado como parte essencial da rede relacionada às funções executivas como a memória de trabalho²²⁵, bem como regiões parietais que também apresentavam redução na espessura cortical no CCLD (Figura 18). As redes de controle executivo têm sido relatadas como um dos domínios cognitivos mais afetados durante a depressão maior e também estão relacionadas à baixa resposta aos antidepressivos^{179,181}.

Uma das principais diferenças estruturais entre CCLnD e CCLD está no giro lingual, que assim como o istmo do giro do cíngulo, ambos bilateralmente, quase não apresentaram alterações de volume no grupo CCLD comparado ao grupo normal, ao contrário do grupo CCLnD (Figura 12). A espessura cortical do giro lingual também diminuiu significativamente, em comparação com o CN, nos grupos CCLnD e DA, diferentemente do grupo CCLD (Figura 12 e 17). O giro lingual direito foi uma das poucas regiões onde foi identificada alterações de volume na comparação direta entre CCLnD e CCLD (Figura 16) mostrando pouco efeito neurodegenerativo nessa região em pacientes com CCLD. Esta região ainda apresentou uma associação positiva com os valores da escala geriátrica de depressão (Figura 14). Esta correlação sugere que a

preservação do volume do giro lingual, assim como a atrofia maior no LTM, pode ser associada a sintomas depressivos em idosos com comprometimento cognitivo leve. Nossos achados indicam que o giro lingual pode ser uma área do cérebro que também apresenta uma acentuada atrofia em estágios iniciais da DA, assim como regiões vizinhas na direção do lobo temporal (Figura 12), entretanto esse achado não foi encontrado na literatura revisada. Acreditamos que essa diferença possa ser explicada porque na grande maioria dos outros trabalhos não existe especial atenção para indivíduos deprimidos na conformação dos grupos CCL e DA. Sendo assim, esses indivíduos por terem o giro lingual preservado aumentam a média do volume do grupo impedindo que a redução volumétrica seja detectada. O giro lingual é uma região do lobo occipital geralmente associada à memória visual e ao reconhecimento facial e espacial²²⁶, funções sabidamente prejudicadas com o avanço da doença de Alzheimer. Alterações estruturais do giro lingual também tem sido associadas em outros trabalhos^{144,227} ao baixo desempenho em testes neurocognitivos e à resposta a antidepressivos em pacientes com depressão maior.

Na análise global pelo TBSS (Figura 19), considerando a comparação em relação ao grupo CN, os grupos CCLnD e CCLD tiveram uma extensão semelhante de alterações em FA e MD com apenas pequenas variações locais no cérebro. A diminuição de integridade na substância branca em geral convergiu em todos os grupos principalmente nas fibras que cruzam as porções anteriores do corpo caloso e parte superior do lobo temporal, mas se diferenciando na extensão das alterações em cada grupo. Apesar de os grupos CCLD e CCLnD não possuírem grandes diferenças em relação a extensão das alterações de integridade da substância branca, eles apresentam diferenças em relação a localização das alterações. Assim como os resultados de volume e espessura cortical, no grupo CCLnD as alterações são maiores em regiões posteriores, lobo parietal e occipital, por outro lado, no grupo CCLD as alterações são maiores em regiões anteriores, principalmente no hemisfério direito. A diminuição da integridade da SB em regiões frontais de pacientes com depressão são achados frequentes na literatura^{169,173,174}, sendo que no nosso trabalho foram coincidentes espacialmente com regiões que apresentaram perda volumétrica e diminuição de espessura cortical.

A avaliação da microestrutura da substância branca a nível de tratos mostrou que o fascículo uncinado, que une regiões dos lobos temporal e frontal, apresentava maior deterioração no hemisfério direito do que no esquerdo (Figura 22). No UNC direito os valores médios de FA e RD no grupo DA foram mais próximos ao grupo CCLD, já no lado esquerdo foram mais próximos do grupo CCLnD. Esse mesmo efeito

também aconteceu na MD dos feixes do cíngulo angular anterior (Figura 23) O UNC e CAB direitos conectam algumas das regiões que apresentaram maior atrofia no CCLD na análise morfométrica, reforçando a ideia de assimetria no sentido esquerda-direita nessas regiões. A relação entre a integridade diminuída da substância branca no UNC e a depressão tardia é frequentemente relatada na literatura²²⁸, assim como na DA¹³²⁻¹³⁹.

Quando comparamos globalmente a substância branca entre os grupos CCLnD e CCLD identificamos maiores valores na AxD no hemisfério direito em regiões do cíngulo anterior e em fibras da região frontal superior no grupo CCLD (Figura 20). Como mencionado anteriormente, a diminuição da integridade da SB em regiões frontais é um achado frequente, principalmente no hemisfério direito^{173,174,221}. Entretanto, não encontramos estudos onde essas alterações foram maiores em relação a AxD. Ainda, alguns focos nessas mesmas regiões frontais e na região do precuneus apresentaram correlação positiva com os valores medidos pela escala EDG (Figura 21). Aumento no valores de AxD são associadas com lesões axonais e atrofia da substância branca²²⁹, indicando assim, um fator degenerativo mais acentuado na substância branca do lobo frontal direito de pacientes do grupo CCLD. Essas alterações podem estar correlacionadas com a severidade do quadro depressivo e com a desconexão de redes funcionais como a de modo padrão e a de controle executivo que possuem nós nessas regiões.

Na análise funcional, as alterações da conectividade entre os grupos DA e CN foram principalmente entre regiões do LTM como, por exemplo, hipocampo, amígdala e giro parahipocampal (Figura 24). Apesar de ser um achado comum na literatura ao serem avaliados pacientes com DA^{146,230,231}, era também esperado alterações mais evidentes nas grandes redes, principalmente, na rede de modo padrão. Entretanto, a região parietal medial (nó da DMN) apresentou uma diminuição na conectividade no grupo DA não suficientemente intensa para ficar dentro da significância estatística.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas dos grupos CCLnD e CCLD para os controles normais na análise de conectividade funcional. A conservação de CF nesses dois grupos sugere que as mudanças estruturais do cérebro são detectáveis primeiro e, dessa forma, são mais sensíveis para serem utilizados como recurso para a avaliação clínica. Isso não necessariamente significa, no entanto, que as alterações ocorrem primeiro estruturalmente e em seguida funcionalmente, pois a detectabilidade de cada alterações está também relacionada com a sensibilidade de cada método.

No grupo CCLD, as regiões do hipocampo e do para-hipocampo tiveram a CF maior com o giro lingual do que o grupo DA. O giro lingual mostra naturalmente um CF positiva alta com o hipocampo²³², mas no grupo CCLD, vimos uma hiperconectividade nessas conexões, uma vez que o CN não apresentou aumento de CF nos mesmos locais em relação ao DA. Por estar estruturalmente preservado e altamente conectado ao hipocampo, o giro lingual poderia ser usado em um processo neuronal compensatório para minimizar a perda funcional devido à atrofia do hipocampo no CCLD.

Na comparação direta entre a conectividade funcional dos grupos CCLnD e CCLD a principal diferença foi encontrada na CF entre o córtex frontal médio direito com o cíngulo posterior bilateral, com o grupo CCLD apresentando menor CF. O córtex frontal médio é um dos nós mais ativos da rede de controle executivo e o mesmo para cíngulo posterior no caso da rede DMN. A redução na CF em nós dessas redes pode representar um deficiência maior nos pacientes com CCLD para alternar entre essas redes, achado esse já reportado anteriormente em outros trabalhos em pacientes com depressão^{233,234}. Nossos resultados apontam ainda que além de perda volumétrica e de integridade da substância branca também ocorre uma desconexão funcional entre os nós da rede de controle executivo, com maior efeito no hemisfério direito.

Em todas as análises, grupo DA apresentou, como esperado, as mais extensas e severas alterações em relação ao grupo CN. Isso ocorreu tanto estruturalmente em relação às reduções de volume subcortical (figura 11 e tabela 2), volume e espessura corticais (figuras 12, 15, 17, 18 e tabela 3) e a integridade da substância branca (figura 19, 22, 23 e tabela 4), quanto às alterações na conectividade funcional (figura 24). Esses achados indicam que biomarcadores para doença de Alzheimer, utilizando neuroimagens de RM, não ficam restritos à atrofia cortical e subcortical, mas também para sinais de desconexão a nível estrutural e funcional.

Com base em nossos achados de neuroimagens, as principais diferenças estruturais e funcionais nos cérebros de pacientes com CCLD em relação aos com CCLnD são: 1-maior atrofia no LTM (bilateralmente). 2-assimetria entre os hemisférios nas regiões frontal, temporal e parietal, com maiores sinais de degeneração no lado direito. 3- Preservação estrutural de regiões medial posteriores, incluindo o istmo do giro do cíngulo e do giro lingual com a consequente hiperconetividade desta segunda região com o hipocampo. Esse padrão de CCLD pode ser considerado alarmante, uma vez que esse grupo tem maior probabilidade de

se converter em DA e reforça a ideia de que a DA pode ocorrer de forma heterogênea com alguns subtipos e padrões distintos de degeneração²¹⁶.

Algumas limitações metodológicas e experimentais podem ser identificadas em nosso estudo. Maior quantidade de indivíduos em cada grupo e um modelo de estudo longitudinal podem melhorar nossa capacidade de responder às nossas perguntas principais. Disfunção vascular evidente foi usada como critério de exclusão, no entanto, doenças vasculares têm sido intimamente relacionadas à DA e DT¹⁷⁷ e a ausência desses pacientes pode ocultar efeitos importantes na diferenciação entre as doenças. No entanto, comparamos a quantidade de lesões de substância branca em cada grupo, essas lesões se originam na maioria das vezes de doenças de pequenos vasos e outras disfunções vasculares e não encontramos diferenças entre os grupos CCLnD e CCLD.

Para trabalhos futuros, seria de grande relevância a consideração de outros testes cognitivos, de preferência com separação por domínios (Ex: memória, atenção, funções executivas e linguagem) e/ou de aspectos relacionados a depressão (Ex: resposta a antidepressivos e tempo dos sintomas) na análise ou até no desenho dos subgrupos de CCL. Essa informação adicional ajudaria refinar os resultados ou até isolar possível fatores de confusão.

5 CONCLUSÃO

Pelo nosso conhecimento atual, este é o primeiro estudo a realizar uma comparação direta em termos de análise estrutural e funcional usando neuroimagens entre indivíduos com CCL não deprimido e CCL deprimido. Nossos achados contribuem para um melhor entendimento das alterações cerebrais relacionadas ao quadro de CCL e à progressão para demência em concomitância com sintomas depressivos.

Um dos principais objetivos desse trabalho foi verificar se pacientes com CCL com e sem depressão possuíam diferenças estruturais e funcionais consistentes possíveis de serem identificadas por neuroimagens. Com base nos nossos resultados, pudemos confirmar estas diferenças, sendo elas detectáveis principalmente quando comparamos os dois grupos com sujeitos cognitivamente saudáveis.

Além disso, tínhamos como objetivo analisar se as diferenças encontradas no grupo de pacientes com CCL e depressão tinham relações com o padrão encontrado na DA, e ainda, se estas alterações do tipo DA eram intensas o suficiente para corroborar a ideia de um pródromo de DA. A atrofia mais acentuada do lobo temporal medial, típico da DA, que identificamos em pacientes com comprometimento cognitivo leve e depressão tardia poderia apontar nesse sentido ou para um quadro avançado do CCL. No entanto, as especificidades do grupo CCLD, em sua maioria divergentes do padrão de DA, nos levam a reforçar nossa hipótese de que não há um *continuum* definido entre CCLD e DA ou maior degeneração global evidente que justifique o status de um estágio avançado de CCL nem de um pródromo de DA, mas sim um subtipo de CCL que pode ser diferenciado por neuroimagem.

6 TRABALHOS SUBMETIDOS OU PUBLICADOS

Título: Structural and functional differences in the brain of elderly with depressed MCI and non-depressed MCI: Do neuroimaging findings in depressed MCI point to a prodromal Alzheimer's disease stage?

Observação: Artigo com os principais resultados do doutorado

Participação: Primeiro Autor

Status: Submetido

Periódico: Psychiatry and Clinical Neurosciences

A doença de Alzheimer (DA) e a depressão tardia (DT) têm uma relação complexa e indeterminada. Nos estágios de pré-demência, os pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) apresentam sintomas relacionados à depressão com relativa frequência, e essa combinação aumenta a chance de progressão para DA. Assim, trabalhos anteriores levantaram a possibilidade de que a DT poderia ser um fator de risco para DA ou CCL deprimido (CCLD) poderia ser até mesmo um estágio prodromático da DA. Neste trabalho, nosso objetivo foi usar a ressonância magnética para explorar as diferenças funcionais e estruturais no cérebro de pacientes com CCL com e sem depressão. Sessenta e cinco indivíduos foram divididos em quatro grupos: Cognitivamente Normal (CN), Comprometimento Cognitivo Leve Não Deprimido (CCLnD), CCLD e DA. Espessura cortical, volumes cerebrais e integridade da substância branca foram comparados entre os grupos. Também usamos dados de fMRI para avaliar as mudanças na conectividade funcional. Na comparação principal considerando os grupos CCLnD e CCLD relacionados ao CN: 1- Os pacientes com CCLD mostraram atrofia mais pronunciada nas estruturas do lobo temporal medial (hipocampo, amígdala e córtex entorrinal). 2- O CCLD apresentou assimetria significativa com maior dano estrutural do hemisfério direito. 3- O giro lingual e outras áreas posteriores permaneceram estruturalmente preservadas no grupo CCLD, ainda assim, o giro lingual apresentou maior conectividade funcional com o hipocampo do que outros grupos, inclusive CN. Nossos resultados sugerem que CCLD mostra mudanças específicas no cérebro que não correspondem totalmente ao esperado para um estágio avançado de CCL nem um pródromo de DA, mas um subtipo de CCL que pode ser diferenciado usando neuroimagem.

Título: Mapping Spatial Specificity of White Matter Lesion Tract Damage with Diffusion Tractography

Observação: Artigo com os resultados obtidos no doutorado sanduiche

Participação: Primeiro Autor (compartilhado)

Status: Submetido (Em revisão)

Periódico: Brain Connectivity Journal

As anormalidades do sinal da substância branca (WMSA, sigla em inglês) são comumente observadas no envelhecimento, muitas vezes quantificadas simplesmente como o volume total do tecido afetado. No entanto, a extensão e a especificidade com que as lesões da substância branca seletivamente interrompem os tratos da substância branca em uma base individual ainda não foram totalmente elucidadas. Para superar esses problemas, implementamos um procedimento de mapeamento de lesão de substância branca baseado em tractografia para definir a extensão da conectividade estrutural interrompida devido a lesões de substância branca em uma amostra de 15 idosos cognitivamente saudáveis (ICN) e 16 indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL). Este procedimento transforma mapas de lesões WMSA de adultos mais velhos no espaço de difusão nativo de adultos jovens cognitivamente saudáveis (JCN) para servir como um grupo de referência normativo de tractografia de substância branca. Como esperado, aqueles com CCL tiveram carga WMSA significativamente maior e maior alteração nas propriedades microestruturais dentro dos tratos danificados do que ICN. O aumento da carga de WMSA foi relacionado a uma maior probabilidade de tratos afetados por WMSA nas regiões posteriores da substância branca em ambos os grupos. Embora a anatomia dos tratos afetados fosse espacialmente semelhante entre os grupos CCL e ICN, existia variação entre os indivíduos. Esses dados demonstram a utilidade do mapeamento de tractografia de tecido lesionado para determinar sistemas vulneráveis e a utilidade potencial de integrar tais métodos em pesquisas sobre deficiência cognitiva e demência.

Título: Hematopoietic stem cell transplantation reverses white matter injury measured by diffusion-tensor imaging (DTI) in sickle cell disease patients

Participação: Primeiro Autor (compartilhado)

Status: Publicado

Periódico: Bone Marrow Transplantation

DOI: 10.1038/s41409-021-01365-z

A lesão cerebral na doença de anemia falciforme (DAF) compreende um amplo espectro de danos neurológicos. Déficits neurocognitivos foram descritos mesmo sem lesões neurológicas estabelecidas. DTI é um método rápido, não invasivo e sem contraste que permite a detecção de lesões de substância branca de aparência normal não detectadas por imagem de ressonância magnética convencional (IRM). O objetivo do estudo foi avaliar se o transplante de células-tronco pode reverter as lesões da substância branca em pacientes com DAF. Vinte e oito pacientes com DAF foram avaliados com ressonância magnética e DTI antes e após o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH, sigla em inglês), em comparação com 26 controles saudáveis (CN). As métricas de DTI incluíram anisotropia fracionada (FA), difusividade média (MD), radial (RD) e axial (AD), eficiência global, comprimento do caminho e coeficientes de agrupamento. Em comparação com CN, os pacientes com AF apresentaram menor FA ($p = 0,0086$) antes do TCTH. Após o TCTH, a FA aumentou e não foi diferente de controles saudáveis ($p = 0,1769$). As médias de MD, RD e AD diminuíram após o TCTH ($p = 0,0049$; $p = 0,0029$; $p = 0,0408$, respectivamente). Confirmamos os dados anteriores de lesões da substância branca na DAF e apresentamos evidências de que o TCTH promove a recuperação da lesão cerebral com potencial melhora da conectividade estrutural do cérebro.

Título: Profiles of cognitive impairment in the continuum from normal cognition to Alzheimer's clinical syndrome: Contributions of the short-term memory binding tests

Participação: Co-Autor

Status: Publicado

Periódico: International Journal of Geriatric Psychiatry

DOI: 10.1002/gps.5370

Os testes do tipo binding de memória de curto prazo (BMCP) avaliam a capacidade dos participantes de lembrar a integração de características, como formas (ou objetos) e cores, formando uma representação única na memória. Neste trabalho, foi investigado dois paradigmas do BMCP: detecção de mudanças (DM) e evocação livre (EL). O objetivo do trabalho foi investigar o perfil cognitivo nas tarefas de DM e EL de três grupos diagnósticos: cognitivamente normal (CN), comprometimento cognitivo leve (CCL) e síndrome clínica de Alzheimer (SCA). Além disso, foi comparado e calculado a precisão das tarefas DM e EL para identificar participantes dos grupos CCL e SCA. Os participantes foram 24 CN, 24 CCL e 37 SCA. Os escores cognitivos dos grupos clínicos foram comparados por meio de análise de variância (ANOVA) e análises ROC foram realizadas para verificar a precisão das tarefas de BMCP. Na tarefa DM, CN era diferente de CCL e DA ($CN > CCL = SCA$), enquanto na tarefa EL todos os grupos eram diferentes ($CN > CCL > SCA$). As análises ROC mostraram uma área sob a curva (AUC) de 0,855 comparando CN com CCL para a tarefa DM e 0,975 para o EL. A AUC comparando CN e DA foi de 0,924 para o CD e 0,973 para a tarefa de FR. A tarefa FR mostrou melhor acurácia para identificar pacientes com CCL e a mesma acurácia para detectar SCA. Os presentes achados indicam que deficiências em CD e FR de representações ligadas são características dos perfis cognitivos de pacientes com CCL e SCA.

REFERÊNCIAS¹

1. Prince M, Wimo A, Guerchat M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015. *Alzheimer's Dis Int World Alzheimer Rep 2015*. Published online 2015. doi:10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x
2. Leyhe T, Reynolds CF, Melcher T, et al. A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimer's Dement*. Published online 2017. doi:10.1016/j.jalz.2016.08.007
3. Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. Published online 2003. doi:10.1176/appi.ajp.160.5.857
4. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: The MIRAGE Study. *Arch Neurol*. Published online 2003. doi:10.1001/archneur.60.5.753
5. Liu R, Yue Y, Hou Z, Yuan Y, Wang Q. Risk factors associated with cognitions for late-onset depression based on anterior and posterior default mode sub-networks. *J Affect Disord*. Published online 2018. doi:10.1016/j.jad.2018.04.065
6. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry*. Published online 2006. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530
7. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or alzheimer's disease in 30 us alzheimer's disease centers. In: *Handbook of Depression in Alzheimer's Disease*. ; 2015. doi:10.3233/978-1-61499-542-5-69
8. Panza F, Frisardi V, Capurso C, et al. Late-Life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*. Published online 2010. doi:10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
9. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al. Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: A 28-year follow-up study. *JAMA Psychiatry*. Published online 2017. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0660
10. Gasser A-I, Salamin V, Zumbach S. [Late life depression or prodromal Alzheimer's disease: Which tools for the differential diagnosis?]. *Encephale*. 2018;44(1):52-58. doi:10.1016/j.encep.2017.03.002
11. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas*. 2014;79(2):184-190. doi:10.1016/j.maturitas.2014.05.009
12. Ly M, Karim HT, Becker JT, et al. Late-life depression and increased risk of dementia: a longitudinal cohort study. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):147.

¹ De acordo com a ABNT NBR 6023 (2018).

doi:10.1038/s41398-021-01269-y

13. Brommelhoff JA, Gatz M, Johansson B, McArdle JJ, Fratiglioni L, Pedersen NL. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging*. 2009;24(2):373-384. doi:10.1037/a0015713
14. Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, et al. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: Predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. Published online 2007. doi:10.1002/gps.1716
15. Lee GJ, Lu PH, Hua X, et al. Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in alzheimer's disease-related regions. *Biol Psychiatry*. Published online 2012. doi:10.1016/j.biopsych.2011.12.024
16. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, Castro Costa E, Diniz BS. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):905-911. doi:10.1002/gps.4406
17. Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci*. Published online 2009. doi:10.3389/neuro.09.031.2009
18. Herculano-Houzel S. The glia/neuron ratio: How it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia*. 2014;62(9):1377-1391. doi:10.1002/glia.22683
19. Purves D. *Neuroscience*. W. H. Freeman; 2008. <https://books.google.com.br/books?id=OoZFAQAIAAJ>
20. Zimmer C. 100 trillion connections. *Sci Am*. Published online 2011. doi:10.1038/scientificamerican0111-58
21. Nave K-A, Werner HB. Myelination of the Nervous System: Mechanisms and Functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*. Published online 2014. doi:10.1146/annurev-cellbio-100913-013101
22. Allen NJ, Barres BA. Neuroscience: Glia - more than just brain glue. *Nature*. Published online 2009. doi:10.1038/457675a
23. Budday S, Raybaud C, Kuhl E. A mechanical model predicts morphological abnormalities in the developing human brain. *Sci Rep*. Published online 2014. doi:10.1038/srep05644
24. Center M and A. Behavior & Personality Changes. Weill Institute of Neuroscience, University of California. Published 2018. Accessed October 10, 2018. <https://memory.ucsf.edu/behavior-personality-changes>
25. Raslau FD, Mark IT, Klein AP, Ulmer JL, Mathews V, Mark LP. Memory part 2: the role of the medial temporal lobe. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(5):846-849. doi:10.3174/ajnr.A4169
26. Amaral DG. Introduction: what is where in the medial temporal lobe? *Hippocampus*. 1999;9(1):1-6. doi:10.1002/(SICI)1098-

1063(1999)9:1<1::AID-HIPO1>3.0.CO;2-T

27. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-259. doi:10.1007/BF00308809
28. Gilles FH, Shankle W, Dooling EC. CHAPTER 12 - MYELINATED TRACTS: GROWTH PATTERNS. In: GILLES FH, LEVITON A, DOOLING ECBT-TDHB, eds. Butterworth-Heinemann; 1983:117-183. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-7236-7017-9.50018-1
29. Rilling JK, Glasser MF, Preuss TM, et al. The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nat Neurosci.* 2008;11(4):426-428. doi:10.1038/nn2072
30. Rilling JK, Glasser MF, Jbabdi S, Andersson J, Preuss TM. Continuity, divergence, and the evolution of brain language pathways. *Front Evol Neurosci.* 2011;3:11. doi:10.3389/fnevo.2011.00011
31. Wang X, Pathak S, Stefaneanu L, Yeh F-C, Li S, Fernandez-Miranda JC. Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain. *Brain Struct Funct.* 2016;221(4):2075-2092. doi:10.1007/s00429-015-1028-5
32. Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Forkel SJ, et al. A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat Neurosci.* 2011;14(10):1245-1246. doi:10.1038/nn.2905
33. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain.* 2003;126(Pt 9):2093-2107. doi:10.1093/brain/awg203
34. Latini F, Mårtensson J, Larsson E-M, et al. Segmentation of the inferior longitudinal fasciculus in the human brain: A white matter dissection and diffusion tensor tractography study. *Brain Res.* 2017;1675:102-115. doi:10.1016/j.brainres.2017.09.005
35. Panesar SS, Yeh F-C, Jacquesson T, Hula W, Fernandez-Miranda JC. A Quantitative Tractography Study Into the Connectivity, Segmentation and Laterality of the Human Inferior Longitudinal Fasciculus. *Front Neuroanat.* 2018;12:47. doi:10.3389/fnana.2018.00047
36. ffytche DH, Blom JD, Catani M. Disorders of visual perception. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry.* 2010;81(11):1280-1287. doi:10.1136/jnnp.2008.171348
37. Hau J, Sarubbo S, Perchey G, et al. Cortical Terminations of the Inferior Fronto-Occipital and Uncinate Fasciculi: Anatomical Stem-Based Virtual Dissection. *Front Neuroanat.* 2016;10:58. doi:10.3389/fnana.2016.00058
38. Panesar SS, Yeh F-C, Deibert CP, et al. A diffusion spectrum imaging-based tractographic study into the anatomical subdivision and cortical connectivity of the ventral external capsule: uncinate and inferior fronto-occipital fascicles. *Neuroradiology.* 2017;59(10):971-987. doi:10.1007/s00234-017-1874-3
39. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H. Anatomic dissection of

the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex*. 2010;46(5):691-699. doi:10.1016/j.cortex.2009.07.015

40. Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1692-1707. doi:10.1093/brain/awt094
41. Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, et al. The optimal trackability threshold of fractional anisotropy for diffusion tensor tractography of the corticospinal tract. *Magn Reson Med Sci MRMS an Off J Japan Soc Magn Reson Med*. 2004;3(1):11-17. doi:10.2463/mrms.3.11
42. Holodny AI, Gor DM, Watts R, Gutin PH, Ulug AM. Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports. *Radiology*. 2005;234(3):649-653. doi:10.1148/radiol.2343032087
43. Almasri O. An Essay on the Human Corticospinal Tract: History, Development, Anatomy, and Connections. *Neuroanatomy*. 2011;10:1-4.
44. Gong G, Jiang T, Zhu C, et al. Asymmetry analysis of cingulum based on scale-invariant parameterization by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*. 2005;24(2):92-98. doi:10.1002/hbm.20072
45. Concha L, Gross DW, Beaulieu C. Diffusion tensor tractography of the limbic system. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(9):2267-2274.
46. Vogt B. *Cingulate Neurobiology and Disease*. OUP Oxford; 2009. <https://books.google.com.br/books?id=jJuk7MRD1GkC>
47. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;92:104-127. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.05.008
48. Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(8):1724-1737. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.07.001
49. Senova S, Fomenko A, Gondard E, Lozano AM. Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*. 2020;91(5):547-559. doi:10.1136/jnnp-2019-322375
50. Baynes K. Corpus Callosum. In: Ramachandran VSBT-E of the HB, ed. Academic Press; 2002:51-64. doi:<https://doi.org/10.1016/B0-12-227210-2/00107-2>
51. Voineskos AN, Rajji TK, Lobaugh NJ, et al. Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: a DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiol Aging*. 2012;33(1):21-34. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.009
52. Steinmann S, Leicht G, Mulert C. Interhemispheric auditory connectivity: structure and function related to auditory verbal hallucinations. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:55. doi:10.3389/fnhum.2014.00055

53. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995;34(4):537-541. doi:10.1002/mrm.1910340409
54. Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, Beckmann CF, Tendolkar I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;56:330-344. doi:https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014
55. Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cereb Cortex*. 2008;19(1):72-78. doi:10.1093/cercor/bhn059
56. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):279-296. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.09.002
57. Sheline YI, Barch DM, Price JL, et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(6):1942-1947. doi:10.1073/pnas.0812686106
58. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010;214(5-6):655-667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0
59. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J Neurosci*. 2007;27(9):2349-2356. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
60. Vijayakumar N, Cheng TW, Pfeifer JH. Neural correlates of social exclusion across ages: A coordinate-based meta-analysis of functional MRI studies. *Neuroimage*. 2017;153:359-368. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.050
61. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(10):483-506. doi:https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003
62. Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(6):229-235. doi:10.1016/j.tics.2007.04.005
63. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:167-202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167
64. Müller NG, Knight RT. The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*. 2006;139(1):51-58. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.09.018
65. Association A. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. Published online 2018. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.001
66. Herrera EJ, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-108. doi:10.1097/00002093-200204000-00007

67. Wu KY, Hsiao IT, Chen CS, et al. Increased brain amyloid deposition in patients with a lifetime history of major depression: Evidenced on 18F-florbetapir (AV-45/Amyvid) positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Published online 2014. doi:10.1007/s00259-013-2627-0
68. Shokri-Kojori E, Wang G-J, Wiers CE, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(17):4483 LP - 4488. <http://www.pnas.org/content/115/17/4483.abstract>
69. de la Torre J. The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging. *J Alzheimers Dis*. Published online 2018. doi:10.3233/JAD-180004
70. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and Risk for Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry*. Published online 2006. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530
71. Mahley RW, Rall SC. A <scp>POLIPOPROTEIN</scp> E: Far More Than a Lipid Transport Protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. Published online 2000. doi:10.1146/annurev.genom.1.1.507
72. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2015;52:1-18. doi:<https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.06.008>
73. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-185. doi:10.1126/science.1566067
74. Dickson DW. The pathogenesis of senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56(4):321-339. doi:10.1097/00005072-199704000-00001
75. Evin G, Weidemann A. Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease Abeta amyloid peptides. *Peptides*. 2002;23(7):1285-1297. doi:10.1016/s0196-9781(02)00063-3
76. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. Published online 2015. doi:10.1038/nrn3880
77. Jack CRJ, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
78. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(11):1087-1095. doi:10.1093/jnen/62.11.1087
79. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, Neuropathology, and Dementia. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2302-2309. doi:10.1056/NEJMoa0806142
80. Bouwman FH, Schoonenboom NSM, Verwey NA, et al. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30(12):1895-1901. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.007

81. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67(3):446-452. doi:10.1212/01.wnl.0000228230.26044.a4
82. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1509-1517. doi:10.1001/archneur.65.11.1509
83. Josephs KA, Whitwell JL, Ahmed Z, et al. Beta-amyloid burden is not associated with rates of brain atrophy. *Ann Neurol*. 2008;63(2):204-212. doi:10.1002/ana.21223
84. Fox NC, Freeborough PA. Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: validation and application to Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging*. 1997;7(6):1069-1075. doi:10.1002/jmri.1880070620
85. Ramos Bernardes da Silva Filho S, Oliveira Barbosa JH, Rondinoni C, et al. Neuro-degeneration profile of Alzheimer's patients: A brain morphometry study. *NeuroImage Clin*. Published online 2017. doi:10.1016/j.nicl.2017.04.001
86. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15056. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
<http://10.0.4.14/nrdp.2015.56>
87. Mather M, Harley CW. The Locus Coeruleus: Essential for Maintaining Cognitive Function and the Aging Brain. *Trends Cogn Sci*. Published online 2016. doi:10.1016/j.tics.2016.01.001
88. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
89. Roberts R, Knopman DS. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):753-772. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>
90. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013;3(1):320-332. doi:10.1159/000354370
91. Nyunt MSZ, Chong MS, Lim WS, Lee TS, Yap P, Ng TP. Reliability and Validity of the Clinical Dementia Rating for Community-Living Elderly Subjects without an Informant. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013;3(1):407-416. doi:10.1159/000355122
92. Hughes C, Berg L, Danziger W. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. Published online 1982. doi:10.1192/bjp.140.6.566
93. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):58-67. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.3162

94. Stone AB, Pearlstein TB. Evaluation and treatment of changes in mood, sleep, and sexual functioning associated with menopause. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1994;21(2):391-403.
95. Luppá M, Sikorski C, Luck T, et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life – Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2012;136(3):212-221. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.033>
96. Marty M, Segal D. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. In: ; 2015:965-970.
97. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):188. doi:10.1038/s41398-019-0514-6
98. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. “Vascular depression” hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(10):915-922. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830220033006
99. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233(9):1623-1636. doi:10.1007/s00213-016-4214-0
100. Morgese MG, Schiavone S, Trabace L. Emerging role of amyloid beta in stress response: Implication for depression and diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2017;817:22-29. doi:10.1016/j.ejphar.2017.08.031
101. Mahgoub N, Alexopoulos GS. Amyloid Hypothesis: Is There a Role for Antiamyloid Treatment in Late-Life Depression? *Am J Geriatr psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2016;24(3):239-247. doi:10.1016/j.jagp.2015.12.003
102. Linnemann C, Lang UE. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front Pharmacol.* 2020;11:279. doi:10.3389/fphar.2020.00279
103. Lenze EJ, Sheffrin M, Driscoll HC, et al. Incomplete response in late-life depression: getting to remission. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(4):419-430. doi:10.31887/DCNS.2008.10.4/jlenze
104. Roose SP, Suthers KM. Antidepressant response in late-life depression. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 1:4-8.
105. Allan CL, Ebmeier KP. Review of treatment for late-life depression. *Adv Psychiatry Treat.* 2013;19(4):302-309. doi:DOI: 10.1192/apt.bp.112.010835
106. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
107. Yesavage JA, Sheikh JI. 9/ Geriatric Depression Scale (GDS). *Clin Gerontol.* 1986;5(1-2):165-173. doi:10.1300/J018v05n01_09
108. Greenberg SA. How to try this: the Geriatric Depression Scale: Short Form. *Am J Nurs.* 2007;107(10):60-70. doi:10.1097/01.NAJ.0000292204.52313.f3
109. Edelman RR. The History of MR Imaging as Seen through the Pages of

- Radiology. *Radiology*. 2014;273(2S):S181-S200.
doi:10.1148/radiol.14140706
110. Basser PJ, Mattiello J, Lebihan D. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *J Magn Reson Ser B*. 1994;103(3):247-254. doi:https://doi.org/10.1006/jmrb.1994.1037
 111. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed*. 1995;8(7-8):333-344. doi:10.1002/nbm.1940080707
 112. Winston GP. The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI. *Quant Imaging Med Surgery; Vol 2, No 4 (December 2012) Quant Imaging Med Surg*. Published online 2012. https://qims.amegroups.com/article/view/1315
 113. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med*. 2000;44(4):625-632. doi:10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::aid-mrm17>3.0.co;2-o
 114. Song S-K, Sun S-W, Ju W-K, Lin S-J, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*. 2003;20(3):1714-1722. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.07.005
 115. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002;17(3):1429-1436. doi:10.1006/nimg.2002.1267
 116. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1999;45(2):265-269. doi:10.1002/1531-8249(199902)45:2<265::aid-ana21>3.0.co;2-3
 117. Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*. 2007;34(1):144-155. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.018
 118. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(24):9868-9872. doi:10.1073/pnas.87.24.9868
 119. Singleton MJ. Functional Magnetic Resonance Imaging. *Yale J Biol Med*. 2009;82(4):233.
 120. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(12):5675-5679. doi:10.1073/pnas.89.12.5675
 121. Van Dijk KRA, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol*. 2010;103(1):297-321. doi:10.1152/jn.00783.2009

122. Jack CR, Shiung MM, Gunter JL, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*. Published online 2004. doi:10.1212/01.WNL.0000110315.26026.EF
123. Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, et al. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimers disease. *Brain*. Published online 2009. doi:10.1093/brain/awp123
124. Bottino CMC, Castro CC, Gomes RLE, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Louzã Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatrics*. Published online 2002. doi:10.1017/S1041610202008281
125. Clerx L, Jacobs HIL, Burgmans S, et al. Sensitivity of Different MRI-Techniques to Assess Gray Matter Atrophy Patterns in Alzheimer's Disease is Region-Specific. *Curr Alzheimer Res*. Published online 2013. doi:10.2174/15672050113109990158
126. Du AT, Schuff N, Amend D, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Published online 2001. doi:10.1136/jnnp.71.4.441
127. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. Published online 2002. doi:10.1016/S0896-6273(02)00569-X
128. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*. Published online 2004. doi:10.1016/S0197-4580(03)00084-8
129. Ribeiz SRI, Duran F, Oliveira MC, et al. Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late-life depression: A cross-sectional and prospective study. *PLoS One*. Published online 2013. doi:10.1371/journal.pone.0080049
130. Jacobs HIL, Van Boxtel MPJ, Jolles J, Verhey FRJ, Uylings HBM. Parietal cortex matters in Alzheimer's disease: An overview of structural, functional and metabolic findings. *Neurosci Biobehav Rev*. Published online 2012. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.06.009
131. La Joie R, Visani A V, Baker SL, et al. Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Sci Transl Med*. 2020;12(524):eaau5732. doi:10.1126/scitranslmed.aau5732
132. Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, et al. Diffusion tensor imaging and Tract-Based Spatial Statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2011;32(9):1558-1571. doi:https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.006
133. Lee S-H, Coutu J-P, Wilkens P, Yendiki A, Rosas HD, Salat DH. Tract-Based Analysis of White Matter Degeneration in Alzheimer's Disease. *Neuroscience*. 2015;301:79-89. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.049

134. Hiyoshi-Taniguchi K, Oishi N, Namiki C, et al. The Uncinate Fasciculus as a Predictor of Conversion from Amnesic Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease. *J Neuroimaging*. 2015;25(5):748-753. doi:10.1111/jon.12196
135. Kitamura S, Kiuchi K, Taoka T, et al. Longitudinal white matter changes in Alzheimer's disease: A tractography-based analysis study. *Brain Res*. 2013;1515:12-18. doi:https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.03.052
136. Pievani M, Agosta F, Pagani E, et al. Assessment of white matter tract damage in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(12):1862-1875. doi:10.1002/hbm.20978
137. Sun X, Salat D, Upchurch K, Deason R, Kowall N, Budson A. Destruction of white matter integrity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J Investig Med*. Published online 2014. doi:10.1097/JIM.0000000000000102
138. Mielke MM, Kozauer NA, Chan KCG, et al. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. Published online 2009. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.054
139. Mayo CD, Mazerolle EL, Ritchie L, Fisk JD, Gawryluk JR. Longitudinal changes in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin*. Published online 2017. doi:10.1016/j.nicl.2016.12.012
140. Patil RB, Ramakrishnan S. Analysis of sub-anatomic diffusion tensor imaging indices in white matter regions of Alzheimer with MMSE score. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;117(1):13-19. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.06.004
141. Villain N, Fouquet M, Baron J-C, et al. Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133(11):3301-3314. doi:10.1093/brain/awq203
142. Brier M, Thomas JB, Snyder AZ, et al. Loss of Intra- and Inter-Network Resting State Functional Connections with Alzheimer's Disease Progression. *J Neurosci*. 2012;32(26):8890-8899. doi:10.1523/JNEUROSCI.5698-11.2012
143. Gili T, Cercignani M, Serra L, et al. Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*. 2011;82(1):58 LP - 66. <http://jnnp.bmj.com/content/82/1/58.abstract>
144. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133(5):1352-1367. doi:10.1093/brain/awq075
145. Balthazar MLF, Pereira FRS, Lopes TM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(4):1237-1246. doi:10.1002/hbm.22248
146. Sorg C, Riedl V, Mühlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in

individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Published online 2007. doi:10.1073/pnas.0708803104

147. Agosta F, Pievani M, Geroldi C, Copetti M, Frisoni GB, Filippi M. Resting state fMRI in Alzheimer's disease: Beyond the default mode network. *Neurobiol Aging*. Published online 2012. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.007
148. Binnewijzend MAA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E, et al. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. Published online 2012. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.003
149. Zhang HY, Wang SJ, Liu B, et al. Resting brain connectivity: Changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*. Published online 2010. doi:10.1148/radiol.10091701
150. Song J, Qin W, Liu Y, et al. Aberrant Functional Organization within and between Resting-State Networks in AD. *PLoS One*. Published online 2013. doi:10.1371/journal.pone.0063727
151. Li R, Wu X, Chen K, Fleisher AS, Reiman EM, Yao L. Alterations of directional connectivity among resting-state networks in Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol*. Published online 2013. doi:10.3174/ajnr.A3197
152. Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE- ϵ 4 allele. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(17):7209-7214. doi:10.1073/pnas.0811879106
153. Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF A β 42. *J Neurosci*. 2010;30(50):17035-17040. doi:10.1523/JNEUROSCI.3987-10.2010
154. Liu Y, Yu C, Zhang X, et al. Impaired long distance functional connectivity and weighted network architecture in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. 2014;24(6):1422-1435. doi:10.1093/cercor/bhs410
155. Qureshi MNI, Ryu S, Song J, Lee KH, Lee B. Evaluation of Functional Decline in Alzheimer's Dementia Using 3D Deep Learning and Group ICA for rs-fMRI Measurements. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:8. doi:10.3389/fnagi.2019.00008
156. Bozzali M, Padovani A, Caltagirone C, Borroni B. Regional grey matter loss and brain disconnection across Alzheimer disease evolution. *Curr Med Chem*. 2011;18(16):2452-2458. doi:10.2174/092986711795843263
157. Brier MR, Thomas JB, Ances BM. Network dysfunction in Alzheimer's disease: refining the disconnection hypothesis. *Brain Connect*. 2014;4(5):299-311. doi:10.1089/brain.2014.0236
158. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*. 2010;74(3):201-209. doi:10.1212/WNL.0b013e3181cb3e25
159. Russo MJ, Campos J, Vázquez S, Sevlever G, Allegri RF. Adding Recognition Discriminability Index to the Delayed Recall Is Useful to Predict Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in the Alzheimer's

- Disease Neuroimaging Initiative. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:46. doi:10.3389/fnagi.2017.00046
160. Li H-T, Yuan S-X, Wu J-S, Gu Y, Sun X. Predicting Conversion from MCI to AD Combining Multi-Modality Data and Based on Molecular Subtype. *Brain Sci.* 2021;11(6). doi:10.3390/brainsci11060674
 161. Du M, Liu J, Chen Z, et al. Brain grey matter volume alterations in late-life depression. *J Psychiatry Neurosci.* Published online 2014. doi:10.1503/jpn.130275
 162. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: Long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry.* Published online 2002. doi:10.1176/appi.ajp.159.8.1424
 163. Joko T, Washizuka S, Sasayama D, et al. Patterns of hippocampal atrophy differ among Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and late-life depression. *Psychogeriatrics.* Published online 2016. doi:10.1111/psyg.12176
 164. Lebedeva A, Borza T, Håberg AK, et al. Neuroanatomical correlates of late-life depression and associated cognitive changes. *Neurobiol Aging.* Published online 2015. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.020
 165. Burke J, McQuoid DR, Payne ME, Steffens DC, Krishnan RR, Taylor WD. Amygdala volume in late-life depression: Relationship with age of onset. *Am J Geriatr Psychiatry.* Published online 2011. doi:10.1097/JGP.0b013e318211069a
 166. Chang C-C, Yu S-C, McQuoid DR, et al. Reduction of dorsolateral prefrontal cortex gray matter in late-life depression. *Psychiatry Res.* 2011;193(1):1-6. doi:10.1016/j.psychres.2011.01.003
 167. Mackin RS, Tosun D, Mueller SG, et al. Patterns of reduced cortical thickness in late-life depression and relationship to psychotherapeutic response. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;21(8):794-802. doi:10.1016/j.jagp.2013.01.013
 168. Zuo Z, Ran S, Wang Y, et al. Asymmetry in cortical thickness and subcortical volume in treatment-naïve major depressive disorder. *NeuroImage Clin.* 2019;21:101614. doi:https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101614
 169. Harada K, Ikuta T, Nakashima M, et al. Altered connectivity of the anterior cingulate and the posterior superior temporal gyrus in a longitudinal study of later-life depression. *Front Aging Neurosci.* Published online 2018. doi:10.3389/fnagi.2018.00031
 170. Reppermund S, Zhuang L, Wen W, et al. White matter integrity and late-life depression in community-dwelling individuals: Diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Br J Psychiatry.* Published online 2014. doi:10.1192/bjp.bp.113.142109
 171. Duffy SL, Paradise M, Hickie IB, Lewis SJG, Naismith SL, Lagopoulos J. Cognitive impairment with and without depression history: An analysis of white matter microstructure. *J Psychiatry Neurosci.* Published online 2014. doi:10.1503/jpn.130079

172. Charlton RA, Lamar M, Zhang A, Yang S, Ajilore O, Kumar A. White-matter tract integrity in late-life depression: Associations with severity and cognition. *Psychol Med*. Published online 2014. doi:10.1017/S0033291713001980
173. Bae JN, MacFall JR, Krishnan KRR, Payne ME, Steffens DC, Taylor WD. Dorsolateral Prefrontal Cortex and Anterior Cingulate Cortex White Matter Alterations in Late-Life Depression. *Biol Psychiatry*. Published online 2006. doi:10.1016/j.biopsych.2006.03.052
174. Tadayonnejad R, Yang S, Kumar A, Ajilore O. Multimodal brain connectivity analysis in unmedicated late-life depression. *PLoS One*. Published online 2014. doi:10.1371/journal.pone.0096033
175. Van Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, Stehouwer CDA, Schram MT. Association of microvascular dysfunction with late-life depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Published online 2017. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0984
176. Respino M, Jaywant A, Kuceyeski A, et al. The impact of white matter hyperintensities on the structural connectome in late-life depression: Relationship to executive functions. *NeuroImage Clin*. Published online 2019. doi:10.1016/j.nicl.2019.101852
177. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Published online 2008. doi:10.1136/jnnp.2007.124651
178. Zhang A-J, Yu X-J, Wang M. The clinical manifestations and pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Neurosci Bull*. 2010;26(3):257-264. doi:10.1007/s12264-010-1210-y
179. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, Murphy CF, Lim KO, Gunning FM. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. *J Affect Disord*. 2012;139(1):56-65. doi:https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.002
180. Yuen GS, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ, et al. The salience network in the apathy of late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(11):1116-1124. doi:10.1002/gps.4171
181. Aizenstein HJ, Butters MA, Wu M, et al. Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: episodic and persistent phenomena. *Am J Geriatr psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2009;17(1):30-42. doi:10.1097/JGP.0b013e31817b60af
182. Wang Z, Yuan Y, Bai F, et al. Altered functional connectivity networks of hippocampal subregions in remitted late-onset depression: A longitudinal resting-state study. *Neurosci Bull*. Published online 2015. doi:10.1007/s12264-014-1489-1
183. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(7):4259-4264. doi:10.1073/pnas.071043098

184. Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry*. 2011;70(4):327-333. doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.003
185. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010;214(5):655-667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0
186. Elderkin-Thompson V, Mintz J, Haroon E, Lavretsky H, Kumar A. Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Arch Clin Neuropsychol*. Published online 2006. doi:10.1016/j.acn.2006.05.011
187. Wang L, Krishnan KR, Steffens DC, Potter GG, Dolcos F, McCarthy G. Depressive state- and disease-related alterations in neural responses to affective and executive challenges in geriatric depression. *Am J Psychiatry*. Published online 2008. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07101590
188. Yasuno F, Kazui H, Morita N, et al. High amyloid- β deposition related to depressive symptoms in older individuals with normal cognition: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. Published online 2016. doi:10.1002/gps.4409
189. Chung JK, Plitman E, Nakajima S, et al. Cortical Amyloid β Deposition and Current Depressive Symptoms in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. Published online 2015. doi:10.1177/0891988715606230
190. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. Published online 2011. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
191. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. Published online 2011. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
192. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
193. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*. 2002;58(5):695-701. doi:10.1212/wnl.58.5.695
194. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*. 2004;14(7):721-730. doi:10.1093/cercor/bhh032
195. Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage*. 2010;53(4):1181-1196. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.020

196. Ségonne F, Dale AM, Busa E, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 2004;22(3):1060-1075. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.032
197. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998;17(1):87-97. doi:10.1109/42.668698
198. Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(1):70-80. doi:10.1109/42.906426
199. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. Published online 1999. doi:10.1006/nimg.1998.0395
200. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(20):11050-11055. doi:10.1073/pnas.200033797
201. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-980. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021
202. Jung RE, Ryman SG, Vakhtin AA, Carrasco J, Wertz C, Flores RA. Subcortical Correlates of Individual Differences in Aptitude. *PLoS One*. 2014;9(2):e89425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089425>
203. Nagtegaal SHJ, David S, van der Boog ATJ, Leemans A, Verhoeff JJC. Changes in cortical thickness and volume after cranial radiation treatment: A systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2019;135:33-42. doi:10.1016/j.radonc.2019.02.013
204. Thyreau B, Sato K, Fukuda H, Taki Y. Segmentation of the hippocampus by transferring algorithmic knowledge for large cohort processing. *Med Image Anal*. Published online 2018. doi:10.1016/j.media.2017.11.004
205. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012;62(2):782-790. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
206. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-1505. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
207. Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, et al. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front Neuroinform*. Published online 2011. doi:10.3389/fninf.2011.00023
208. Wang R, Benner T. Diffusion toolkit: a software package for diffusion imaging data processing and tractography. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. Published online 2007.
209. Pinto MS. Study of human structural brain connectivity in healthy aging based

- on tracts. Published online 2018. doi:doi:10.11606/D.59.2018.tde-16042018-151221
210. Cahn AJ, Little G, Beaulieu C, Tétreault P. Diffusion properties of the fornix assessed by deterministic tractography shows age, sex, volume, cognitive, hemispheric, and twin relationships in young adults from the Human Connectome Project. *Brain Struct Funct.* 2021;226(2):381-395. doi:10.1007/s00429-020-02181-9
 211. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage.* 2007;36(3):630-644. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.049
 212. Sølsnes AE, Sripada K, Yendiki A, et al. Limited microstructural and connectivity deficits despite subcortical volume reductions in school-aged children born preterm with very low birth weight. *Neuroimage.* 2016;130:24-34. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.12.029
 213. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect.* Published online 2012. doi:10.1089/brain.2012.0073
 214. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *Neuroimage.* 2002;15(1):273-289. doi:https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978
 215. Corp I. IBM SPSS Statistics for Windows. Published online 2017. <https://hadoop.apache.org>
 216. Ferreira D, Verhagen C, Hernández-Cabrera JA, et al. Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: Longitudinal trajectories and clinical applications. *Sci Rep.* Published online 2017. doi:10.1038/srep46263
 217. Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, et al. Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. *Psychol Med.* Published online 1999. doi:10.1017/S0033291799008405
 218. Chung JK, Plitman E, Nakajima S, et al. Depressive Symptoms and Small Hippocampal Volume Accelerate the Progression to Dementia from Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2016;49(3):743-754. doi:10.3233/JAD-150679
 219. De Winter FL, Emsell L, Bouckaert F, et al. No association of lower Hippocampal volume with Alzheimer's disease pathology in late-life depression. *Am J Psychiatry.* Published online 2017. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16030319
 220. De Kovel CGF, Aftanas L, Aleman A, et al. No alterations of brain structural asymmetry in major depressive disorder: An ENIGMA consortium analysis. *Am J Psychiatry.* Published online 2019. doi:10.1176/appi.ajp.2019.18101144
 221. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter.

- Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1293-1296. doi:10.1176/appi.ajp.161.7.1293
222. Li M, Xu H, Lu S. Neural basis of depression related to a dominant right hemisphere: A resting-state fMRI study. *Behav Neurol*. Published online 2018. doi:10.1155/2018/5024520
 223. Granberg T, Martola J, Bergendal G, et al. Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Results of a 17-year longitudinal study. *Mult Scler*. Published online 2015. doi:10.1177/1352458514560928
 224. Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE, et al. Progression of Corpus Callosum Atrophy in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2002;59(2):243-248. doi:10.1001/archneur.59.2.243
 225. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2003;3(4):255-274. doi:10.3758/cabn.3.4.255
 226. Kozlovskiy SA, Pyasik MM, Korotkova A V., Vartanov A V., Glozman JM, Kiselnikov AA. Activation of left lingual gyrus related to working memory for schematic faces. *Int J Psychophysiol*. Published online 2014. doi:10.1016/j.ijpsycho.2014.08.928
 227. Jung J, Kang J, Won E, et al. Impact of lingual gyrus volume on antidepressant response and neurocognitive functions in Major Depressive Disorder: A voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*. Published online 2014. doi:10.1016/j.jad.2014.08.018
 228. Wen MC, Steffens DC, Chen MK, Zainal NH. Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: Systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. Published online 2014. doi:10.1002/gps.4129
 229. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. 1996;111(3):209-219. doi:10.1006/jmrb.1996.0086
 230. Sohn WS, Yoo K, Na DL, Jeong Y. Progressive changes in hippocampal resting-state connectivity across cognitive impairment: A cross-sectional study from normal to alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Published online 2014. doi:10.1097/WAD.0000000000000027
 231. O'Brien JL, O'Keefe KM, LaViolette PS, et al. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline(e-Pub ahead of print). *Neurology*. 2010;74(24):1969-1976. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e3966e
 232. Hao ZY, Zhong Y, Ma ZJ, et al. Abnormal resting-state functional connectivity of hippocampal subfields in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. Published online 2020. doi:10.1186/s12888-020-02490-7
 233. Zheng H, Xu L, Xie F, et al. The Altered Triple Networks Interaction in Depression under Resting State Based on Graph Theory. *Biomed Res Int*. 2015;2015:386326. doi:10.1155/2015/386326

234. Wang X, Öngür D, Auerbach RP, Yao S. Cognitive Vulnerability to Major Depression: View from the Intrinsic Network and Cross-network Interactions. *Harv Rev Psychiatry*. 2016;24(3):188-201. doi:10.1097/HRP.0000000000000081

APÊNDICE A

Informações Demográficas e Clínicas								
ID	Diagnóstico	CDR	MEEM	Idade	Educação (Anos)	EDG	Hachinski	Sexo
RP001	CN	CDR 0	29	74,2	8	5	0	F
RP002	CN	CDR 0	29	61,2	16	0	1	F
RP003	CN	CDR 0	30	78,3	20	0	1	F
RP004	CN	CDR 0	30	65,5	16	4	1	F
RP005	CN	CDR 0	29	66,9	11	2	1	F
RP006	CN	CDR 0	29	71,4	5	7	1	F
RP007	CN	CDR 0	25	79,2	4	2	3	F
RP008	CN	CDR 0	28	64,5	6	3	2	M
RP009	CN	CDR 0	28	63,6	13	0	1	M
RP010	CN	CDR 0	25	83,3	11	4	0	M
RP011	CN	CDR 0	26	73,9	8	0	1	M
RP012	CN	CDR 0	28	70,4	5	5	3	F
RP013	CN	CDR 0	24	73,6	4	0	0	F
RP014	CN	CDR 0	29	82,8	13	0	0	M
RP015	CN	CDR 0	27	63,7	11	5	2	F
RP016	CN	CDR 0	28	68,2	15	5	1	F
RP017	CN	CDR 0	30	63,6	15	2	1	F
RP018	CN	CDR 0	25	72,4	4	2	2	F
RP019	CN	CDR 0	28	62,4	4	0	0	M
RP020	CCLnD	CDR 0,5	28	79,7	14	2	1	F
RP021	CCLnD	CDR 0,5	24	72,9	15	0	1	F
RP022	CCLnD	CDR 0,5	28	76,6	4	3	2	M
RP023	CCLnD	CDR 0,5	25	81,7	4	3	1	F
RP024	CCLnD	CDR 0,5	23	69,4	5	4	1	F
RP025	CCLnD	CDR 0,5	22	83,0	4	4	3	F
RP026	CCLnD	CDR 0,5	29	80,9	23	0	0	M
RP027	CCLnD	CDR 0,5	24	80,3	4	0	2	M
RP028	CCLnD	CDR 0,5	25	62,2	11	1	2	F
RP029	CCLnD	CDR 0,5	26	68,3	4	4	2	F
RP030	CCLnD	CDR 0,5	27	71,0	4	2	2	M
RP031	CCLnD	CDR 0,5	20	79,8	4	1	3	M
RP032	CCLnD	CDR 0,5	26	61,2	5	2	1	F
RP033	CCLnD	CDR 0,5	26	66,3	11	0	2	F
RP034	CCLnD	CDR 0,5	29	76,1	7	4	1	F
RP035	CCLnD	CDR 0,5	28	76,8	8	3	1	F
RP036	CCLnD	CDR 0,5	26	76,1	5	3	2	F
RP037	CCLD	CDR 0,5	24	73,4	18	6	3	F
RP038	CCLD	CDR 0,5	27	71,6	22	8	0	F
RP039	CCLD	CDR 0,5	20	64,3	4	7	0	F

RP040	CCLD	CDR 0,5	29	63,3	16	8	1	M
RP041	CCLD	CDR 0,5	28	73,1	4	6	3	M
RP042	CCLD	CDR 0,5	27	63,3	4	5	2	F
RP043	CCLD	CDR 0,5	25	82,6	4	8	2	F
RP044	CCLD	CDR 0,5	17	72,8	4	9	1	F
RP045	CCLD	CDR 0,5	30	78,3	8	9	1	F
RP046	CCLD	CDR 0,5	29	72,5	4	10	3	F
RP047	CCLD	CDR 0,5	28	70,8	15	10	2	M
RP048	CCLD	CDR 0,5	28	81,6	4	6	0	F
RP049	CCLD	CDR 0,5	26	79,5	5	5	2	M
RP050	CCLD	CDR 0,5	24	74,7	11	7	2	M
RP051	CCLD	CDR 0,5	28	83,7	11	8	1	F
RP052	DA	CDR 1	21	76,7	4	1	3	F
RP053	DA	CDR 1	22	60,8	8	1	3	F
RP054	DA	CDR 1	21	82,1	4	5	2	F
RP055	DA	CDR 1	24	81,7	11	6	1	F
RP056	DA	CDR 1	15	65,9	11	3	2	F
RP057	DA	CDR 1	25	88,4	9	2	2	M
RP058	DA	CDR 1	17	87,9	4	2	0	F
RP059	DA	CDR1	19	64,3	8	2	2	F
RP060	DA	CDR 1	21	67,4	4	3	1	F
RP061	DA	CDR 1	22	74,2	5	1	3	M
RP062	DA	CDR 1	20	79,0	4	1	3	M
RP063	DA	CDR 1	21	69,2	4	3	1	F
RP064	DA	CDR 1	19	78,1	5	5	2	F
RP065	DA	CDR 1	24	76,4	4	2	2	M

APÊNDICE B

Comprometimento Cognitivo Leve					
ID	Diagnóstico	Histórico Recente DT	Medicação	EDG pré-RM*	EDG pós-RM*
RP020	MCInD	Não	Não	2	NC
RP021	MCInD	Sim	Sertralina	0	NC
RP022	MCInD	Sim	Sertralina	3	3
RP023	MCInD	Não	Não	3	NC
RP024	MCInD	Sim	Sertralina	4	2
RP025	MCInD	Não	Não	4	NC
RP026	MCInD	Não	Não	0	NC
RP027	MCInD	Sim	Mirtazapina	0	2
RP028	MCInD	Não	Não	1	NC
RP029	MCInD	Não	Imipramina	4	NC
RP030	MCInD	Sim	Mirtazapina	2	2
RP031	MCInD	Não	Sertralina	1	NC
RP032	MCInD	Sim	Fluoxetina/Clonazepan	2	3
RP033	MCInD	Sim	Sertralina	0	NC
RP034	MCInD	Sim	Citalopram	4	NC
RP035	MCInD	Não	Não	3	NC
RP036	MCInD	Não	Não	3	NC
RP037	MCID	Sim	Escitalopran	6	NC
RP038	MCID	Sim	Sertralina	8	6
RP039	MCID	Sim	Clonazepan/Sertralina	7	NC
RP040	MCID	Sim	Sertralina	8	7
RP041	MCID	Sim	Sertralina	6	9
RP042	MCID	Sim	Sertralina	5	NC
RP043	MCID	Sim	Sertralina/Lorazepam	8	NC
RP044	MCID	Sim	Lorazepam/Sertralina	9	7
RP045	MCID	Sim	Sertralina/Trazodona	9	14
RP046	MCID	Sim	Sertralina/Clonazepan	10	NC
RP047	MCID	Sim	Cymbalta	10	NC
RP048	MCID	Sim	Post - Trazodona	6	12
RP049	MCID	Sim	Não	5	NC
RP050	MCID	Sim	Sertralina	7	NC
RP051	MCID	Sim	Velija	8	6

Nota.— * Até um 1 ano. NC = Não Consta.