



ISEL
INSTITUTO SUPERIOR DE
ENGENHARIA DE LISBOA

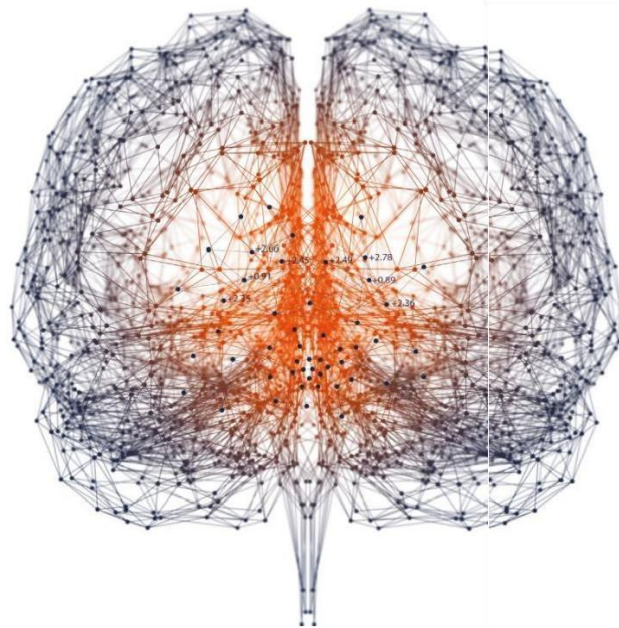


ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Avaliação do potencial de técnicas de *machine learning* no diagnóstico diferencial da doença de Parkinson com base em imagem molecular

Natacha Rodrigues Cabaça Valador

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de
Mestre em Engenharia Biomédica

Orientadores

Doutor Francisco P. M. Oliveira (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

Doutor Paulo M. S. Ferreira (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

Doutora Lina C. C. Oliveira Vieira (ESTeSL/IPL)

Setembro de 2022



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Avaliação do potencial de técnicas de *machine learning* no diagnóstico diferencial da doença de Parkinson com base em imagem molecular

Natacha Rodrigues Cabaça Valador

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de
Mestre em Engenharia Biomédica

Orientadores

Doutor Francisco P. M. Oliveira (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

Doutor Paulo M. S. Ferreira (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

Doutora Lina C. C. Oliveira Vieira (ESTeSL/IPL)

Júri

Presidente: Doutor António Jorge Duarte de Castro Silvestre (ISEL)

Vogal (arguente): Doutor Nuno Miguel de Pinto Lobo e Matela (FCUL)

Vogal (orientador): Doutor Francisco P. M. Oliveira (Champalimaud Clinical Centre, Champalimaud Foundation)

Setembro de 2022

Agradecimentos

“Artificial intelligence, known by some as the industrial revolution 4.0, is going to change not only the way we do things, how we relate to others, but also what we know about ourselves.”

Tzu Chi, 2020

Foi com este *mindset* (quase) revolucionário que o caminho pela Engenharia Biomédica começou a ser trilhado em setembro de 2020.

Por ordem cronológica do curso natural dos acontecimentos agradeço à Coordenadora do Mestrado em Engenharia Biomédica, Professora Doutora Cecília Calado, que levantou o véu de existir uma Nutricionista na turma e de sugerir à Professora Doutora Lina Vieira uma potencial “parceria” interessante. A Professora Lina Vieira, orientadora da instituição de ensino (Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa - ESTeSL) foi quem apresentou como eventual possibilidade este percurso na Fundação Champalimaud. Foi igualmente quem introduziu, em termos de conhecimentos, no mundo incrível da Imagem Médica em Medicina Nuclear e quem sempre teve palavras de estímulo, de motivação e proporcionou muita partilha de aprendizagem.

O Dia “D” de desembarque na Fundação Champalimaud aconteceu a 15 de outubro de 2021 e um tremor benéfico de adrenalina evidenciava a felicidade pela oportunidade que fora concedida. O Departamento é liderado por Professor Doutor Durval Costa, Diretor da Medicina Nuclear-Radiofarmacologia que, metaforicamente, é o Monte Evereste da Neurociência. Uma pessoa de um intelecto tão complexo e notável quanto as sinapses cerebrais e de uma simpatia e disponibilidade admiráveis.

Conheci pessoas extraordinárias, onde sem qualquer dúvida, a pessoa que mais acompanhou a permanência, mais paciência teve para lapidar todos os lobos cerebrais, tornando-os mais diferenciados e especializados em conceitos como MATLAB, Imagem Molecular, Anatomia Cerebral, Doença de Parkinson... foi o Doutor Francisco Oliveira. Uma mente estatisticamente significativa e com um sentido crítico ímpar!

O treinador é fundamental, mas sem uma equipa não se faz jogo. Neste contexto, senti-me afortunada pelo acompanhamento de pessoas como Ana Castro Verde, Cláudia Constantino, João Santinha, Mauro Costa, Miguel Chambel, Nuno Loução e Sara Ferreira (o critério foi forçosamente por ordem alfabética). Um agradecimento muito especial ao Doutor Paulo Ferreira pelo contributo crítico e comentários aos trabalhos realizados durante a permanência na Fundação Champalimaud, culminando na revisão da presente dissertação.

Os dados usados na preparação desta dissertação foram obtidos através do banco de dados da PPMI (Parkinson’s Progression Markers Initiative) uma parceria público-privada financiada pela Fundação Michael J. Fox para a Pesquisa de Parkinson e pelos seguintes parceiros de financiamento: 4D Pharma, Abbvie, Acurex Therapeutics, Allergan, Amathus Therapeutics, ASAP, Avid Radiopharmaceuticals, Bial Biotech, Biogen, BioLegend, Bristol-Myers Squibb, Calico, Celgene, Dacapo Brain Science, Denali, The Edmond J. Safra Foundation, GE Healthcare, Genentech, GlaxoSmithKline, Golub Capital, Handl Therapeutics, Insitro, Janssen Neuroscience, Lilly, Lundbeck, Merck, Meso Scale Discovery, Neurocrine Biosciences, Pfizer, Piramal, Prevail, Roche, Sanofi Genzyme, Servier, Takeda, Teva, UCB, Verily e Voyager Therapeutics.

Resumo

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que resulta da perda de neurónios dopaminérgicos na substância negra. É um grave problema de saúde pública que afeta 1-1,5% da população idosa a nível mundial. A perda dos neurónios dopaminérgicos devido à DP é um processo lento e que, de uma forma geral, pode demorar mais de uma década até que os primeiros sintomas sejam detetáveis, realçando a importância de um diagnóstico precoce para iniciar a terapêutica mais adequada o mais rapidamente possível ^[1].

O diagnóstico da DP é baseado na observação de sinais clínicos, nomeadamente a caracterização de uma variedade de sintomas motores, a resposta aos fármacos dopaminérgicos e a avaliação do padrão de captação (imagens) de radiofármacos específicos para avaliar a integridade do sistema dopaminérgico, usando equipamentos de SPECT (do inglês *single-photon emission computed tomography*) ou PET (do inglês *positron emission tomography*) ^[2]. Em grande parte dos casos, a avaliação visual destas imagens é suficiente para a caracterização do sistema dopaminérgico. No entanto, noutros casos, esta avaliação tem de ser complementada com uma análise quantitativa. Mesmo assim, por vezes ainda surgem dúvidas, que podem ser clarificadas com a utilização de técnicas de classificação baseadas em *machine learning* ^[3].

As redes neuronais convolucionais (CNN, do inglês *convolutional neural network*) têm vindo a mostrar potencial na classificação de diversos tipos de imagens médicas, especialmente na área da oncologia ^{[4],[5],[6]} mas também existem exemplos de aplicação na área da neuroimagem ^{[7],[8],[9]}. Deste modo, pretendeu-se com este estudo avaliar o potencial das CNN, em comparação com outras técnicas muito populares, no diagnóstico diferencial da DP com base em imagens moleculares do cérebro obtidas com [¹²³I]FP-CIT SPECT.

Este trabalho incluiu um conjunto de 806 imagens cerebrais volumétricas obtidas com [¹²³I]FP-CIT SPECT (208 controlos saudáveis e 598 doentes com DP). Os dados foram obtidos a partir da base de dados da Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) (www.ppmi-info.org/data). Para cada sujeito, apenas foi considerado o primeiro exame [¹²³I]FP-CIT SPECT (*baseline* ou *screening*). O protocolo de aquisição e pré-processamento de imagens encontra-se disponível em <http://www.ppmi-info.org/study-design/research-documents-and-sops/>. A técnica de classificação baseada em CNN foi comparada com os classificadores: k-vizinhos mais próximos (kNN, do inglês *k-nearest neighbor*), regressão logística (RL), árvores de decisão (AD), *support vector machine* (SVM) e redes neuronais artificiais (ANN, do inglês *artificial neural networks*). O classificador baseado em CNN foi treinado com imagens bidimensionais (dimensões: 88 mm × 82 mm) contendo a região do estriado, nomeadamente a projeção de intensidade máxima superior-inferior da cabeça. Os restantes classificadores foram treinados com cinco características extraídas da região do estriado tridimensional: potencial de ligação do caudato, potencial de ligação do putamen, rácio putamen para caudato, volume da região do estriado com "captação normal" e comprimento do eixo maior dessa região. Foram utilizados apenas os valores mínimos inter-hemisférios cerebral. Os dados foram divididos na razão 75:25 (75% para treino e 25% para teste). Cada uma das cinco características foi também estudada individualmente para avaliar o seu potencial de classificação em termos de desempenho (precisão, sensibilidade e especificidade).

No conjunto de dados do teste, a precisão, sensibilidade, e especificidade da CNN para diferenciar imagens de doentes com DP das imagens de controlos saudáveis foi 96%, 98%, e 91%, respetivamente. Estes resultados foram muito semelhantes aos obtidos com os outros classificadores (kNN: 95%, 99%, 85%; RL: 94%, 97%, 86%; AD: 94%, 97%, 84%; SVM: 94%, 98%, 88%; e ANN: 94%, 97%, 86%).

As diferenças de precisão não são estatisticamente significativas (teste Q de Cochran, $p = 0,592$). Individualmente, a característica que melhor diferenciou as imagens de doentes com DP das imagens dos controlos saudáveis foi o potencial de ligação do putamen com 93% de precisão, 93% de sensibilidade e 94% de especificidade no conjunto de dados do teste, usando o valor de corte que maximizou o coeficiente de Youden obtido do conjunto de dados de treino (valor de corte de 1,716).

O classificador baseado em CNN provou ser tão robusto e preciso como os outros classificadores utilizados neste trabalho, com a vantagem de utilizar imagens como entrada direta, minimizando os passos iniciais de pré-processamento. Todos os classificadores aqui utilizados atingiram valores de precisão de classificação superiores aos frequentemente reportados na literatura para avaliação visual qualitativa. Assim, sugere-se a sua utilização como complemento à avaliação visual qualitativa e como ferramenta de treino para médicos especialista com reduzida experiência.

Palavras-chave: doença de Parkinson; imagem molecular; *machine learning*; redes neuronais convolucionais; [¹²³I]FP-CIT SPECT.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that results from the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. It is a serious public health problem that affects 1 to 1.5% of the elderly population worldwide. The loss of dopaminergic neurons is a slow process that takes decades to happen, highlighting the importance of an early diagnosis to start the most adequate therapeutic regimen as soon as possible ^[1].

The diagnosis of PD is based on the observation of clinical signs, namely the characterization of a variety of motor symptoms, the response to dopaminergic drugs and evaluation of the uptake pattern (images) of specific radiopharmaceuticals to assess the integrity of the dopaminergic system ^[2]. In most cases, a visual assessment of these images is sufficient to characterize the dopaminergic system. However, in other cases this assessment must be complemented with a quantitative analysis. Even so, sometimes doubts still arise, which can be clarified with the use of classification techniques based on artificial intelligence, being machine learning the most frequently used ^[3].

In the context of artificial intelligence, convolutional neural networks (CNN) have been showing potential in various types of medical images, especially in the field of oncology ^{[4],[5],[6]}, but there are also examples of application in the field of neuroimaging ^{[7],[8],[9]}. Thus, the aim of this study is to evaluate the potential of CNN, in comparison to other popular techniques, in the differential diagnosis of PD based on [¹²³I]FP-CIT SPECT images of the central nervous system, in particular the basal ganglia.

This work included 806 [¹²³I]FP-CIT SPECT brain images (208 health controls and 598 with PD). Data were obtained from the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) database (www.ppmi-info.org/data). For each subject, only the first scan [¹²³I]FP-CIT SPECT was considered (baseline or screening). The protocol of image acquisition and pre-processing is available at <http://www.ppmi-info.org/study-design/research-documents-and-sops/>. CNN was compared against k-nearest neighbour (kNN), logistic regression (LR), decision trees (DT), support vector machines (SVM) and artificial neural networks (ANN) classifiers. The CNN classifier was trained with 2-dimensional image patches (dimensions: 88 mm × 82 mm) containing the striatal region, extracted from the head superior-inferior maximum intensity projection. The remaining classifiers were trained with five features extracted from 3-dimensional striatal region: caudate binding potential, putamen binding potential, putamen to caudate ratio, volume of the striatal region with "normal uptake", and the length of major axis of that region. Only the inter-hemisphere minimum was used. The split ratio of the dataset was 75:25 (75% for training and 25% for testing). Each of the five features was also considered individually to assess its potential for classification in terms of performance (accuracy, sensitivity, and specificity).

In the test dataset, accuracy, sensitivity, and specificity of the CNN were 96%, 98%, and 91%, respectively. This finding was very similar to what we obtained with the other classifiers (kNN: 95%, 99%, 85%; LR: 94%, 97%, 86%, DT: 94%, 97%, 84%, SVM: 94%, 98%, 88% and ANN: 94%, 97%, 86%). The accuracy differences were not statistically significant (Cochran Q test, $p = 0.592$). Individually, the feature that best differentiated PD from normal scans was the putamen binding potential with 93% accuracy, 93% sensitivity and 94% specificity in the test dataset, based on the optimal cut-off (1.716) that maximizes Youden's coefficient in the training dataset.

CNN classifier proved to be as robust and accurate as the other classifiers frequently used in the type of problems, with the great advantage of using images as direct input. All machine learning-based classifiers tested are robust and very accurate in the classification of brain [¹²³I]FP-CIT SPECT scans. Standard visual clinical evaluation should be complemented with quantification classification, and also used as a training tool.

Keywords: Parkinson's disease; molecular imaging; machine learning; convolutional neural network; [¹²³I]FP-CIT SPECT.

Publicações

Este trabalho final de mestrado deu origem às seguintes publicações:

- (1) Valador N, Oliveira F, Ferreira P, Vieira L, Costa DC. Comparação entre classificadores automáticos baseados em machine learning no diagnóstico diferencial da doença de Parkinson com base em imagem cerebral [¹²³I]FP-CIT SPECT. XVII Congresso Nacional de Medicina Nuclear, 26-28 de maio, 2022, Coimbra, Portugal (resumo e comunicação oral).
- (2) Valador N, Oliveira F, Ferreira P, Vieira L, Costa DC. Assessment of the potential of convolutional neuronal networks in the differential diagnosis of Parkinson's disease based on molecular imaging. 35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 15-19, 2022, Barcelona, Spain (resumo aceite para comunicação oral).

Índice

Resumo	i
Abstract	iii
Publicações	v
Índice	vii
Índice de figuras	ix
Índice de tabelas	xi
Lista de abreviaturas.....	xii
CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO	1
1.1. Enquadramento	2
1.1.1. Objetivos	2
1.1.2. Estrutura da dissertação.....	2
CAPÍTULO 2 ENQUADRAMENTO TEÓRICO	5
2.1. Estrutura e função dos gânglios da base	6
2.2. Doença de Parkinson.....	6
2.2.1. Epidemiologia	8
2.2.2. Etiologia e patogénese da doença de Parkinson	9
2.3. Marcadores de imagem.....	10
2.4. Imagem em medicina nuclear.....	13
2.5. Avaliação da integridade do sistema dopaminérgico com radiofármacos para SPECT.....	14
2.5.1. SPECT com [¹²³ I]FP-CIT	17
2.5.2. Interpretação visual e análise semiquantitativa	17
2.6. Classificação da imagem por <i>machine learning</i>.....	18
CAPÍTULO 3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
3.1. Amostra	24
3.1.1. Base de dados PPMI.....	24
3.1.2. Critérios de seleção da subamostra em estudo	24
3.1.3. Caracterização da subamostra em estudo	25
3.2. Metodologias de cálculo das características baseadas na imagem	26
3.2.1. Definição das regiões de interesse.....	27
3.2.2. Cálculo das características baseadas na imagem.....	28
3.3. Classificadores	29
3.3.1. Classificadores baseados na extração explícita das características da imagem.....	29

3.3.2. Classificadores baseados diretamente na imagem.....	29
3.4. Análise estatística	30
3.4.1 Análise univariada.....	30
3.4.2. Avaliação dos classificadores.....	31
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	33
4.1. Descrição do conjunto de dados	34
4.2. Classificadores baseados na extração explícita das características.....	37
4.2.1. Classificação univariada	38
4.2.1.1. Baseada em limiar	38
4.2.1.2. Baseada em kNN.....	39
4.2.1.3. Baseada em regressão logística	39
4.2.1.4. Baseada em árvore de decisão.....	40
4.2.1.5. Baseada em <i>support vector machine</i>	41
4.2.1.6. Baseada em redes neuronais artificiais.....	41
4.2.2. Classificação multivariada.....	42
4.2.2.1. Baseada em kNN.....	42
4.2.2.2. Baseada em regressão logística	42
4.2.2.3. Baseada em árvore de decisão.....	43
4.2.2.4. Baseada em <i>support vector machine</i>	45
4.2.2.5. Baseada em redes neuronais artificiais.....	45
4.3. Classificadores com entrada direta de imagem - redes neuronais convolucionais	46
4.4. Síntese dos resultados.....	47
CAPÍTULO 5 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	49
CAPÍTULO 6 PERSPETIVAS FUTURAS.....	53
BIBLIOGRAFIA	55
APÊNDICES.....	65

Índice de figuras

Figura 1. Estruturas dos gânglios da base. A secção transversal coronal do cérebro mostra as principais estruturas dos gânglios da base: SN (1) e sua inervação para o estriado constituído pelo putamen (2) e pelo núcleo caudado (3); <i>globus pallidus externus</i> (GPe) e <i>globus pallidus internus</i> (GPi) e o núcleo subtalâmico (4).....	6
Figura 2. Processo de agregação de α -SYN (principal constituinte do corpo de Lewy)	7
Figura 3. Acesso da α -SYN do intestino ao sistema nervoso.....	9
Figura 4. Overview dos fatores de risco para a demência por DP.....	10
Figura 5. Síntese da dopamina através da tirosina.....	14
Figura 6. Biossíntese de dopamina, vias de armazenamento e metabolismo.....	15
Figura 7. Alvos moleculares para o sistema de imagem da dopamina.	15
Figura 8. Exemplo de cortes axiais de [123I]FP-CIT SPECT (A) e RM (B) recolhidos na base de dados PPMI.....	16
Figura 9. Cortes axiais, sagitais e coronais [123I]FP-CIT SPECT com captação preservada “em forma de vírgula” num sujeito controlo (A), redução assimétrica da captação num sujeito com diagnóstico de DP (B) e imagem soma de controlos (C). D: direito, E: esquerdo.....	18
Figura 10. Volumes 3D de estriados segmentados: A) Estriado de sujeito com diagnóstico DP (eixo maior médio:45,74mm). B) Estriado de um sujeito controlo (eixo maior médio:52,94mm).....	18
Figura 11. Principais algoritmos de <i>machine learning</i>	19
Figura 12. Esquema dos classificadores utilizados no presente trabalho.	19
Figura 13. Desenvolvimento de um modelo de ML para classificação de imagens médicas.	22
Figura 14. Frequências absoluta da idade da população em estudo (DP e Controlo).....	26
Figura 15. Sequência do sistema com as etapas de processamento num alto nível.....	27
Figura 16. A) Soma de imagens de controlos com evidência da captação no estriado; B) Máscaras aplicadas à imagem soma, destacando a zona do caudado (1 e 2), do putamen (3 e 4) e do fundo (5) considerando lado esquerdo (E) e direito (D)	27
Figura 17. Esquema da rede neural convolucional do estudo.	29
Figura 18. Projeção [123I]FP-CIT SPECT com captação diminuída num paciente com DP, com evidência das parótidas (A) resultado da operação de corte baseada na MIP com as dimensões 44×41 (B).....	30
Figura 19. Frequência descritiva da característica PLC de acordo com o diagnóstico.	34
Figura 20. Frequência descritiva da característica PLP de acordo com o diagnóstico.	35
Figura 21. Frequência descritiva da característica RPC de acordo com o diagnóstico.....	35
Figura 22. Frequência descritiva da característica volume de acordo com o diagnóstico.	35
Figura 23. Frequência descritiva da característica eixo maior de acordo com o diagnóstico.	36
Figura 24. Correlação da idade e as características PLC e PLP na população saudável (controlos)....	36
Figura 25. Correlação da idade e da característica RPC de acordo com o diagnóstico.	37
Figura 26. Correlação da idade e das características volume e eixo maior, de acordo com o diagnóstico.	37
Figura 27. Curvas ROC considerando as 5 características no subconjunto de treino em função do diagnóstico.	38
Figura 28. Matriz de confusão obtida do classificador kNN para os subconjuntos de treino e de teste para as 5 características	42
Figura 29. Matriz de confusão da aplicação do classificador baseado regressão logística para os subconjuntos de treino e de teste, para as 5 características.....	43
Figura 30. Regressão logística para o subconjunto de treino, tendo em conta as 3 características em estudo neste classificador (PLC, PLP e RPC)	43

Figura 31. Matriz de confusão obtida do classificador baseado em árvore de decisão para os subconjuntos de treino e de teste, para as 5 características.....	44
Figura 32. Árvore de decisão para o subconjunto de treino considerando as características: PLC (x1), PLP (x2), volume (x3) e eixo maior (x4). O valor 0 refere-se a diagnóstico de DP e o valor 1 a sujeito de controlo.....	44
Figura 33. Matriz de confusão obtida do classificador SVM para os subconjuntos de treino e de teste, para as 5 características	45
Figura 34. Matriz de confusão obtida do classificador ANN para o subconjunto de treino e de teste.	45
Figura 35. Matriz de confusão obtida do classificador CNN para o subconjunto de teste.	46
Figura 36. Representação gráfica do processo de treino do modelo. São ilustradas a função de perda (A) e a precisão do treino (B), em função do número da iteração.....	47

Índice de tabelas

Tabela 2.1. Patologias relacionadas com a DP	7
Tabela 2.2. Estudos clínicos de biomarcadores no diagnóstico precoce de DP	11
Tabela 2.3. Características e aplicações clínicas de neurobiomarcadores de imagem	12
Tabela 2.4. Radiofármacos para avaliar o sistema dopaminérgico com SPECT, classificados com base na interação seletiva.	16
Tabela 2.5. Tipologias de classificadores em IA utilizados neste trabalho/dissertação.	20
Tabela 3.1. Caracterização da população em estudo	25
Tabela 3.2. Síntese do conjunto de validação da técnica de amostragem	26
Tabela 3.3. Dimensões do volume e eixo maior das regiões do estriado.	28
Tabela 3.4. Parâmetros otimizados para o modelo definido pelo subconjunto de treino.	30
Tabela 4.1. Valores de média, mediana e desvio padrão de cada característica obtida dos grupos de indivíduos incluídos no conjunto de dados experimental	34
Tabela 4.2. Limiares considerados para as características obtidos do subconjunto de treino.	38
Tabela 4.3. Precisão obtida no conjunto de teste com base no limiar obtido no treino.	39
Tabela 4.4. Precisão, sensibilidade, especificidade para kNN considerando o subconjunto de teste (k=11)	39
Tabela 4.5. Precisão, sensibilidade, especificidade para regressão logística, considerando o subconjunto de teste.	40
Tabela 4.6. Parâmetros selecionados para a construção da árvore de decisão em MATLAB (definidos por defeito)	40
Tabela 4.7. Precisão, sensibilidade, especificidade para árvore de decisão considerando o subconjunto de teste.	40
Tabela 4.8. Precisão, sensibilidade, especificidade para SVM considerando o subconjunto de teste.	41
Tabela 4.9. Simulações da precisão (%) do algoritmo ANN de acordo com o número de camadas	41
Tabela 4.10. Precisão, sensibilidade, especificidade para ANN considerando o subconjunto de teste.	41
Tabela 4.11. Média de 5 leituras da precisão em imagens MIP, imagens soma e imagens soma de cortes centrais com um filtro de 7×7 no subconjunto de treino.	46
Tabela 4.12. Precisão, sensibilidade, especificidade do classificador CNN considerando o subconjunto de teste.	47
Tabela 4.13. Precisão, sensibilidade, especificidade para os classificadores considerando o subconjunto de teste.	48

Lista de abreviaturas

AMS: Atrofia de múltiplos sistemas	ML: <i>Machine learning</i>
ANN: <i>Artificial neural network</i>	MNI: Montreal Neurological Institute
¹¹C-DTBZ: ¹¹ C-di-hidrotetrabenazina	NI: Neuro-inflamação
¹²³I-CIT: ¹²³ I-2β-carbometoxi-3β- (4-iodofenil) tropano	OSEM: <i>Ordered subset expectation maximization</i>
¹²³I-MIBG: ¹²³ I-metaiodobenzilguanidina	PET: Tomografia por emissão de positrões
2D: Duas dimensões	PLC: Potencial de ligação do caudado
3D: Três dimensões	PLE: Potencial de ligação do estriado
CCC: Champalimaud Clinical Centre	PLP: Potencial de ligação do putamen
CL: Corpos de Lewy	DPD: Demência de Parkinson
CNN: <i>Convolutional neural network</i>	PPMI: Parkinson's Progression Markers Initiative
DA: Doença de Alzheimer	PSP: Paralisia supranuclear progressiva
DAT: Transportador de dopamina	RGB: Sistema de cores vermelho, verde e azul
DCB: Degenerescência corticobasal	RLE: Rácio de ligação específico
DCL: Demência com corpos de Lewy	RM: Ressonância magnética
DCS: Distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos	RPC: Rácio putamen/caudado
DL: <i>Deep learning</i>	ROI: Região de Interesse
DP: Doença de Parkinson	SDE: Sonolência diurna excessiva
DPA: Dopamina	SN: Substância negra
DPD: Doença de <i>Parkinson</i> com demência	SNC: Sistema nervoso central
DPS: Desintegração por segundo	SNc: <i>Pars compacta</i>
FDA: Food and Drug Administration	SNr: <i>Pars reticulata</i>
FDG: ¹⁸ F-fluorodeoxiglicose	SPECT: Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
FoV: Campo de visão	SVM: <i>Support vector machine</i>
FSB: <i>Filtered back projection</i>	TC: Tomografia computadorizada
GABA: Ácido γ-aminobutírico	TE: Tremor Essencial
GBA: Gene da glucocerebrosidase	UDPRS: Escalas de avaliação da doença de Parkinson unificada
GP: Globo pálido	UPSIT: Teste de identificação de cheiro da Universidade da Pensilvânia
GPe: Globo pálido externo	UTC: Ultrassonografia transcraniana
GPi: Globo pálido interno	α-SYN: α-sinucleína
IA: Inteligência artificial	
IC: Intervalo de confiança	
ICBM: International Consortium for Brain Mapping	
IPD: Imagem ponderada por difusão	
ITD: Imagem do tensor de difusão	
[¹²³I]FP-CIT: Ioflupano marcado com Iodo-123	
kNN: <i>k-nearest neighbors</i>	
LCR: Líquido cefalorraquidiano	
MATLAB: Matrix laboratory	
CCL: Comprometimento cognitivo leve	
MDS-UDPRS: Escala de avaliação da doença de Parkinson unificada da sociedade de distúrbios do Movimento	
MIBG: I-123-metaiodobenzilguanidina	

Capítulo 1 | Introdução

1.1. Enquadramento

O cérebro é a força motriz da nossa existência e funcionamento, sendo o órgão mais complexo do corpo de um vertebrado ^[10]. A doença de Parkinson (DP) é uma perturbação neurodegenerativa complexa com perda progressiva de neurónios dopaminérgicos ^[11] e presença de corpos de Lewy (CL) (agregação anormal de proteínas α -sinucleína (α -SYN)) nos neurónios ^[12]. Além da manifestação de sintomas motores relacionados com a degenerescência dopaminérgica, a DP é cada vez mais reconhecida como um distúrbio multissistémico heterogéneo envolvendo outros sistemas neurotransmissores, como os sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos. Deste modo, uma grande variedade de sintomas não motores (SNM) associados a estes neurotransmissores são comumente observados em doentes com DP ^[12].

A fim de fornecer um diagnóstico precoce e mais preciso e subsequentes terapias para doentes com DP, urge identificar biomarcadores sensíveis e específicos para a perda de neurónios dopaminérgicos.

Os biomarcadores podem ser divididos em quatro categorias: clínicos, de imagem, bioquímicos e genéticos. Os biomarcadores melhoram a compreensão da patogénese e progressão da DP, como também fornecem benefícios para uma avaliação precoce de risco e diagnóstico clínico da DP ^[11].

Os avanços recentes em inteligência artificial (IA) têm possibilitado analisar uma grande quantidade de informações clínicas da área médica, especialmente através da aplicação de algoritmos de *machine learning* (ML) e *deep learning* (DL), em especial as redes neuronais convolucionais (CNN, do inglês *convolutional neural networks*). As técnicas de ML têm mostrado resultados na identificação de alterações microestruturais relacionadas com o processo patológico, a fim de explicar o início dos sintomas e a disseminação do processo neurodegenerativo ^[9].

Deste modo, esta dissertação tem como principal finalidade avaliar o potencial de técnicas de classificação baseadas em ML e DL no diagnóstico diferencial da DP, com base em imagens moleculares do cérebro, em particular dos seus núcleos da base.

1.1.1. Objetivos

O **objetivo principal** do presente estudo foi o seguinte:

- Avaliar o desempenho das CNN no diagnóstico diferencial da DP com base em imagens de SPECT (do inglês *single-photon emission computed tomography*) obtidas com [¹²³I]FP-CIT.

Objetivos específicos:

- Investigar a abordagem de ML mais adequada para a predição de diagnóstico da DP através da utilização de seis classificadores supervisionados (*k-nearest neighbor* - kNN, regressão logística, árvore de decisão, *support vector machine* - SVM, *artificial neural network* - ANN e CNN);
- Comparar as medidas de desempenho (precisão, sensibilidade e especificidade) da classificação baseada em CNN com cinco classificadores dependentes da extração prévia de características;
- Obter a robustez individual e combinada das características através de um critério univariado e multivariado.

1.1.2. Estrutura da dissertação

O trabalho final de Mestrado descrito na presente dissertação, encontra-se organizado em cinco capítulos sequenciais.

O **Capítulo 1** (Introdução) inicia com o enquadramento do problema, é identificada a finalidade do estudo e são enunciados os objetivos.

No **Capítulo 2** são apresentados os fundamentos teóricos referentes ao tema da dissertação, nomeadamente:

- Breve contexto sobre a fisiologia cerebral de modo a introduzir o conceito da DP, epidemiologia e etiologia, aspetos clínicos, terapêuticas farmacológicas, biomarcadores clínicos de diagnóstico e são referidos sucintamente os mecanismos do transportador de dopamina (DAT).
- Imagem Médica na DP, incluindo aspetos referentes à qualidade de imagem; bases teóricas de tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) e referência ao radiofármaco, [¹²³I]FP-CIT SPECT. É abordado o modo de aquisição - protocolo de aquisição de imagem PPMI).
- Finalmente, é descrita a classificação da imagem por *ML* e os classificadores utilizados.

No **Capítulo 3** (Materiais & Métodos) é descrita a população em estudo, os critérios de inclusão e exclusão, a definição das regiões de interesse (ROI), o cálculo das variáveis e a classificação das imagens considerando classificadores dependentes de extração prévia de características e CNN cuja entrada é diretamente a imagem. É ainda referida a análise univariada e multivariada, de modo a determinar a robustez isolada ou no conjunto das 5 características, para avaliação do seu contributo no diagnóstico da DP. Este capítulo termina com a descrição da análise estatística utilizada.

O **Capítulo 4** (Resultados) começa por caracterizar a população em estudo e o subconjunto de treino e de teste para todos os classificadores. Esta divisão dos dados permitiu obter o modelo de classificação independente do conjunto de teste. São apresentados os resultados dos classificadores em termos de precisão, sensibilidade e especificidade, numa perspetiva univariada e multivariada.

No **Capítulo 5** (Discussão e Conclusões) os resultados obtidos dos classificadores são analisados e discutidos criticamente, comparando com literacia científica. É igualmente dada resposta aos objetivos previamente definidos e são apresentadas as limitações inerentes à realização do estudo.

No último **Capítulo 6** (Perspetivas Futuras) são sugeridos alguns possíveis estudos relacionados com o tema da presente dissertação fruto de uma revisão da bibliografia e da análise dos resultados obtidos.

Capítulo 2 | Enquadramento Teórico

2.1. Estrutura e função dos gânglios da base

A DP, tremor essencial e distonia são frequentemente categorizados como doenças dos gânglios da base devido ao papel proeminente desta região nas suas respectivas patologias. Os gânglios da base são núcleos neuronais localizados na base do cérebro (figura 1). Acredita-se que integrem e processem a entrada sensor-motora principalmente do córtex cerebral em termos de funções motoras e cognitivas [13],[14], [15]. Os gânglios da base são compostos por quatro estruturas básicas: a substância negra (SN), o estriado, o globo pálido (ou simplesmente o pálido) e o núcleo subtalâmico. Todas estas estruturas têm regiões “espelho” em ambos os hemisférios do cérebro [16].

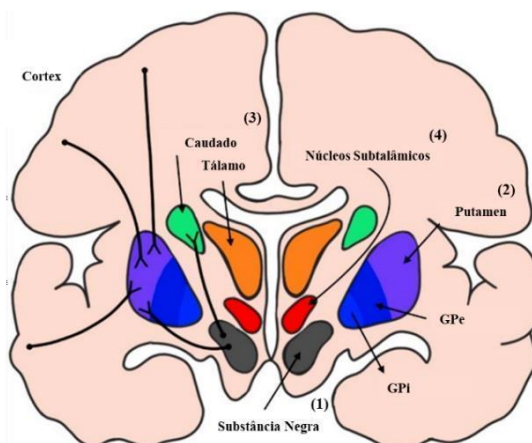


Figura 1. Estruturas dos gânglios da base. A secção transversal coronal do cérebro mostra as principais estruturas dos gânglios da base: SN (1) e sua inervação para o estriado constituído pelo putamen (2) e pelo núcleo caudado (3); *globus pallidus externus* (GPe) e *globus pallidus internus* (GPi) e o núcleo subtalâmico (4).

(Fonte: adaptado de Aum, Tierney, 2018, consultado em 21 de outubro de 2021.) [13]

O corpo estriado é a maior estrutura dos gânglios da base, constituído pelo putamen e pelo núcleo caudado, separados pela cápsula interna, uma substância branca onde todas as fibras de projeção circulam. A principal função do estriado é coordenar o movimento e a ação. Acredita-se que também esteja envolvido com outras funções cognitivas, como a memória. O globo pálido (GP) localiza-se na zona medial ao putamen em ambos os hemisférios e recebe estímulos GABAérgicos inibitórios do corpo estriado por meio das vias direta e indireta [13].

2.2. Doença de Parkinson

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, superada apenas pela doença de Alzheimer (DA). A sua descrição remonta a 1817, quando James Parkinson descreveu os sintomas cardinais desta doença, tendo-lhe dando o nome de “paralysis agitans”. No século XIX Charcot concedeu os créditos da descoberta da doença a James Parkinson, tendo-lhe dado o nome de doença de Parkinson [17],[18], [19].

A DP embora classicamente caracterizada por manifestações motoras (bradicinesia, tremor e rigidez) também apresenta manifestações não motoras, como distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos (DCS), obstipação e défices cognitivos e, como já referido, está relacionada com a disfunção dos gânglios da base [20],[21], [22].

O diagnóstico clínico costuma ser difícil, considerando o grande número de sintomas motores e não motores que os pacientes podem apresentar. Pacientes com DP apresentam alto risco de desenvolver demência.

A DP é caracterizada por perda neuronal em áreas específicas da SN e a agregação generalizada de proteínas [23],[24]. A perda dos neurónios, iniciando pela camada lateral seguida pela região medial, é extensa e característica para DP e leva à redução substancial do transportador de dopamina pré-sináptica (DAT) [25].

De acordo com as orientações da Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (SNMMI), as concentrações de DAT são mais baixas nas síndromes pré-sinápticas de Parkinson, que incluem DP, atrofia de múltiplos sistemas, paralisia progressiva e na DCL [26].

Agregados de α -SYN são considerados prejudiciais para os neurónios dopaminérgicos no SN e a sua formação pode desencadear a transmissão de α -SYN tóxica para outras células adjacentes, resultando numa cascata de formação de CL e, subsequentemente, morte celular [27]. A α -SYN (Figura 2) é uma pequena proteína (14 kDa) intrinsecamente desordenada e codificada pelo gene que fornece instruções para produzir α -SYN.

A perda de neurónios dopaminérgicos na SN e a deposição de α -SYN não são específicos para a DP; no entanto, a combinação de ambas é suficiente para fazer um diagnóstico definitivo, uma vez que o mesmo prossegue a ser baseado em sintomatologia clínica [24],[28].

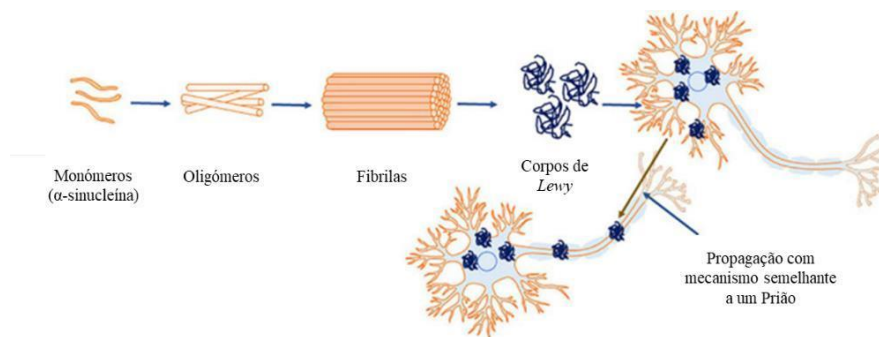


Figura 2. Processo de agregação de α -SYN (principal constituinte do corpo de Lewy).
(Fonte: adaptado de Ray *et al*, 2021, consultado em 21 de outubro de 2021.) [29]

A reação presente na figura 2 prossegue com uma cinética tal que, em cada estágio, o produto é mais estável em relação aos reagentes, significando um processo irreversível [29]. Este processo promove maior perda de células dopaminérgicas causada pela disseminação de formas patogénicas de α -SYN para células vizinhas [30],[31].

A DP idiopática representa o distúrbio parkinsoniano mais comum, embora três categorias principais possam ser consideradas (tabela 2.1.). Além das doenças neurodegenerativas familiares associadas ao parkinsonismo, é fundamental, do ponto de vista clínico, diferenciar a DP das suas formas secundárias e distingui-la das outras formas atípicas, para que se possa planejar a terapêutica mais adequada.

Tabela 2.1. Patologias relacionadas com a DP.

Classificação/ Categorias	Exemplo
Parkinsonismo degenerativo primário	a) Doença de Parkinson idiopática (esporádica e genética)
	b) Parkinsonismo degenerativo atípico primário
	1. Paralisia supranuclear progressiva (PSP)
	2. Atrofia de múltiplos sistemas (AMS)
	3. Degenerescência corticobasal (DCB)
4. Demência de Parkinson (DPD)	
	5. Demência de corpos de Lewy (DCL)

Parkinsonismo adquirido secundário	<ol style="list-style-type: none"> 1. Drogas induzidas: antipsicóticos como o bloqueio de recetores de dopamina drogas, antieméticos, como metoclopramida, depleção de dopamina drogas como reserpina, tetrabenzina, alfa-metildopa, lítio, flunarizina, cinarizina. 2. Infecioso: Pós-encefalítico 3. Toxinas: MPTP, CO, Mn, Hg, CS₂ 4. Vascular: estado de multienfartes do cérebro 5. Trauma: encefalopatia pugilística 6. Hemi atrofia, hemi parkinsonismo 7. Tumores cerebrais em certos locais como gânglios da base 8. Hidrocefalia 9. Hipóxia 10. Metabólico
Doença neurodegenerativa familiar causando parkinsonismo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Doença de Huntington 2. Doença de Wilson 3. Doença de Hallervorden-Spatz 4. Olivopontocerebelar e degenerescência espinocerebelar 5. Calcificação dos gânglios da base familiar 6. Parkinsonismo familiar com neuropatia periférica 7. Neuroacantocitose

(Fonte: adaptado de Nuvoli *et al*, 2021, consultado em 21 de outubro de 2021.) ^[31]

O diagnóstico incorreto mais frequente de DP, em 25% dos casos, inclui tremor essencial, parkinsonismo vascular, parkinsonismo induzido por drogas. Por outro lado, cerca de 30% dos pacientes com atrofia de múltiplos sistemas (AMS) e paralisia supranuclear progressiva (PSP) e mais de 70% dos pacientes com DCB não são diagnosticados corretamente, mesmo em estádios avançados ^{[31], [32]}.

2.2.1. Epidemiologia

A epidemiologia da DP varia consoante a localização geográfica e a metodologia dos estudos. Na Europa estima-se que se situe nos 257 a 1400 casos por 100 mil habitantes. Um estudo de 2017 em Portugal, transversal, com uma amostra populacional acima dos 50 anos de idade, calculou a prevalência da DP em 180/100 000 habitantes (IC 95% 30 – 327/100 000), admitindo-se uma provável subestimativa ^{[33],[34]}.

A DP surge geralmente entre os 50 e os 80 anos de idade, com um pico na sétima década de vida, sendo mais prevalente nos homens (3:2). Este padrão poderá refletir a importância de certos fatores ambientais e sociais na DP e a sua interação com outras variáveis, como genes, níveis hormonais, efeitos da gravidez e diferentes profissões ou exposições ambientais ^[18].

Nas últimas décadas, a prevalência da DP tem vindo a aumentar, sobretudo nos países mais desenvolvidos: dados do *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016* estimam a existência de cerca de 6,1 milhões de pessoas diagnosticadas com DP em todo o mundo, valor que não ultrapassava os 2,5 milhões em 1990. Este aumento não parece ser explicado apenas pelo envelhecimento da população, existindo outros fatores como um melhor diagnóstico da doença e fatores ambientais ou sociais.

A sobrevivência média dos pacientes com DP tem vindo a aumentar desde os 9,4 anos na era pré-levodopa (o primeiro marco histórico no tratamento da DP), para 13,1 anos em 1993, na era pré-estimulação cerebral profunda (o segundo marco histórico no tratamento da DP), situando-se atualmente

nos 14,6 ($\pm 7,7$) anos, comparativamente aos 23,3 anos estimados para um adulto de 60 anos da população em geral ("normal").

Dada a complexidade e heterogeneidade da DP, é difícil estimar o prognóstico de um único paciente (individualmente ou isoladamente). Os fatores preditores independentes de pior prognóstico que têm sido apontados são: a idade mais avançada, o gênero masculino, comorbilidades (exemplo: fatores de risco vascular, cancro, síndrome metabólica, baixo índice de massa corporal), o atingimento motor axial, a deterioração cognitiva e a disfunção autonômica precoces. [35],[36] Recentemente, os níveis baixos de vitamina B₁₂ foram também associados a pior prognóstico. [35]

2.2.2. Etiologia e patogênese da doença de Parkinson

Embora a maioria dos casos seja esporádica, cerca de 10%-55% dos casos de DP têm causa monogênica (mutação ou alteração na sequência de DNA de um gene único) e cerca de 20% dos pacientes com DP reportam pelo menos um familiar em primeiro ou segundo grau afetado pela doença. Com o aumento da relação custo-eficácia dos testes genéticos e a disponibilização de novas técnicas como *nextgeneration sequencing*, a tendência para a identificação de *loci* patogênicos é crescente e têm sido descritas várias formas monogênicas da doença [37].

Diversos fatores apontam para uma etiopatogênese heterogênea, alicerçada na interação genética-ambiente. A evidência sugere ainda que o traumatismo craniano, a exposição a pesticidas agrícolas e a outras toxinas como o manganésio, aumentam o risco futuro de DP esporádica [38].

A mutação genética associada a DP mais frequentemente encontrada na população ocorre no gene da glucocerebrosidase (GBA). Em 2004, uma cópia alterada deste gene foi pela primeira vez associada a maior risco de DP; no entanto, a penetrância genética (percentagem de indivíduos com um determinado fenótipo, que exibem o fenótipo associado a esse genótipo específico), embora variável, é globalmente reduzida na população em geral [39].

O mecanismo pelo qual as mutações do gene GBA aumentam o risco de DP envolve possivelmente modelos de ganho de função que promovem a agregação de α -SYN, embora esta relação permaneça ainda por esclarecer. Nestes pacientes, o fenótipo motor é semelhante à forma esporádica da doença, embora se verifique um maior risco de disfunção cognitiva [40].

Mais recentemente, a inflamação intestinal tem sido apontada como eventual fator desencadeante da DP (Figura 3). As células entero endócrinas expressam α -SYN e conectam-se a nervos entéricos [41].

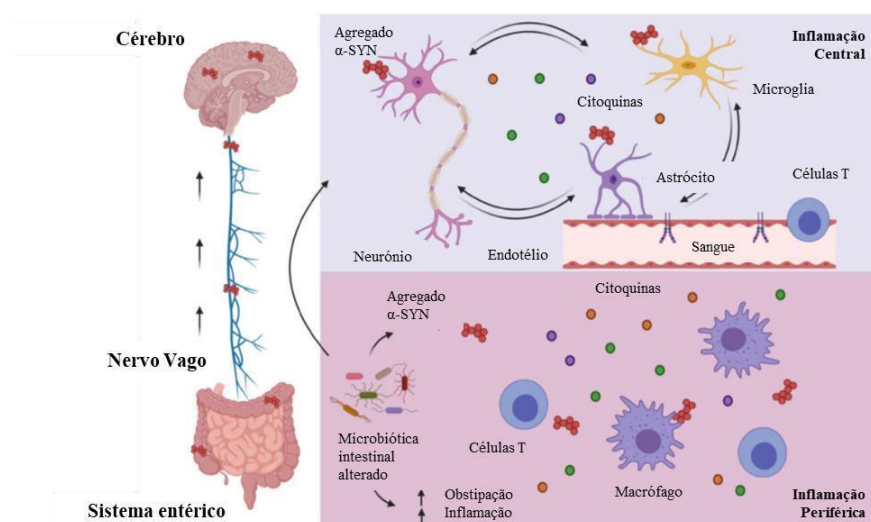


Figura 3. Acesso da α -SYN do intestino ao sistema nervoso.

(Fonte: adaptado de Pajares *et al*, 2020, consultado em 21 de outubro de 2021.) [41]

A hipótese do “eixo intestino-cérebro” na DP sustenta que alterações na microbiota intestinal podem favorecer a agregação α -SYN e são responsáveis por uma resposta inflamatória periférica que inclui níveis aumentados de citocinas e células T ativadas. Nesta hipótese sugere-se que a α -SYN agregada se espalhe da periferia para o cérebro através do nervo vago de forma semelhante ao prião. Uma vez no cérebro, a proteinopatia juntamente com outros fatores desencadeantes (deficiência mitocondrial, entre outros) irão sustentar a inflamação central num círculo vicioso entre neurónios dopaminérgicos agonizantes, células gliais e endotélio ativado, agravado ainda mais pela infiltração de células imunológicas periféricas. Este circuito fornece uma rota possível para as bactérias ou toxinas no intestino induzirem a formação anormal de α -SYN que poderia ser transferida para o sistema nervoso para iniciar a DP.^{[41], [42]}

Uma variedade de mecanismos que contribuem para o declínio cognitivo na DP estão atualmente a ser alvo de pesquisa para além da α -SYN tóxica, as contribuições potenciais de outras patologias, os distúrbios mitocondriais, as alterações inflamatórias e os fatores genéticos (figura 4).

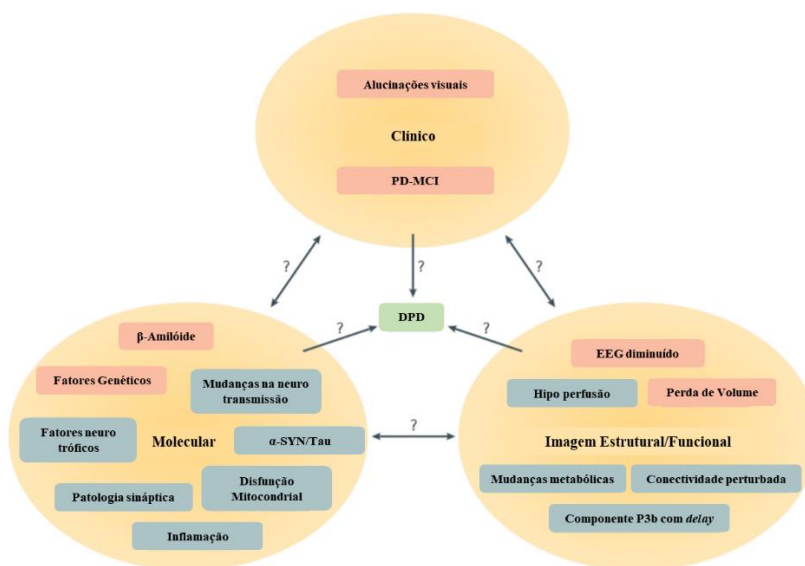


Figura 4. Overview dos fatores de risco para a demência por DP.

(Fonte: adaptado de Aarsland *et al*, 2017, consultado em 18 de outubro de 2021.)^[12]

São ilustradas três categorias diferentes de fatores de risco para DPD: imagem clínica, molecular e estrutural/funcional. Os fatores com as provas de estudos longitudinais encontram-se sombreadas a rosa e os fatores com provas de estudos transversais a azul. Inter-relações entre categorias de fatores (setas bidirecionais) e relações temporais entre fatores transversais e DPD (setas unidirecionais) permanecem pouco claras^[12].

2.3. Marcadores de imagem

Atualmente não existe um biomarcador ou teste que nos permita afirmar categoricamente o diagnóstico da DP *in vivo*, à exceção de testes genéticos específicos, úteis apenas numa minoria de casos^[2].

Na tabela 2.2. encontram-se resumidos os principais estudos clínicos de marcadores no diagnóstico precoce da DP, onde é feita referência ao PPMI, que constituiu a base de dados da presente dissertação.

Tabela 2.2. Estudos clínicos de biomarcadores no diagnóstico precoce de DP.

Estudo	Designação	Participantes	Âmbito	Literatura
PRIPS	<i>Prospective Evaluation of Risk factors for Idiopathic Parkinson's Syndrome</i>	1847 indivíduos com idade \geq 50 anos sem diagnóstico de DP	Deteção precoce da DP com avaliação da idade, sexo, história familiar positiva, hiposmia, deficiência motora subtil e aumento da substância negra hiperecogeneidade (SN+)	[43]
TREND	<i>Tubinger Evaluation of Risk Factors for Early Detection of Neurodegeneration</i>	715 indivíduos com idade entre 50-80 anos que relatam marcadores prodrómicos	Avaliação e classificação de acordo com o estatuto dos marcadores de prodrómicos. Outras características foram avaliadas com um questionário de 23 itens e comparadas entre os participantes	[44]
PARS	<i>Parkinson Associated Risk Syndrome Study</i>	4.999 indivíduos com idade \geq 50 anos sem diagnóstico de DP e com razão desconhecida para olfato anormal	Comparação da relação da ligação estriatal prevista para a idade [123 I] β -CIT em sujeitos hipósísmicos e normósísmicos	[45]
PPMI	<i>Parkinson Progression Marker Initiative</i>	1.218 indivíduos com <i>baseline</i> completa com imagens de fRM, [123 I]FP-CIT SPECT, ITD, AV-133 de sujeitos com diagnóstico clínico de DP, sem evidência de défice dopaminérgico e controlos saudáveis	Predição do estágio inicial da DP através de indicadores como: DCS, depressão, hiposmia, biomarcadores em fluido corporal, UDPRS e imagens médicas	[46, 47, 48]
PREDICT -DP	<i>PREDICT-DP</i>	1.323 indivíduos com idade entre 60-80 anos sem diagnóstico de DP	Avaliação do olfato com as taxas de DCS e toques de dedo como fatores de risco de diagnóstico de DP	[49,50]

DAT: transportador de dopamina, DP: doença de Parkinson, DCS: distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos, SN: Substância Negra, UDPRS: Escalas de avaliação da doença de Parkinson unificada.

(Fonte: adaptado de Le *et al*, 2017, consultado em 21 de outubro de 2021.) ^[11]

Um número crescente de exames de imagem é promissor para indicar alterações precoces em pacientes com DP e como medida independente da progressão da doença, com o caráter de menor suscetibilidade aos efeitos da subjetividade, medicação e placebo [51].

A tecnologia atual é capaz de detetar anomalias cerebrais em pacientes com DP, através de técnicas de imagem, como a ultrassonografia transcraniana (UTC), PET e SPECT [2]. Na tabela 2.3. estão apresentadas as diversas características e aplicações clínicas de neurobiomarcadores de imagem.

Tabela 2.3. Características e aplicações clínicas de neurobiomarcadores de imagem.

Técnicas de Imagem	Funcionamento	Literatura
UTC	Monitoriza a velocidade do fluxo sanguíneo dos vasos cerebrais medindo a frequência das ondas de ultrassom e dos ecos. Mostra a maior ecogenicidade do SN em cérebros com DP comparando com o grupo normal - possivelmente ocorre devido ao aumento dos níveis de ferro e glicose em SN de pacientes com DP.	[52]
RM	Mede a taxa de difusão da água através de um tecido para determinar os detalhes estruturais desse tecido. A ressonância magnética de alta resolução pode detetar o volume reduzido de caudado e putamen em pacientes com DP em comparação com Controlos.	[53]
PET	Radiotraçadores PET emitem antipartículas de elétrons que são carregados positivamente com a mesma massa de um elétron (positrões). A presença de DAT pré-sináptica em neurónios dopaminérgicos do corpo estriado e SN pode ser avaliada com análogos de dopamina radiomarcados ¹⁸ F e/ou ¹¹ C.	[54]
SPECT	Monitoriza a degenerescência dos terminais pré-sinápticos em neurónios dopaminérgicos, visualizando a captação de DAT. Embora o radiotraçador possa distinguir DP de outra forma de parkinsonismo devido ao padrão da sua captação nos gânglios da base, produz um elevado fundo de imagem.	[55]

(Fonte: adaptado de Lee *et al*, 2017, consultado em 19 de outubro de 2021.) [2]

A **UTC** é recomendada como um exame auxiliar eficaz para o diagnóstico diferencial de DP. Tem sensibilidade de 87,5% e especificidade de 96,2% em comparação com o diagnóstico clínico de DP pelo *score* de Hoehn e Yahr. A avaliação PRIPS relatou que a hiperecogenicidade aumentada do SN é uma das melhores abordagens para prever a DP incidente. No entanto, outro estudo não encontrou nenhuma mudança durante a progressão da DP e a hiperecogenicidade SN basal não tem alta sensibilidade e especificidade para prever DCS. O valor preditivo da UTC para o diagnóstico precoce, portanto, permanece obscuro [11], [56].

Têm sido sugeridas novas técnicas de **RM**, como o mapeamento de suscetibilidade quantitativa, a imagem por tensor de difusão e a ressonância magnética neuromelanina sensível, por serem capazes de quantificar o nível de ferro em múltiplos núcleos de matéria cinzenta ou na região SN no início da DP, revelando-se como possíveis biomarcadores de diagnóstico precoce da DP. [57]

Entre os estudos de imagem em DP, a neuroimagem do sistema dopaminérgico tem recebido mais atenção. As imagens **SPECT** com transportador de dopamina (DAT SPECT) e **PET** com fluorodopa

(^{18}F -DOPA PET) têm sido utilizadas para detetar alterações neuroquímicas no sistema dopaminérgico [58].

A maioria dos estudos sobre imagens DAT SPECT de pacientes com DP mostrou uma alta precisão do desempenho diagnóstico com uma sensibilidade de 79%-100% e especificidade de 80%-100%. Num estudo de Suwijn *et al* (2015) foi evidenciado que o DAT SPECT tem 98% de sensibilidade e especificidade para detetar perda neuronal dopaminérgica em DP [58].

Vários radiotraçadores SPECT para DAT também foram utilizados para avaliar a gravidade da doença e diferenciar a DP de outras formas de parkinsonismo. Num estudo de acompanhamento clínico com duração de 4 anos, a combinação de hiposmia (perda parcial do olfato) e *déficit* de DAT revelado pelo SPECT foi capaz de identificar o risco de início da DP, verificando-se redução de 5% na ligação de DAT anualmente [59].

Em estudos similares com DAT SPECT, a imagem ^{18}F -DOPA PET reconheceu a diminuição da captação de ^{18}F -DOPA no caudado e no putamen de pacientes com DP. Foi referido ainda que a captação reduzida de ^{18}F -DOPA ocorre a par dos sintomas de rigidez de hipocinesia e está correlacionada com a sua gravidade quantificada pela Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UDPRS) [60]. Face ao referido anteriormente, é essencial que sejam identificados biomarcadores confiáveis para a monitorização da ocorrência da DP, o diagnóstico do estágio inicial da doença, a capacidade de distingui-la de outras síndromes parkinsonianas, o acompanhamento da resposta ao tratamento e a sua progressão [61].

2.4. Imagem em medicina nuclear

A medicina nuclear é a ciência que utiliza as propriedades de radiofármacos, de modo a obter informações clínicas da fisiologia humana e bioquímica no diagnóstico e no estudo da resposta do doente ao tratamento. De acordo com o exame necessário para cada paciente, um radionuclídeo é ligado a um produto farmacêutico (fármaco traçador) e todo o complexo é administrado ao paciente por via intravenosa ou por via oral ou mesmo por inalação. O radiofármaco segue a via fisiológica e concentra-se nos órgãos e tecidos específicos por curtos intervalos de tempo. Posteriormente, o paciente é submetido a um equipamento de medicina nuclear que pode detetar a radiação emitida pelo radionuclídeo no corpo humano, resultando em imagens da biodistribuição do radiofármaco.

Em geral, a qualidade da imagem PET é superior à da imagem SPECT em humanos, devido à melhor resolução espacial e consequente precisão da quantificação. Como o PET envolve a aquisição simultânea de imagens em 360 graus (conceito de campo de visão axial), por oposição ao SPECT que necessita de rotação da *gantry* (com normalmente duas cabeças) em torno do doente, então é possível fazer medições cinéticas (i.e., aquisições de imagem em função do tempo) de radiofármacos com biocinética mais rápida do que os que são utilizados em SPECT. Por estas razões, o PET é normalmente a escolha preferida, mas que necessita que o radionuclídeo ligado ao fármaco seja um emissor de positrões. No entanto, devido ao custo, disponibilidade e considerações práticas (i.e., tipo de radiação emitida pelo radiofármaco), a imagem SPECT é a ferramenta de imagem de investigação clínica e em termos clínicos mais utilizada [47] se o radiofármaco for um emissor (direta ou indiretamente) de fotões.

Deste modo, SPECT é uma técnica que combina a medicina nuclear convencional e métodos de CT. Os radiofármacos utilizados em SPECT são emissores de fotões X e γ . Alguns dos radionuclídeos utilizados nesta técnica são o ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{133}Xe , ^{201}Tl , ^{18}F . Estes emitem fotões γ que são detetados pelas cabeças (detetores), que transmitem as informações a um computador que por sua vez converte a informação emitida pelos fotões numa imagem 3D do doente (por exemplo do cérebro). Ao contrário da PET, os radiofármacos utilizados em SPECT ficam na corrente sanguínea sem serem absorvidos pelos tecidos e possuem maior tempo de semivida [70], [73].

A reconstrução/processamento das imagens adquiridas permite a melhoria da qualidade das imagens para visualização e a preparação das imagens para estudos quantitativos [65].

As características que são utilizadas para descrever a qualidade da imagem são o contraste, a resolução espacial e o ruído da imagem:

O contraste da imagem traduz-se na diferença de intensidade correspondente a diferentes concentrações de atividade no paciente. Para elevada precisão diagnóstica, as imagens de medicina nuclear devem ser de elevado contraste. O contraste da imagem é afetado principalmente pelo radiofármaco que é usado para imagens e a radiação dispersa. Em geral, é desejável usar um radiofármaco que apresenta elevada captação no órgão-alvo.

A resolução espacial trata-se da capacidade da modalidade de imagem de reproduzir os detalhes de uma distribuição radioativa não uniforme. No caso da câmara gama, a resolução espacial é separada em resolução intrínseca (cintilador, tubos fotomultiplicadores e circuito eletrónico) e resolução do sistema (colimador, cintilador, tubos fotomultiplicadores e circuito eletrónico). A resolução intrínseca depende da espessura do cristal de cintilação, enquanto a resolução do sistema depende principalmente da distância da fonte emissora ao colimador [65].

O ruído refere-se a qualquer informação indesejada que impede a imagem precisa de um objeto, sendo o principal fator na degradação da qualidade da imagem. O ruído da imagem é geralmente analisado em termos de relação sinal-ruído. Se esta relação for elevada, a informação de diagnóstico de uma imagem é apreciada independentemente do nível de ruído que é compensado pelo sinal (alto) com origem no órgão-alvo em estudo.

2.5. Avaliação da integridade do sistema dopaminérgico com radiofármacos para SPECT

A dopamina (DPA) é um neurotransmissor que desempenha um papel em muitos processos neurológicos, incluindo movimento, cognição e humor, sendo também importante no sistema de recompensa e de prazer. [66] A DPA é sintetizada como parte de uma série de ações mediadas por enzimas começando com a tirosina (Figura 5). Esta é oxidada pela tirosina hidroxilase resultando L-Dopa, que é então convertida em DPA pela B-hidroxilase. Em alguns tipos de células, a DPA é posteriormente processada para dar Norepinefrina e Epinefrina.

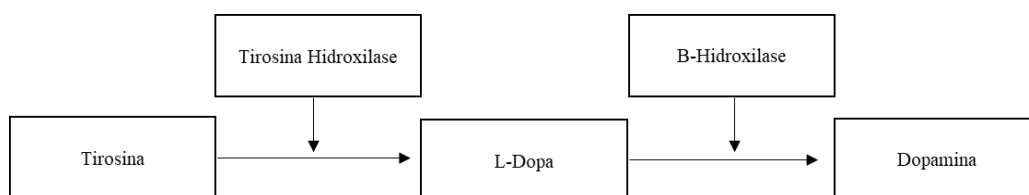


Figura 5. Síntese da dopamina através da tirosina.

(Fonte: adaptado de Broome *et al*, 2020, consultado em 22 de outubro de 2021.) [67]

A tirosina e a L-Dopa podem passar pela barreira hematoencefálica, enquanto a DPA não. A produção de DPA ocorre dentro do neurónio pré-sináptico, onde é armazenada nas vesículas, pronta para ser libertada na sinapse (Figura 6).

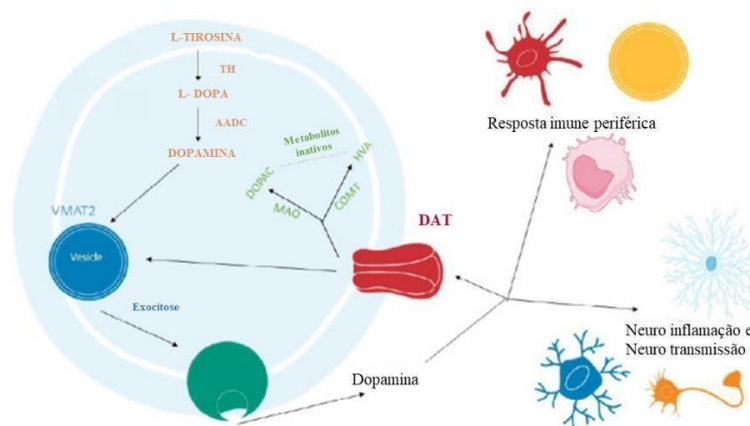


Figura 6. Biossíntese de dopamina, vias de armazenamento e metabolismo.
(Fonte: adaptado de Broome *et al*, 2020, consultado em 22 de outubro de 2021.) [67]

A patologia dopaminérgica mais conhecida é a DP [68]. O nível de DPA é diminuído no cérebro com DP, como resultado da morte de células dopaminérgicas. A perda de DPA no cérebro com DP é uma das causas da deficiência motora e, possivelmente, uma razão do *déficit* cognitivo observado em alguns pacientes com DP. Conforme referido, a DP não é geralmente reconhecida no seu estágio inicial, devido a uma longa latência entre o primeiro dano às células dopaminérgicas e o início dos sintomas clínicos [2].

Os neurónios dopaminérgicos na SN são altamente vulneráveis a condições de *stress*, em comparação com outros tipos de neurónios. Esta vulnerabilidade pode ser atribuída a diversos fatores, como a alta carga oxidativa durante o metabolismo da DPA, a excitotoxicidade, o alto teor de ferro e a baixa massa mitocondrial [18].

DAT é uma proteína transmembranar dependente de cloreto de sódio no terminal nervoso dopaminérgico pré-sináptico que controla os níveis de DPA por recaptação ativa da fenda sináptica, após a sua interação com o recetor pós-sináptico [20].

Na DP, uma expressão mais baixa de DAT na membrana nos terminais pré-sinápticos pode possivelmente refletir a perda terminal da DPA estriatal que está diretamente relacionado com a magnitude da redução da SN. Os ligantes DAT para SPECT evidenciaram uma redução significativa da captação estriatal na DP. A captação anormal progride do putamen para o caudado e corresponde ao lado clinicamente mais afetado, que se correlaciona bem com a gravidade e a duração da doença, bem como com a rigidez e a bradicinesia, mas não com a gravidade do tremor [25].

A ilustração da Figura 7 representa o terminal nervoso da DPA e exemplos de vários radiofármacos que permitem a demonstração *in vivo* da síntese de DPA.

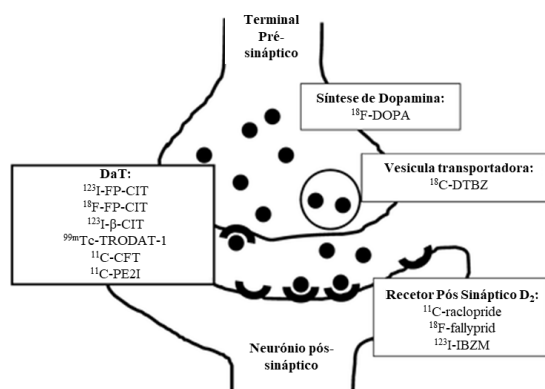


Figura 7. Alvos moleculares para o sistema de imagem da dopamina.
(Fonte: adaptado de Park, 2012, consultado em 25 de outubro de 2021.) [68]

Cada etapa da síntese, libertação e recaptação da DPA pode ser visualizada e medida com técnicas de imagem molecular de medicina nuclear.

Do ponto de vista clínico, os radiotraçadores SPECT que fornecem informações úteis sobre a integridade funcional do sistema dopaminérgico (tabela 2.4.) numa fase extremamente precoce, podem ser subdivididos em dois grupos, com base na interação dos recetores:

- a) **Transportadores pré-sinápticos de DPA** que representam a proteína de membrana que regula a recaptação de DPA do espaço sináptico e podem ser avaliados por radiotraçadores seletivos derivados da cocaína;
- b) **Recetores D2 de DPA estriatal** que podem ser estudados por um derivado da benzamida ^[44]

Tabela 2.4. Radiofármacos para avaliar o sistema dopaminérgico com SPECT, classificados com base na interação seletiva.

Radiofármacos	Estrutura química	Interação
^{[123]I} FP-CIT ¹²³ I-ioflupane	123I-N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane	Transportador de Dopamina
¹²³ I- β -CIT ¹²³ I-IP	123I-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane 123I-N-(3-iodopropen-2-yl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-chlorophenyl)tropane	
^{99m} Tc-TRODAT-1	99mTc-[2-[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[1-3]oct-2-yl]methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]ethanethio lato(3-)-N2,N2',S2,S2']oxo-[1R-(exoexo)]	
¹²³ I-IBZM	123I-(S)-(\bullet)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidyl)-methyl]benzamide)	Recetor D2 Pós-sináptico
¹²³ I-IBF	123I-(S)-5-iodo-7-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny]methyl]carboxamido-2,3- dihydrobenzofuran	
¹²³ I-epidepride	123I-(S)-N-((1-ethyl-2-pyrrolidiny]methyl)-5-iodo-2,3-dimethoxybenzamide	

(Fonte: adaptado de Nuvoli *et al*, 2018, consultado em 19 de outubro de 2021.) ^[31]

Os radiofármacos mais comuns usados para estudar DAT utilizando SPECT são análogos do ^{[123]I}FP-CIT ou ^{99m}Tc-TRODAT-1. A Figura 8 evidencia um exemplo de um corte transversal ^{[123]I}FP-CIT (A) e, para o mesmo sujeito, uma imagem de RM (B). A imagem evidencia elevada captação no caudado e no putamen (característico de um paciente controlo) ^[69].

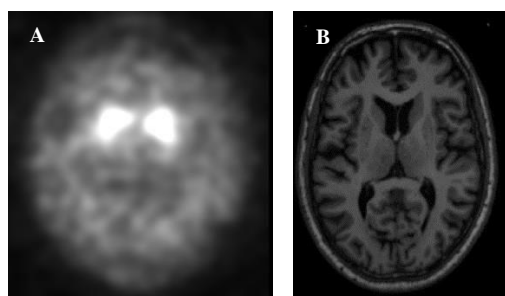


Figura 8. Exemplo de cortes axiais de ^{[123]I}FP-CIT SPECT (A) e RM (B) recolhidos na base de dados PPMI.

A captação estriatal de [¹²³I]FP-CIT está correlacionada com a densidade do DAT. Com a neurodegenerescência dopaminérgica, a concentração de DAT diminui e, portanto, a captação estriatal de [¹²³I]FP-CIT é reduzida na imagem DAT [24], [70].

Os avanços nos traçadores de radionuclídeos permitem imagens mais precisas que refletem as ações de vários neurotransmissores, a utilização do metabolismo energético, a inflamação e o acúmulo de proteínas patológicas. Todas essas conquistas em imagens moleculares do cérebro ampliaram a compreensão da função cerebral na DP [20].

Como o DAT-SPECT é um método sensível para detetar degenerescência de DPA pré-sináptica precoce, que ocorre vários anos antes dos sintomas motores, parece improvável que pacientes com DP genuíno possam ter função de transportador de DPA normal. Na verdade, a evidência atual mostra que os indivíduos com imagem normal do DAT foram diagnosticados incorretamente, têm uma condição não degenerativa que mimetiza a DP, como distonia ou tremor essencial ou têm um varrimento de acompanhamento anormal. A combinação da análise semiquantitativa das imagens SPECT com a avaliação visual padrão também permite a detecção de mudanças pré-sinápticas subtis [22], [25].

2.5.1. SPECT com [¹²³I]FP-CIT

DAT SPECT permite avaliar a integridade da via nigroestriatal *in vivo*, sendo um biomarcador objetivo e quantitativo da degenerescência neuronal na DP [25]. [¹²³I]FP-CIT (¹²³I-ioflupano) é o ligante mais amplamente utilizado para medir a concentração DAT devido à sua cinética mais rápida, maior seletividade e compatibilidade com o tratamento com levodopa. [¹²³I]FP-CIT é um análogo da cocaína marcado com iodo-123 com alta especificidade para o DAT. Este radiofármaco contém uma substância denominada ioflupano que foi marcada com ¹²³I, uma forma radioativa do elemento químico iodo. O ioflupano liga-se especificamente a estruturas na superfície das terminações das células nervosas da área do estriado que são responsáveis pelo transporte de DPA. Quando o [¹²³I]FP-CIT é injetado, o ioflupano é distribuído pelo organismo por via da circulação sanguínea e acumula-se no estriado, onde se liga às estruturas do DAT [31].

Como o [¹²³I]FP-CIT não compete com a levodopa pela captação, os tratamentos dopaminérgicos não interferem na avaliação por SPECT e, portanto, não precisam de ser interrompidos. No entanto, as substâncias bupropiona, fentanil e anfetaminas podem diminuir a captação de [¹²³I]FP-CIT [22].

A eficácia da imagem SPECT com ¹²³I-ioflupano na melhoria do diagnóstico clínico da DP foi avaliada num grande número de diferentes estudos multicêntricos [71]. Uma elevada precisão diagnóstica com base no [¹²³I]FP-CIT foi observada com taxas de sensibilidade e especificidade em torno de 98% [50].

2.5.2. Interpretação visual e análise semiquantitativa

Os resultados do DAT-SPECT podem ser facilmente classificados por interpretação visual com base na atividade estriatal. Em sujeitos saudáveis a visualização da captação é simétrica em forma de vírgula na vista axial [72]. Na DP, a captação de [¹²³I]FP-CIT, isto é a concentração de DAT, é geralmente assimétrica, sendo que o lado com captação relativamente menor geralmente corresponde à região clinicamente mais afetada. Geralmente o putamen demonstra mais redução do que o caudado, sendo a captação no putamen menor do que noutras regiões no estriado.

A Figura 9 evidencia os níveis de captação de [¹²³I]FP-CIT num sujeito controlo (A) e num sujeito com diagnóstico de DP (B), sendo a redução de captação visivelmente mais proeminente na região do putamen. O conjunto dos cortes esquematizados em “C” representa a soma de todas as aquisições de controlos saudáveis. A escala identificada refere-se aos níveis de intensidade dos *pixels* no *software* ITK-SNAP.

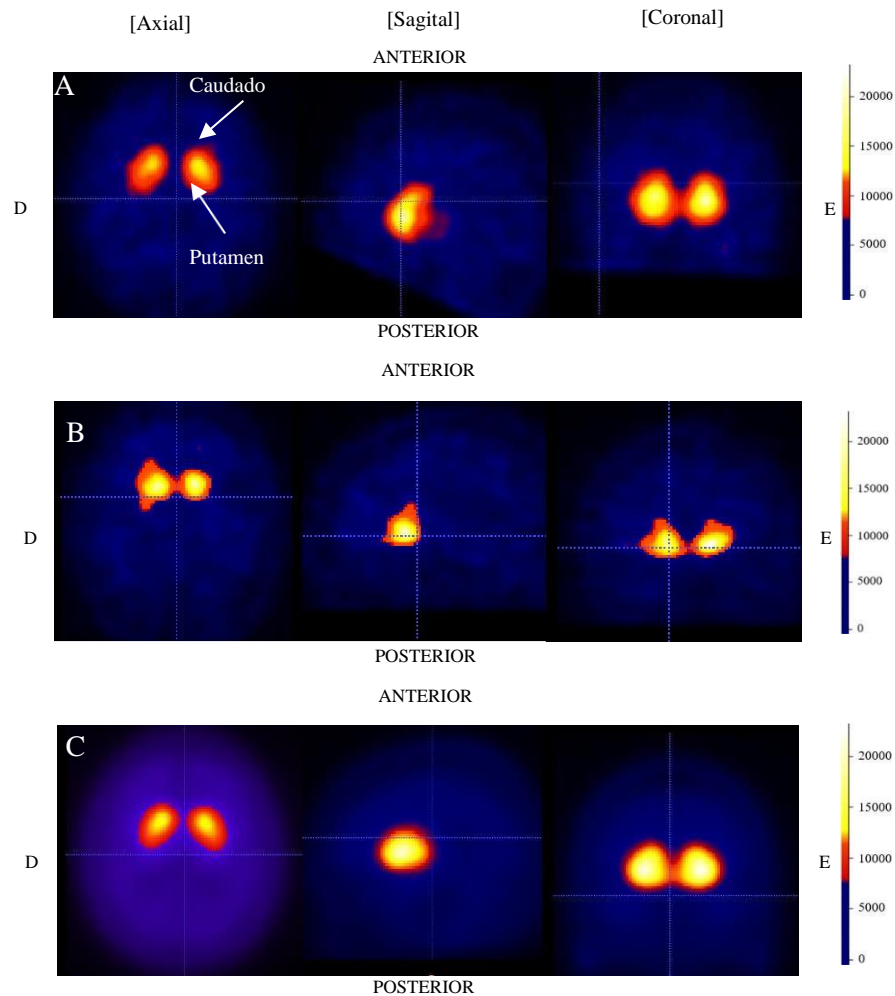


Figura 9. Cortes axiais, sagitais e coronais $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$ SPECT com captação preservada “em forma de vírgula” num sujeito controlo (A), redução assimétrica da captação num sujeito com diagnóstico de DP (B) e imagem soma de controlos (C). D: direito, E: esquerdo.

A figura 10 apresenta dois exemplos dos resultados da segmentação obtidos pela máscara produzida no *software* MATLAB de um sujeito com diagnóstico de DP (A) e de um sujeito controlo (B).

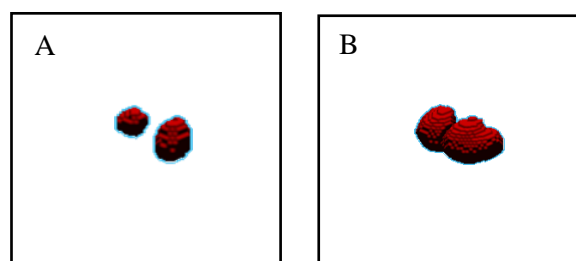


Figura 10. Volumes 3D de estriados segmentados: A) Estriado de sujeito com diagnóstico DP (eixo maior médio:45,74mm). B) Estriado de um sujeito controlo (eixo maior médio:52,94mm).

2.6. Classificação da imagem por *machine learning*

Nas últimas décadas, os sistemas de imagens médicas têm evoluído muito e a um ritmo muito grande. Tem havido melhorias substanciais em características como a sensibilidade, resolução e a velocidade de aquisição. Foram introduzidas novas técnicas e, mais especificamente, as imagens analógicas foram substituídas pelas digitais ^[74].

A inteligência artificial (IA) é um ramo da ciência da computação que visa executar tarefas originalmente realizadas pela inteligência humana [75], [76]. Frequentemente, as técnicas de *machine learning* são incluídas dentro da categoria de IA, e visam realizar tarefas bem definidas de forma autónoma, aprendidas usando diferentes estratégias/modelos [77], [78], [79]. As técnicas de *deep learning* são frequentemente classificadas como uma nova categoria dentro da IA [79], [80].

Existem vários subtipos de ML, no entanto, nesta dissertação, os algoritmos selecionados inseriram-se em técnicas de aprendizagem supervisionada: classificação, regressão e *deep learning* (ANN e CNN). A aprendizagem supervisionada treina um modelo que mapeia uma entrada para uma saída baseada em observações, efetuando uma predição [81]. A classificação consiste em prever a variável alvo discreta utilizando preditores (variáveis) como entrada para o modelo [82]. A regressão investiga as relações entre a variável-alvo numérica e os preditores. A DL desenvolve um modelo computacional com camadas de multiprocessamento para extrair a informação que possa permitir aprender a partir da entrada [78].

Na Figura 11 encontram-se alguns mecanismos de decisão e classificação no âmbito da IA, estando assinalados a preto os que foram utilizados na presente dissertação. Estes estão sucintamente descritos na tabela 2.5.

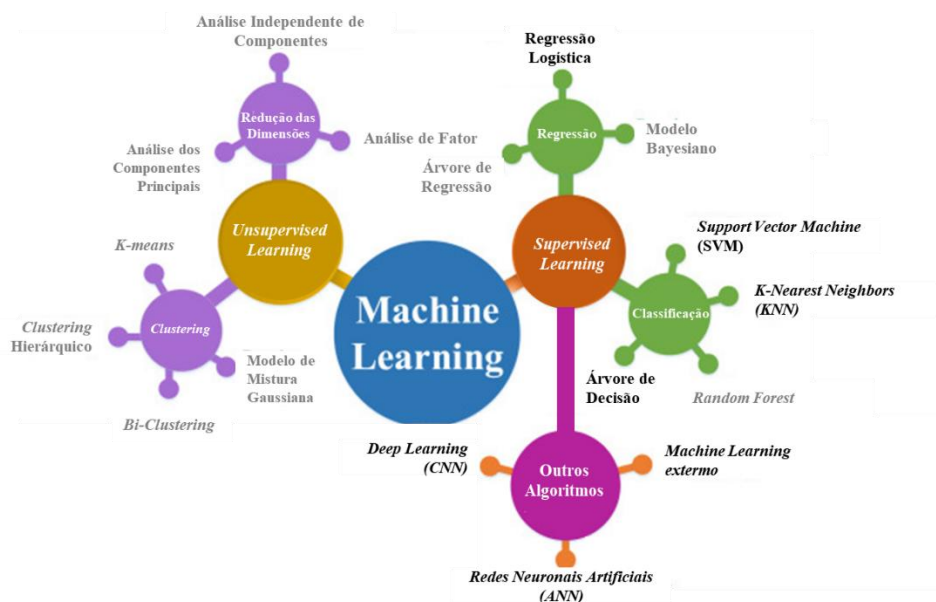
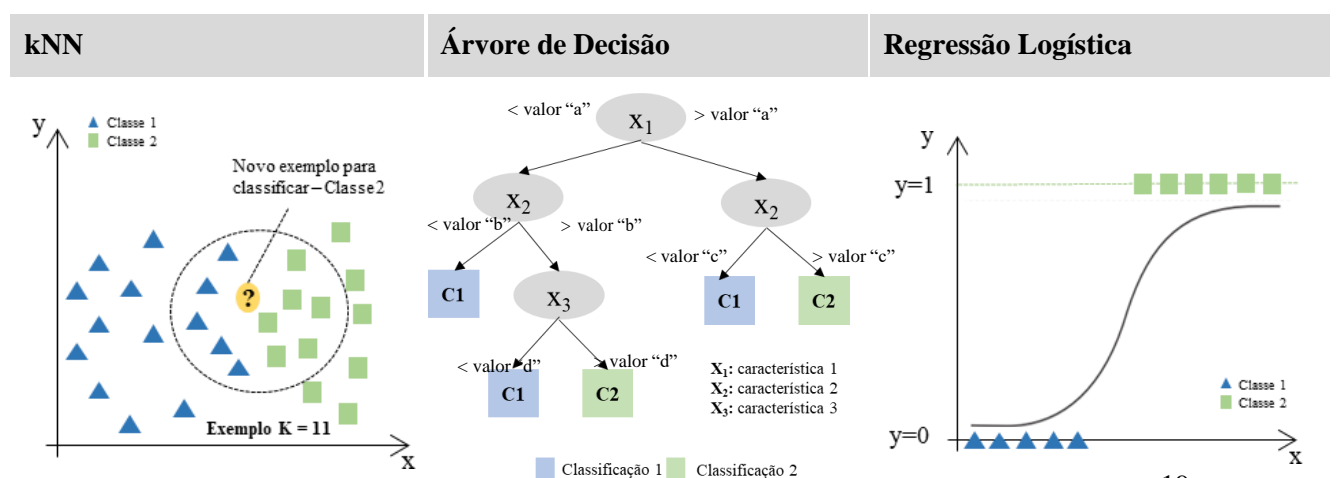


Figura 11. Principais algoritmos de *machine learning*.

(Fonte: adaptado de Gao *et al*, 2020, consultado em 25 de novembro de 2021.) [83]

Na figura 12 encontram-se esquematizados os classificadores dependentes de extração prévia de características utilizados no presente trabalho.



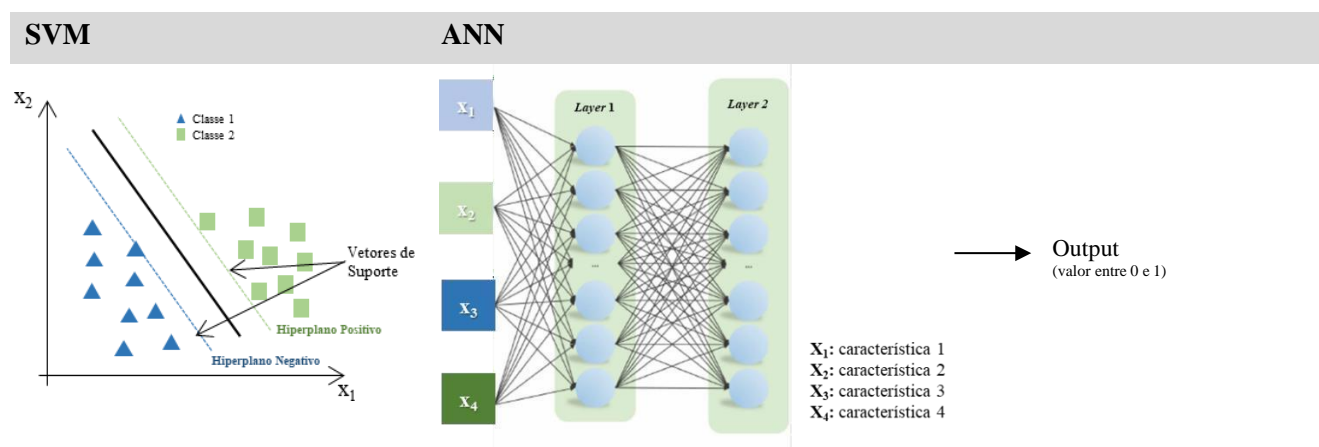


Figura 12. Esquema dos classificadores utilizados no presente trabalho.

Na tabela 2.5. encontram-se resumidos os conceitos-base dos classificadores de IA utilizados no presente trabalho.

Tabela 2.5. Tipologias de classificadores em IA utilizados neste trabalho/dissertação.

Classificador	Descrição
kNN	<p>Esta técnica é muito simples: quando aplicada para classificar um caso, calcula-se a distância para todos os casos no conjunto de treino e identificam-se os “k” mais próximos. É atribuída depois a classificação da classe que tiver mais casos nessa vizinhança (dimensão “k”) [84].</p> <p>É por isso utilizado para a classificação de muitos dados, devido à simplicidade e precisão razoável. É crucial selecionar a melhor medida distância/similaridade, isto porque o desempenho do classificador depende desta parametrização [85]</p>
Regressão Logística	<p>Técnica de modelação estatística utilizada para lidar com variáveis binárias (0 ou 1). Trata-se de um modelo paramétrico porque possui um conjunto finito de parâmetros (coeficientes de regressão) que geralmente correspondem a cada preditor mais uma constante.</p> <p>Estes modelos requerem uma formação estatística mais formal, não conseguindo detetar implicitamente as relações não lineares complexas entre variáveis independentes e dependentes e não revelando a capacidade de deteção de todas as interações possíveis entre as variáveis preditivas [86]</p> <p>Expressão probabilidade: $Y = 1 / (1 + e^{-(a + bX)})$. Se resultado $p > 0,5$: classe 1; $p < 0,5$ classe 2.</p> <p>X representa o vetor com os preditores (variáveis independentes) e Y a variável dependente (a ser predita).</p>
Árvore de Decisão	<p>Classifica um novo caso em função das regras (normalmente limiares sequenciais) otimizados no conjunto de treino. Na sua formulação básica começa pela característica/variável que melhor separa os casos, dividindo os casos em dois grupos e criando duas ramificações. Para cada ramo, a divisão é feita com base</p>

	<p>noutra característica e assim sucessivamente. Os pontos de corte ideais são definidos durante o processo de treino.</p> <p>O modelo de classificação final é a regra com os pontos de corte que classificam de maneira ideal o conjunto de dados de treino ^{[87], [88]}.</p>
SVM	<p>Modelo linear, ou seja, a saída é uma combinação linear das variáveis de entrada ^[89] de acordo com a seguinte expressão de probabilidade: $Y = a_0 + ax_1$; Se resultado $p > 0$: classe 1; $p < 0$ classe 2; x_1: preditores</p> <p>Mapeia pontos no espaço de tal forma que os dados de treino são divididos pela maior margem possível. O objetivo é encontrar um hiperplano ou um conjunto num espaço N-dimensional. Os vetores de suporte são pontos de dados que estão mais próximos de um determinado hiperplano que maximizam a margem do classificador alterando a posição e a orientação do hiperplano ^{[89], [90]}.</p>
ANN	<p>Neste classificador, para classificar um novo caso têm que ser fornecidos os preditores ($x_1, x_2 \dots$).</p> <p>No processo de otimização os pesos e parâmetros da função de ativação são otimizados, sendo alterados após cada iteração através do neurónio dependendo da precisão calculada.</p> <p>A ANN necessita de um conjunto de características previamente extraídas ^[90].</p>
CNN	<p>Na CNN a classificação é direta através de imagens. A CNN é uma rede com várias camadas em que pelo uma delas é convolucional (aplica convulsões/filtros lineares à imagem), sendo que a última camada é, regra geral, uma sigmóide com a probabilidade da imagem de entrada pertencer à classe que se pretende estudar. ^[91].</p>

Tal como abordado na tabela 2.5, devido à dependência de entradas de dados válidas (neste trabalho isto foi feito com uma tabela com os valores das características), a ANN tende a ser uma escolha menos popular para a análise de imagens ^[92].

Para o desenvolvimento de um modelo e porque o sobreajustamento (*overfitting* no termo inglês) pode levar a uma sobre estimativa da precisão e perda da generalização, deverá existir uma validação externa, utilizando conjuntos de dados não utilizados (ou de treino).

Os recursos são as variáveis (características) independentes, e o resultado da classificação é a variável dependente (diagnóstico da patologia). Deste modo, na maioria dos classificadores, é utilizada uma otimização do algoritmo para tornar o modelo o mais preciso possível na previsão da classificação. Esta etapa de otimização é geralmente conhecida como treino (Figura 13) ^[91].

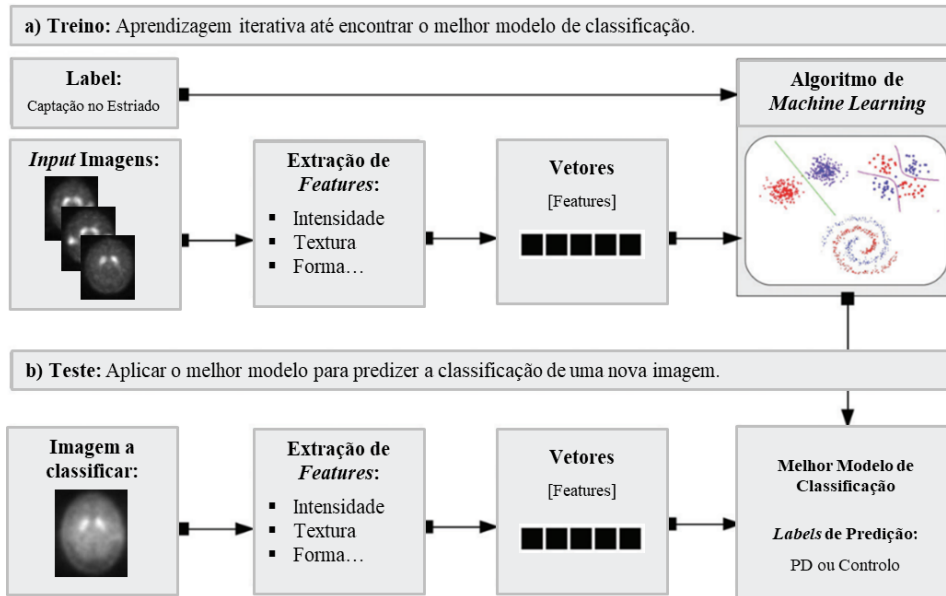


Figura 13. Desenvolvimento de um modelo de ML para classificação de imagens médicas. (Fonte: adaptado de Erickson *et al*, 2017, consultado em 02 de novembro de 2021.)^[77]

Depois da otimização do modelo, este pode ser utilizado na predição de novos casos/patologias. Para avaliar a precisão do modelo é utilizado um conjunto de dados de casos não utilizados no processo de treino, que são também classificados pelo modelo, e o resultado é comparado com a classificação do padrão (*gold standard*) conhecido^[77].

Capítulo 3 | Materiais e Métodos

3.1. Amostra

3.1.1. Base de dados PPMI

As imagens utilizadas neste trabalho foram extraídas da base de dados PPMI, um estudo internacional, multicêntrico e longitudinal constituído por dados provenientes de vários centros clínicos no mundo, tais como, Estados Unidos, Europa, Israel e Austrália [92].

Esta base de dados constitui um marco para o estudo clínico da progressão da DP e tem como objetivo melhorar a compreensão da doença e impulsionar as pesquisas para aprimorar a terapêutica da DP e adequá-la a cada paciente. Concretamente, é composta por amostras biológicas, avaliações clínicas comportamentais (nomeadamente a escala motora e não motora MDS-UDPRS) e várias modalidades de imagens médicas adquiridas segundo protocolos operacionais normalizados (do inglês “*standard operating procedure* – “SOP”). Estes biomarcadores estão disponíveis para a comunidade científica para auxiliar na investigação, estudo e identificação de biomarcadores relacionados com a progressão da DP [93].

À data do início desta dissertação, a base de dados era constituída por um total de 26295 imagens cerebrais (dos quais 4295 [¹²³I]FP-CIT) de 1757 sujeitos. Estes estão divididos em seis coortes, de acordo com suas características, diagnósticos e resultados de exames, do modo seguinte:

- **Controlos Saudáveis:** profissionais da área da saúde com 30 anos ou mais e que não apresentam familiares de primeiro grau com DP (exclui o risco de doença herdada de familiares diretos).
- **Doentes com diagnóstico DP:** participantes com diagnóstico precoce de DP (até dois anos) e que nunca foram sujeitos a terapêutica para DP.
- **Sujeitos com suspeita de fase prodrómica da DP:** estes participantes não têm DP, mas foram diagnosticados com hiposmia ou distúrbio do comportamento do sono, características que podem sugerir o início da DP.
- **Doentes com diagnóstico DP e [¹²³I]FP-CIT normal:** participantes com diagnóstico precoce de DP mas que apresentam um [¹²³I]FP-CIT normal, conhecidos por SWEDD (do inglês *scans without evidence of dopaminergic deficit*).
- **Sujeitos da coorte genética:** participantes que possuem uma mutação genética num gene específico e que foram diagnosticados com ou sem DP.
- **Sujeitos com diagnóstico DP do registo genético:** participantes com ou sem diagnóstico de DP que apresentam mutação genética ou familiar de primeiro grau com DP [94].

3.1.2. Critérios de seleção da subamostra em estudo

Todos os participantes foram avaliados no início do seu estudo e a cada três a seis meses posteriormente. Mais detalhes sobre os critérios de inclusão e exclusão podem ser encontrados na secção de Apêndices (Apêndice A) e no protocolo de aquisição disponível em <http://www.ppmi-info.org/study-design/research-documents-and-sops/>.

Em seguida são referidos os principais critérios de inclusão de grupo e de imagens.

A. Inclusão de grupo:

A população em estudo neste trabalho compreende dois grupos: “controlos saudáveis” e “doentes com diagnóstico DP”. Todos os outros grupos/coortes presentes na base de dados foram excluídos.

Tendo em conta estes dois coortes incluídos neste trabalho, foram unicamente utilizadas as respetivas imagens de DAT-SPECT ([¹²³I]FP-CIT), que fornecem informações sobre a disponibilidade dos transportadores pré-sinápticos de dopamina cerebrais.

B. Inclusão de imagens:

Paras os indivíduos referidos no ponto anterior foi selecionada apenas a modalidade de imagem já pré-processada e com o descritivo de arquivo de *baseline* ou *screening*, consistindo da primeira aquisição

de cada sujeito, não tendo sido consideradas as imagens de *follow-up*. Na sequência do controlo da qualidade das imagens selecionadas, foi retirada uma imagem de um indivíduo, uma vez que uma parte significativa do lobo occipital estava cortada, inviabilizando assim a definição de uma região de referência neste lobo e, deste modo, o cálculo dos índices de captação (ID PPMI do caso 42079).

3.1.3. Caracterização da subamostra em estudo

Os dados utilizados na preparação deste trabalho foram obtidos a partir da base de dados PPMI, estando as informações atualizadas sobre esse estudo disponíveis em: www.ppmiinfo.org/study-design. O estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional e os participantes deram o seu consentimento informado por escrito.

Após a aplicação dos critérios de inclusão (de imagens e de grupo), a amostra de dados foi composta por 806 sujeitos (598 com diagnóstico confirmado de DP e 208 provenientes de sujeitos controlo).

Na tabela 3.1. é apresentada a caracterização da população em estudo proveniente daquela base de dados PPMI.

Tabela 3.1. Caracterização da população em estudo.

Grupos	Sujeitos	Idade			Média±DP	Género (F/M)	MDS-UDPRS
		[31, 56[[57, 68[[69, 93]			
Controlo	208	62	91	55	61±11	73/135	4,77
DP	598	172	250	176	62±10	237/361	33,90

DP: desvio padrão; F: feminino; M: masculino; MDS-UDPRS – soma dos *scores* médios das Partes I, II e III.

Há que referir uma contingência deste trabalho: apenas foram utilizados 208 casos de sujeitos controlo, uma vez que eram os disponíveis na base de dados PPMI.

Existiram alguns sujeitos sem registo de MDS-UDPRS, pelo que a população considerada nesta análise foi: 192 controlos e 598 DP. Esta escala de avaliação tem três partes. A parte I é referente a aspetos não motores das experiências da vida diária, a parte II refere-se a experiências motoras da vida diária e a parte III a avaliação motora. A pontuação varia entre 0 (normal) e 4 (grave - exemplo: a disfunção cognitiva impede que o paciente desempenhe as suas atividades e interações sociais normais). Foram somadas as médias dos registos de todos os sujeitos das partes I, II e III para o cálculo do score presente na tabela 3.1.

A figura 14 caracteriza a população em termos de frequência absoluta da idade, incluindo sujeitos saudáveis e com diagnóstico de DP.

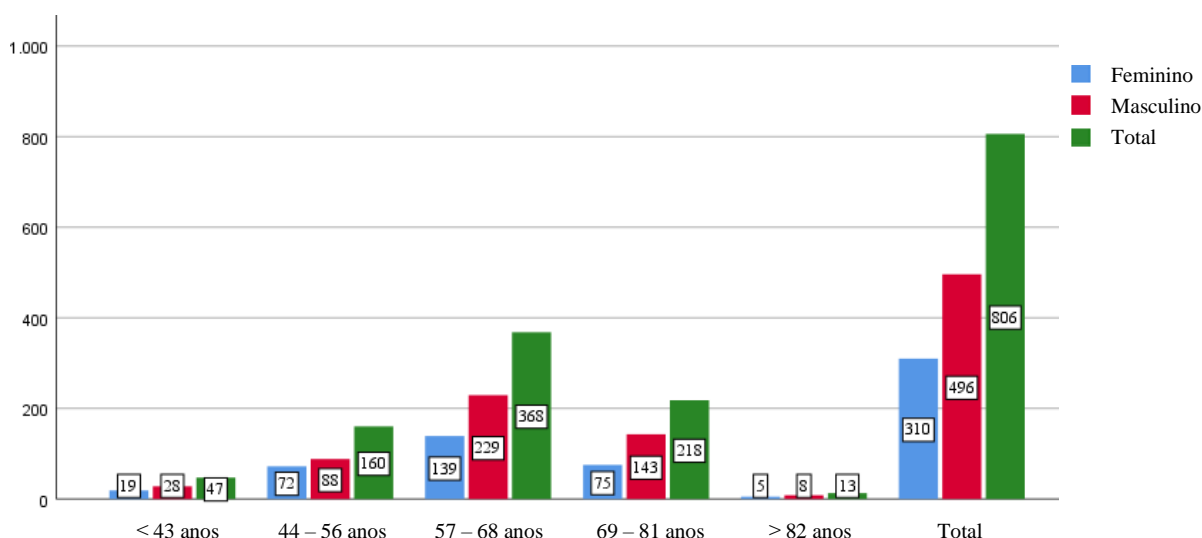


Figura 14. Frequências absoluta da idade da população em estudo (DP e Controlo).

Os indivíduos DP homens são, em média mais predominantes do que os indivíduos DP mulheres, tal como, de uma forma global, também os indivíduos masculinos são mais predominantes do que os femininos.

Na tabela 3.2. é apresentada a divisão da amostra em dois subconjuntos: um conjunto para treino dos modelos de classificação e outro conjunto para validação/avaliação dos modelos obtidos no treino. O processo otimização/obtenção do modelo ótimo durante o treino será baseado no melhor resultado de precisão de classificação obtido com recurso à técnica de validação cruzada *leave-one-out*.

Tabela 3.2. Síntese do conjunto de validação da técnica de amostragem.

Grupos	Sujeitos Teste (25%)	Género		Idade Média±DP	Sujeitos Treino (75%)	Género		Idade Média±DP
		F	M			F	M	
Controlo	52	35%	65%	62±11	156	35%	65%	60±11
DP	150	40%	60%	60±11	448	40%	60%	62±10

DP: desvio padrão

3.2. Metodologias de cálculo das características baseadas na imagem

Para atingir os objetivos propostos neste trabalho foi necessário projetar e implementar um código em MATLAB para fazer a classificação automática dos casos dos participantes.

A imagem em escala de cinzentos é a tipologia mais conveniente para a utilização e processamento de imagem em medicina nuclear e o MATLAB disponibiliza funções internas simples que podem ler imagens de muitos formatos de arquivo [73].

As imagens em cada projeção foram adquiridas com uma matriz de 128×128 , com a janela de energia centrada em $159 \pm 10\%$ keV, colimador de baixa energia com geometria paralela adquiridas em modo *step-and-shoot*. A aquisição começou aproximadamente $4 \pm 0,5$ horas após a administração do radiofármaco [96]. A atividade de referência por participante foi de 185 MBq.

As imagens de SPECT foram reconstruídas pelo método iterativo (OSEM - *ordered subset expectation maximization*). A reconstrução iterativa foi realizada sem aplicação de qualquer filtragem. Os ficheiros resultantes destas reconstruções com o OSEM foram carregados no *software* de análise PMOD (PMOD Technologies, Zurique, Suíça) para processamento. Foram desenhadas elipses nas imagens para aplicação da correção da atenuação (dos fótons) pelo método *Chang* e um filtro Gaussiano 3D de 6 mm.

Estes dados foram então normalizados segundo o modelo de referência SPECT no espaço físico de coordenadas padrão definido pelo Instituto Neurológico de Montreal (MNI) para assegurar um alinhamento anatómico padrão [97], [98]. As imagens volumétricas finais têm as dimensões de 109×91×91 vóxeis com 2 mm×2 mm×2 mm.

O diagrama de blocos na figura 15 representa as etapas do processamento de imagem e da análise dos dados neste trabalho.

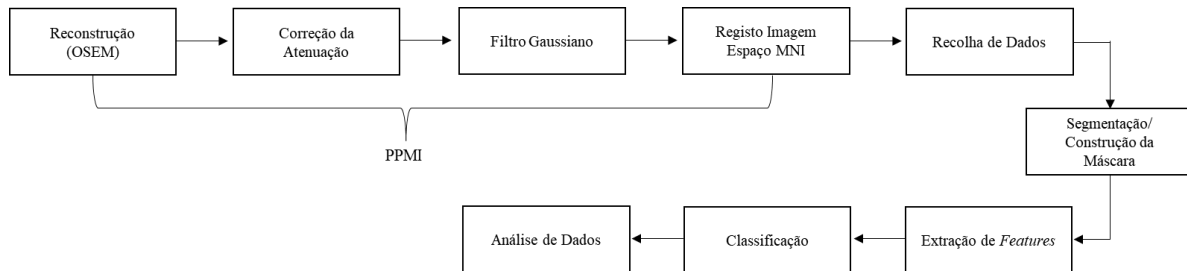


Figura 15. Sequência do sistema com as etapas de processamento num alto nível.

(Fonte: Adaptado de Azzopardi, Lewis, 2018, consultado em 25 de outubro de 2021.) [94]

3.2.1. Definição das regiões de interesse

As imagens de SPECT fornecem uma medida qualitativa da integridade do sistema dopaminérgico a partir de uma correlação direta da imagem com o contexto neurológico. No entanto, devido à falta de informação quantitativa, esta informação fica aquém dos requisitos para a avaliação de longo prazo da progressão da doença [99].

O cálculo automatizado das razões de captação é baseado nas contagens de cinco ROI volumétricas: quatro ROI nos hemisférios cerebrais referentes ao putamen e aos caudados (esquerdo e direito) e uma ROI maior sobre a região do córtex occipital que é usada como referência (fundo) (figura 16). Todas as ROI's foram segmentadas manualmente no software *3D Slicer* e, nomeadamente, o córtex occipital foi segmentado, uma vez que é comumente utilizado como a região de referência para a normalização das contagens [100].

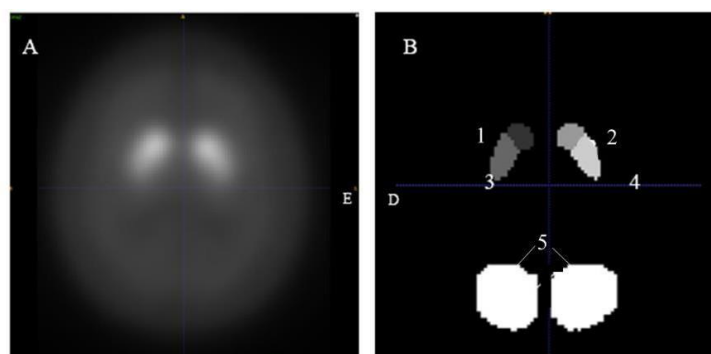


Figura 16. A) Soma de imagens de controlos com evidência da captação no estriado; B) Máscaras aplicadas à imagem soma, destacando a zona do caudado (1 e 2), do putamen (3 e 4) e do fundo (5) considerando lado esquerdo (E) e direito (D).

A máscara aplicada à imagem soma (dos sujeitos de controlo) foi definida manualmente no *software 3D Slicer* de acordo com um modelo de volume de referência baseado em ressonância magnética e considerando a população “normal”. Este modelo foi criado pelo MNI utilizando dados anatómicos do International Consortium for Brain Mapping (ICBM). No presente trabalho foi realizada uma análise

das imagens em 3D, e posteriormente, no caso do estudo baseado em *deep learning* recorreu-se a imagens 2D construídas a partir da adição de um conjunto de cortes transaxiais que continham o estriado. As ROI maiores (uma em cada hemisfério) sobre o estriado têm as dimensões apresentadas na tabela 3.3.

Tabela 3.3. Dimensões do volume e eixo maior das regiões do estriado.

Regiões	Volume médio (mm ³)	Eixo maior médio (mm)
Estriado esquerdo	6839	34,48
Estriado direito	6672	34,04
Estriado médio	6755	34,26

Neste trabalho, pretendeu-se tirar o máximo proveito dos dados 3D disponíveis (formato nifti) através da medição das contagens de captação nos volumes de interesse do estriado. Com base nestes valores de contagens de captação foram calculadas as variáveis em estudo neste trabalho.

3.2.2. Cálculo das características baseadas na imagem

No presente estudo foram utilizadas imagens volumétricas. As ROI previamente definidas foram identificadas de forma automática usando as máscaras previamente definidas. Deste modo, pode-se obter o valor médio de contagens por vóxel em cada região.

Com base nestes valores foram calculados os potenciais de ligação no caudado (PLC) e potencial de ligação no putamen (PLP) já utilizados noutros estudos, com base nas seguintes fórmulas:

$$PLC = \frac{\text{contagens médias por vóxel no caudado} - \text{contagens médias por vóxel na região occipital}}{\text{contagens médias por vóxel na região occipital}}$$

$$PLP = \frac{\text{contagens médias por vóxel no putamen} - \text{contagens médias por vóxel na região occipital}}{\text{contagens médias por vóxel na região occipital}}$$

A razão putamen/caudado (RPC) é calculada da seguinte forma:

$$RPC = \frac{PLP}{PLC}$$

O volume da região do estriado com captação normal foi calculado após aplicação de limiar de 1,6 no potencial de ligação, ou seja, os vóxeis do estriado com um potencial de ligação igual ou superior a 1,6 foram considerados como tendo uma captação normal e incluídos no volume, os restantes vóxeis foram excluídos. Depois bastou multiplicar o volume de cada vóxel (2×2×2 mm³) pelo número de vóxeis obtidos pelo critério definido.

O comprimento do eixo maior (do estriado) foi determinado com a função *'regionprops'* implementada no código, que devolve as medições *'MinorAxisLength'* e *'MajorAxisLength'* do centróide, possibilitando a partir daí calcular a distância entre os dois pontos mais distantes verificados.

Para uma correta implementação de alguns classificadores, convém que as variáveis de entrada não apresentem valores muito diferentes entre si em termos de escala. Por isso, foi realizada a normalização das variáveis relacionadas através do cálculo do *Z-score* de cada variável/característica. A expressão para a normalização *Z-Score* é a seguinte:

$$Z\text{-Score} = \frac{\text{contagens da feature} - \mu}{\sigma}$$

passo, para além de reduzir o volume de dados para processamento, torna o modelo independente de pequenas distorções ou ruído [92].

Consequentemente, as camadas produziram vetores que foram conectados a dois rótulos de saída: DP e Controlo. A função *softmax* foi aplicada para discriminar os dois rótulos de saída da penúltima camada [106]. A última camada é a classificação binária com base nos valores obtidos na camada anterior.

Foram definidas um conjunto de opções para treinar a CNN. A tabela 3.4. apresenta os valores dos melhores parâmetros otimizados para o modelo proposto.

Tabela 3.4. Parâmetros otimizados para o modelo definido pelo subconjunto de treino.

Parâmetros	Valores
Função de Ativação	ReLU
Função de Perda	Erro quadrático médio
Frequência de validação	30
Fator taxa de aprendizagem	0,2 a cada 5 <i>epochs</i>
Batch	64 observações em cada iteração
Número máximo de <i>epochs</i>	50

Na análise com as CNN foi efetuado um corte das imagens (ver figura 18) para seleção da zona de captação do estriado, uma vez que as glândulas salivares (nomeadamente as parótidas) possuem afinidade para o radiofármaco em estudo. Deste modo, evita-se que possíveis alterações de captação nessas regiões possam influenciar o classificador.

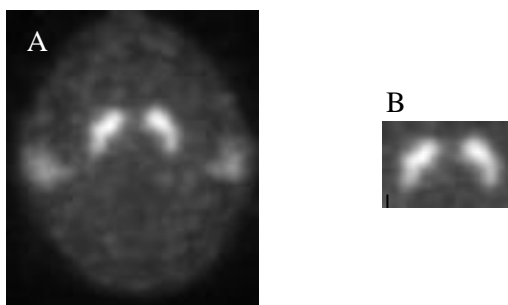


Figura 18. Projeção [¹²³I]FP-CIT SPECT com captação diminuída num paciente com DP, com evidência das parótidas (A) resultado da operação de corte baseada na MIP com as dimensões 44×41 (B).

3.4. Análise estatística

3.4.1 Análise univariada

Neste trabalho foi realizada uma análise estatística dos valores médios dos índices de captação (PLC, PLP e RPC) e as dimensões através de um teste *t de Student*. Para esta análise foi estabelecido um nível de significância de 0,05. As diferenças de precisão dos classificadores foram comparadas com base no teste estatístico *Cochran Q test*. Ambas as análises estatísticas foram realizadas com o *software* SPSS Statistics versão 26.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences).

Foi ainda efetuada uma correlação no *software* MedCalc, entre a variação da captação e a idade dos sujeitos controlos incluídos neste trabalho. Foi determinado o coeficiente de correlação (*r*), incluindo o

intervalo de confiança (IC) de 95%. Estas correlações foram classificadas como muito fortes (0,9-1,0), fortes (0,7-0,9), moderada (0,5-0,69), fraca (0,3-0,49) e insignificante (<0,30).

3.4.2. Avaliação dos classificadores

Para o cálculo da precisão real dos classificadores, a amostra original foi dividida dois conjuntos. Concretamente, 75% dos dados para treino e 25% para teste, respeitando a proporção original entre PD e controlos saudáveis.

Foram construídos diversos classificadores, quer baseados em apenas em uma característica (univariados) quer baseados nas 5 características explicitamente das imagens, quer baseados diretamente em imagem. Em todos os casos, o modelo de classificação ótimo foi estabelecido no conjunto de treino e depois validado/testado no conjunto de teste.

Capítulo 4 | Resultados

4.1. Descrição do conjunto de dados

Os valores médios para cada característica foram calculados a partir de todo o conjunto de dados, sendo apresentados na tabela 4.1.

Tabela 4.1. Valores de média, mediana e desvio padrão de cada característica obtida dos grupos de indivíduos incluídos no conjunto de dados experimental.

Característica	Controlo feminino		DP feminino		Controlo masculino		DP masculino	
	Média±DP	Med.	Média±DP	Med.	Média±DP	Med.	Média±DP	Med.
PLC	2,84±0,60	2,72	1,73±0,57	1,72	2,64±0,57	2,54	1,71±0,53	1,69
PLP	2,55±0,54	2,47	1,13±0,44	1,09	2,41±0,49	2,32	1,17±0,41	1,14
RPC	0,90±0,06	0,90	0,65±0,11	0,63	0,92±0,82	0,91	0,69±0,13	0,68
Volume (mm ³)	14380±4528	14020	4429±3677	4056	13254±4550	12804	4310±3515	3764
Eixo maior (mm)	50,04±4,91	50,15	28,76±13,33	32,64	48,77±5,46	48,79	29,26±12,01	31,84

Para todas as características foram calculadas as médias dos hemisférios esquerdo e direito do cérebro. DP: desvio padrão; Med: mediana.

Para todos as variáveis, há uma diferença estatisticamente significativa entre os valores dos controlos saudáveis e DP (teste *t*, $p < 0,001$), recorrendo aos valores mínimos das características.

De seguida são apresentados histogramas (figuras 19 a 23) que nos permitem analisar visualmente a distribuição da frequência relativa dos valores mínimos das cinco características em estudo (PLC, PLP, RPC, volume e eixo maior) de acordo com o diagnóstico.

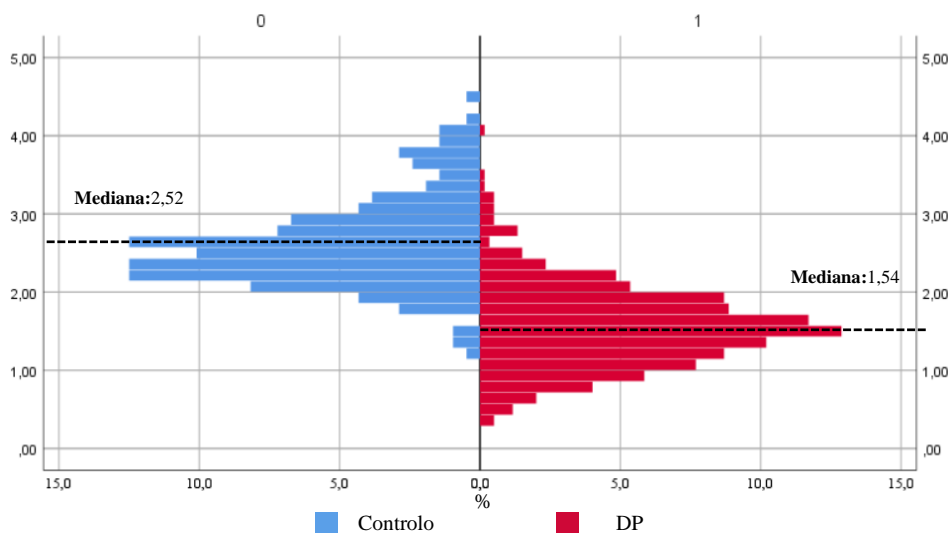


Figura 19. Frequência descritiva da característica PLC de acordo com o diagnóstico.

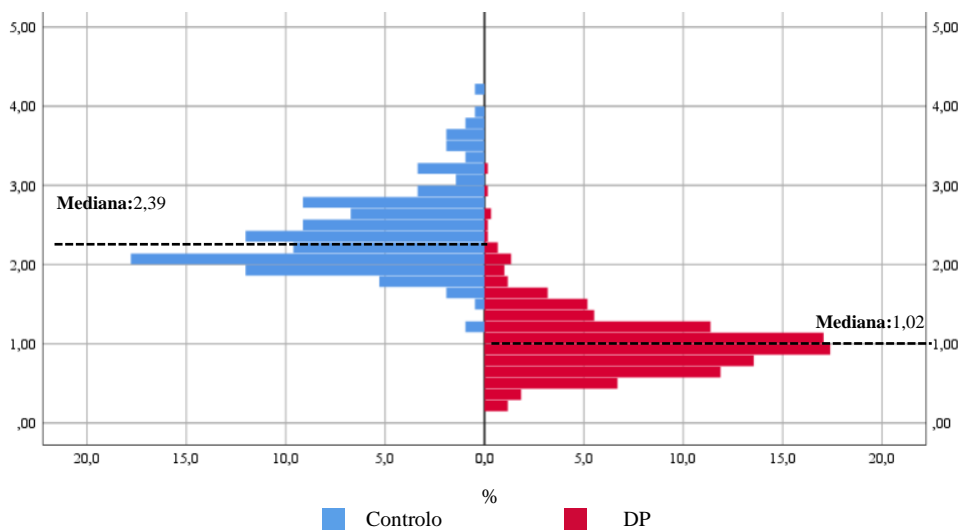


Figura 20. Frequência descritiva da característica PLP de acordo com o diagnóstico.

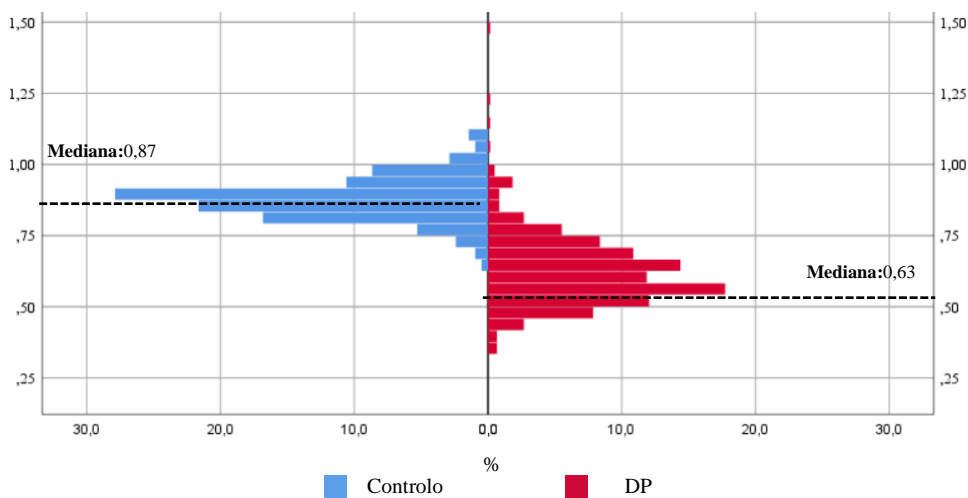


Figura 21. Frequência descritiva da característica RPC de acordo com o diagnóstico.

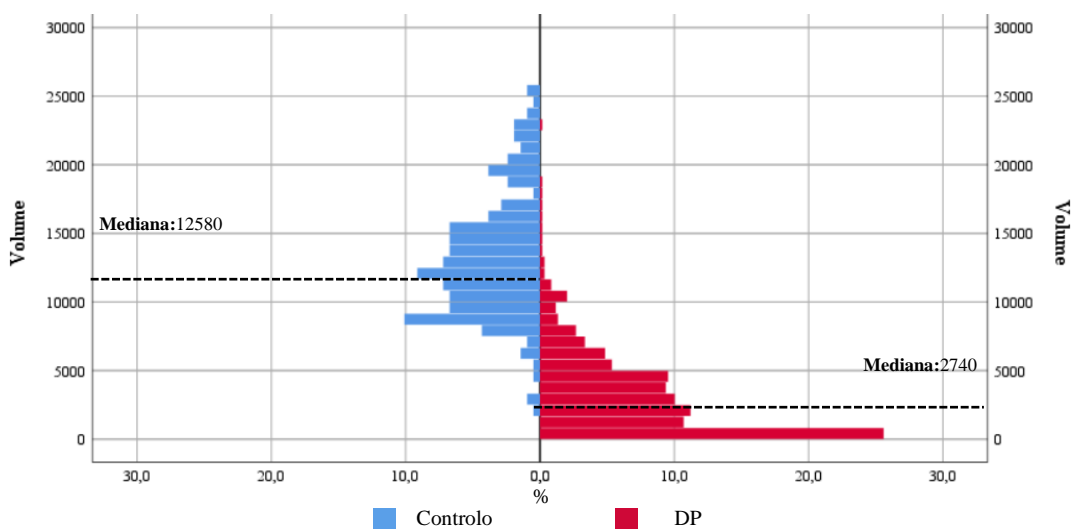


Figura 22. Frequência descritiva da característica volume de acordo com o diagnóstico.

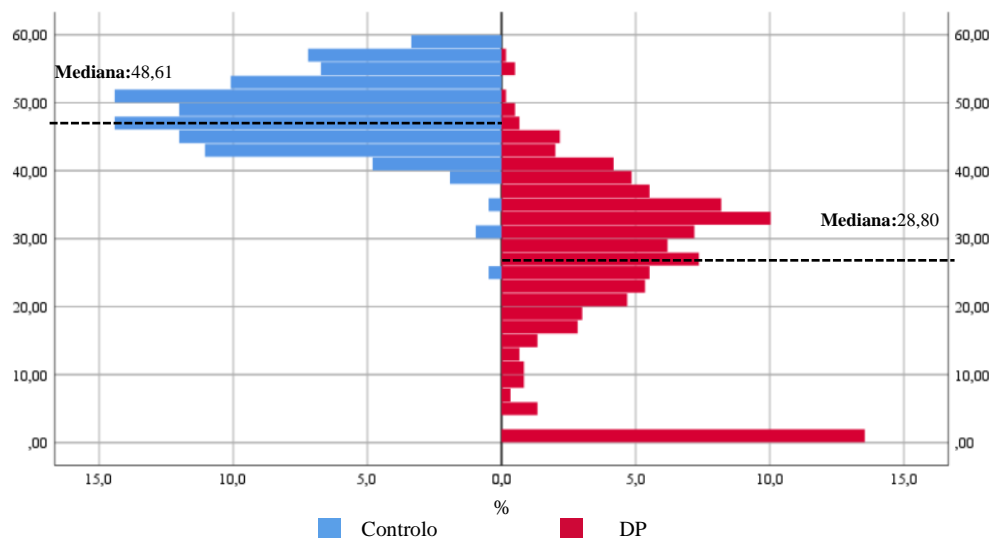


Figura 23. Frequência descritiva da característica eixo maior de acordo com o diagnóstico.

Nos histogramas das características “volume” e “eixo maior” do estriado, verificamos que existem 81 indivíduos com valor de 0, isto significa que nenhum vóxel da região do estriado tinha captação normal (acima do limiar predefinido).

Foi ainda realizada uma correlação com a idade e as cinco características (figuras 24-26), apenas nos indivíduos saudáveis, o que permitiu efetuar uma avaliação da evolução natural sem doença, considerando valores médios inter-hemisférios.

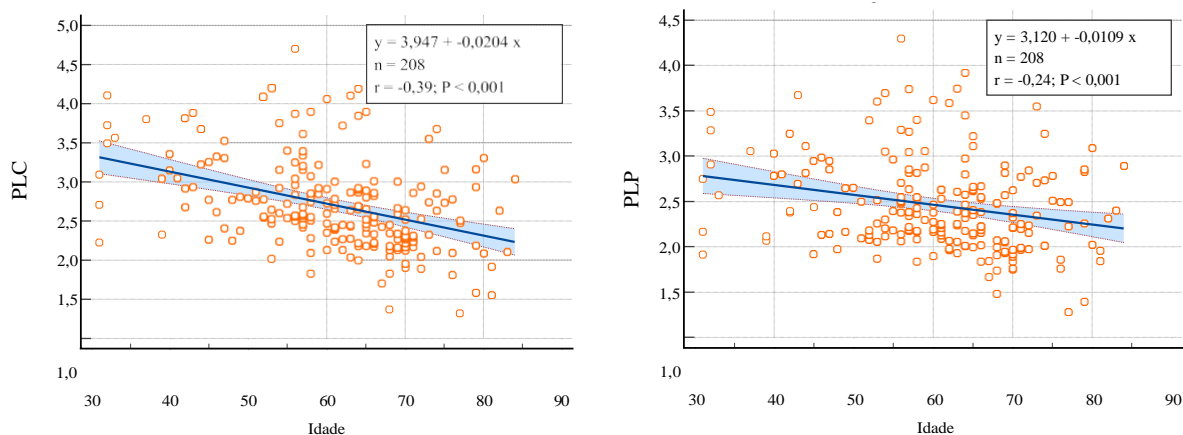


Figura 24. Correlação da idade e as características PLC e PLP na população saudável (controles).

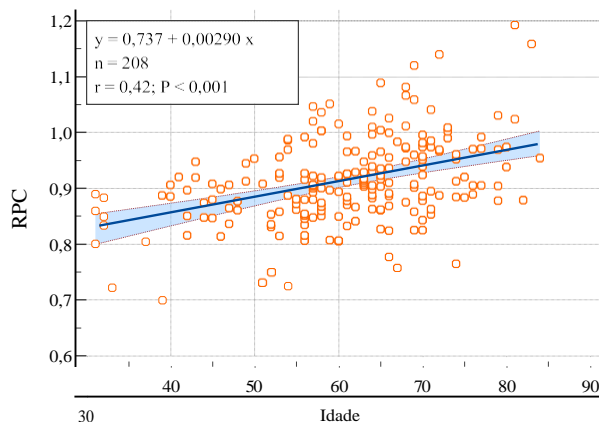


Figura 25. Correlação da idade e da característica RPC de acordo com o diagnóstico.

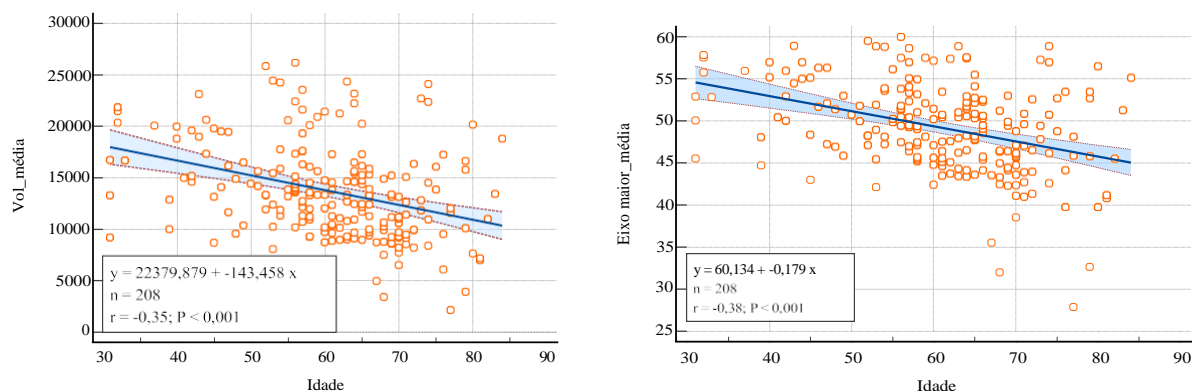


Figura 26. Correlação da idade e das características volume e eixo maior, de acordo com o diagnóstico.

Os valores das correlações verificadas em relação às características (PLC, PLP, volume e eixo maior) apresentaram $r < 0$, logo evidenciaram uma correlação negativa, ou seja, em sujeitos saudáveis, quanto maior a idade, menor a captação no caudado e putamen e, por sua vez, menor o volume do estriado e menor o comprimento do eixo maior. A característica RPC, tratando-se de um rácio putamen/caudado, correlaciona-se de forma positiva com a idade.

4.2. Classificadores baseados na extração explícita das características

O objetivo principal da dissertação é o de avaliar o potencial de várias características extraídas de imagens cerebrais (num grupo controlo saudável e em indivíduos diagnosticados com DP) para detetar e confirmar a degenerescência dopaminérgica e, portanto, auxiliar na decisão clínica para o diagnóstico de DP. Para tal, foi realizada uma análise univariada (desempenho das características individualmente) e multivariada (contribuição para o diagnóstico das 5 características em conjunto). Nestas análises foram utilizados os valores mínimos de captação inter-hemisférico das 5 características.

4.2.1. Classificação univariada

4.2.1.1. Baseada em limiar

A técnica baseada em limiar, ponto de corte ou *cut-off* no termo inglês, traduz-se na identificação de um ponto de corte em que os valores abaixo desse valor são considerados como pertencentes a uma condição ou categoria e os valores acima são considerados como pertencentes a outra condição oposta. O valor de limiar depende do critério estipulado, neste caso o objetivo foi maximizar a precisão “balanceada” (média da sensibilidade e da especificidade) independentemente para cada uma das cinco características no subconjunto de treino (tabela 4.2). A fórmula de cálculo dos indicadores de desempenho é referida no Apêndice B.

Tabela 4.2. Limiares considerados para as características obtidos do subconjunto de treino.

Característica	Limiar	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
PLC	2,03	83,90	91,00
PLP	1,72	95,50	97,40
RPC	0,77	92,20	96,20
Volume	7604 mm ³	91,10	96,80
Eixo maior	41,20 mm	93,80	95,50

Intervalo Confiança 95%

Os valores de sensibilidade (capacidade identificar doentes ou “a positividade”) e especificidade (capacidade para identificar a ausência da doença ou “a negatividade”) obtidos podem ser utilizados para priorizar a sensibilidade de detecção. Em ambos os casos, a característica “PLP_mínimo” foi a que originou melhores resultados.

Na figura 27 e tabela 4.3. é possível verificar, de acordo com a área debaixo da curva, que a característica “PLP” foi a que apresentou uma maior precisão no contributo para o diagnóstico da patologia (98,5%).

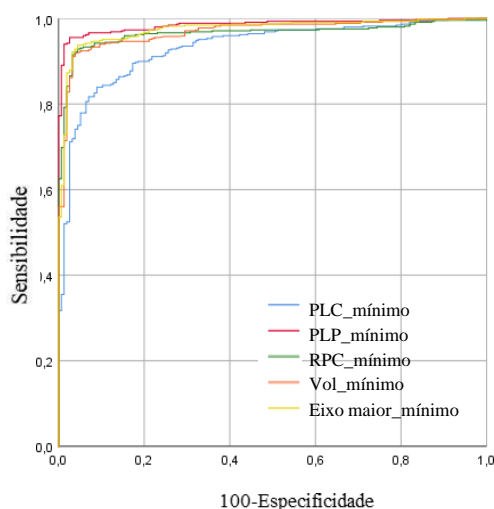


Figura 27. Curvas ROC considerando as 5 características no subconjunto de treino em função do diagnóstico.

A mesma análise foi realizada utilizando 25% da população em estudo (subconjunto de teste), tendo sido verificados quantos casos estão abaixo ou acima para os limiares anteriormente calculados no conjunto de treino. Os valores de precisão do subconjunto de teste evidenciados para cada característica encontram-se na tabela 4.3.

Tabela 4.3. Precisão obtida no conjunto de teste com base no limiar obtido no treino.

Região	Limiar	Precisão (%)
PLC	2,03	84,16
PLP	1,72	93,10
RPC	0,77	86,10
Volume	7604 mm ³	88,60
Eixo Maior	41,20 mm	90,60

A característica PLP foi a que apresentou melhor precisão (93,10%) no subconjunto de teste aplicando o limiar obtido através do subconjunto de treino.

4.2.1.2. Baseada em kNN

Foi realizado um código em MATLAB para classificação kNN, que fez uso da distância euclidiana entre os vizinhos mais próximos. Foram utilizados os *Z_scores* das cinco variáveis, ou seja, as medidas de dispersão/desvio relativo dos dados em relação ao valor médio. Não sendo obrigatória a sua utilização, todavia auxiliam o otimizador uniformizando os dados. De modo a normalizar, no cálculo dos *Z_scores* foram usados os valores da média e do desvio padrão determinados com base nos dados de treino. Foram realizadas 6 simulações do valor “k” (com os valores de 3, 5, 7, 9, 11 e 13), sendo k=11 o que obteve melhores resultados em termos de precisão.

Na tabela 4.4. verifica-se que a característica PLP apresenta a maior precisão (92,60%), sensibilidade (97,0%) e especificidade (81,0% - a par do volume) individualmente. Estes valores foram com k = 11.

Tabela 4.4. Precisão, sensibilidade, especificidade para kNN considerando o subconjunto de teste (k=11).

Região	kNN		
	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
PLC	81,20	88	63
PLP	92,60	97	81
PCR	87,60	94	72
Volume	91,60	96	81
Eixo Maior	90,10	95	79

4.2.1.3. Baseada em regressão logística

A regressão logística é um algoritmo de classificação que foi utilizado para descrever os dados e para explicar a relação entre uma variável binária dependente (diagnóstico) e as variáveis independentes (também designadas de preditores). Deste modo, foi analisado o poder preditivo das características através de um conceito de probabilidades, representado pela nuvem de dispersão.

Na tabela 4.5. e à semelhança do classificador kNN, a característica PLP foi a mais precisa (92,60%), mais sensível (97,0%) e mais específica (82,0%).

Tabela 4.5. Precisão, sensibilidade, especificidade para regressão logística, considerando o subconjunto de teste.

Região	Regressão Logística		
	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
PLC	83,20	88	69
PLP	92,60	97	82
PCR	89,10	96	73
Volume	89,10	93	79
Eixo Maior	91,60	96	81

Na regressão logística não foram simulados valores para otimizar o modelo com o subconjunto de treino. Convencionou-se que os valores de probabilidade superiores a 0,50 seriam classificados como pertencendo ao grupo controlo (maior captação), e os inferiores a 0,50 a sujeitos DP.

4.2.1.4. Baseada em árvore de decisão

A árvore de decisão é um algoritmo de ML que tal como os dois anteriores é supervisionado, que utiliza um conjunto de regras para tomar decisões. Cada nó da árvore tem uma etiqueta de classe ou um ponto de corte entre cada característica que classifica o diagnóstico ao longo da árvore de decisão, optando-se pelo classificador mais preciso. Primeiramente foram selecionados os melhores parâmetros (tabela 4.6.) de modo a tornar o modelo de treino mais robusto.

Tabela 4.6. Parâmetros selecionados para a construção da árvore de decisão em MATLAB (definidos por defeito).

Parâmetro	Valor	Descrição
<i>MinParentSize</i>	4	Número mínimo de observações de nós (geralmente 10 por defeito).
<i>SplitCriterion</i>	'deviance'	Critério de separação; além do desvio também existe 'gdi' (índice de diversidade de Gini) e 'twoing' para a regra dupla.
<i>NumVariablesToSample</i>	3	Número de “preditores” a selecionar ao acaso.

Na tabela 4.7. obteve-se, novamente, para a característica PLP, a maior precisão (92,10%), sensibilidade (95,0%) e especificidade (83,0%).

Tabela 4.7. Precisão, sensibilidade, especificidade para árvore de decisão considerando o subconjunto de teste.

Região	Árvore Decisão		
	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
PLC	83,20	90	66
PLP	92,10	95	83
RPC	87,10	92	74
Volume	87,10	92	73
Eixo Maior	90,10	93	82

4.2.1.5. Baseada em *support vector machine*

No caso deste classificador os parâmetros foram automaticamente otimizados com a função interna do MATLAB. O putamen revelou ser o melhor preditor (tabela 4.8).

Tabela 4.8. Precisão, sensibilidade, especificidade para SVM considerando o subconjunto de teste.

Região	SVM		
	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
PLC	83,70	88	69
PLP	93,10	97	83
RPC	89,10	97	73
Volume	88,60	93	77
Eixo Maior	91,60	96	81

Na análise multivariada será apresentado o gráfico com os vetores de suporte, ou seja, os pontos de dados que estão mais próximos do hiperplano, estando bem visível a linha de separação entre sujeitos classificados como controlo e como DP.

4.2.1.6. Baseada em redes neuronais artificiais

Primeiramente o modelo foi treinado, efetuando 5 simulações por cada número de camadas (*layer* no termo inglês), cujas leituras das precisões, obtidas através de matrizes de confusão, encontram-se na tabela 4.9.

Tabela 4.9. Simulações da precisão (%) do algoritmo ANN de acordo com o número de camadas.

Nº camadas	1ª leitura	2ª leitura	3ª leitura	4ª leitura	5ª leitura	Média
3	97,40	97,70	96,50	97,00	97,00	97,12
5	97,40	96,50	97,40	96,20	96,90	96,88
7	96,90	97,00	97,00	97,00	97,00	96,98
9	97,50	96,90	97,00	96,90	96,90	97,04
11	97,20	96,90	96,90	97,00	97,40	97,08

Depois, perante os resultados foi escolhida a configuração com 3 camadas para construir o modelo e testar a amostra (tabela 4.10.).

Tabela 4.10. Precisão, sensibilidade, especificidade para ANN considerando o subconjunto de teste.

Região	<i>Artificial Neural Networks (ANN)</i>		
	Precisão (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
PLC	83,70	89	69
PLP	93,10	97	83
RPC	89,60	97	74
Volume	90,60	95	79
Eixo Maior	91,60	96	81

Novamente, o putamen obtém o maior valor de precisão. O putamen e o rácio putamen/caudado registam valores de sensibilidade iguais (97,0%). No putamen também foi registada a maior especificidade (83,0%).

4.2.2. Classificação multivariada

4.2.2.1. Baseada em kNN

A análise das 5 características considerou 11 vizinhos mais próximos ($k = 11$), obtendo a precisão de 96,7% com a técnica de validação cruzada *leave-one-out* aplicada no conjunto de treino. O modelo obtido do treino originou uma precisão de 94,6% quando aplicado ao conjunto de teste. A matriz de confusão (figura 28) evidencia a previsão do classificador, comparando com o *gold standard* conhecido (neste caso, o diagnóstico da patologia).

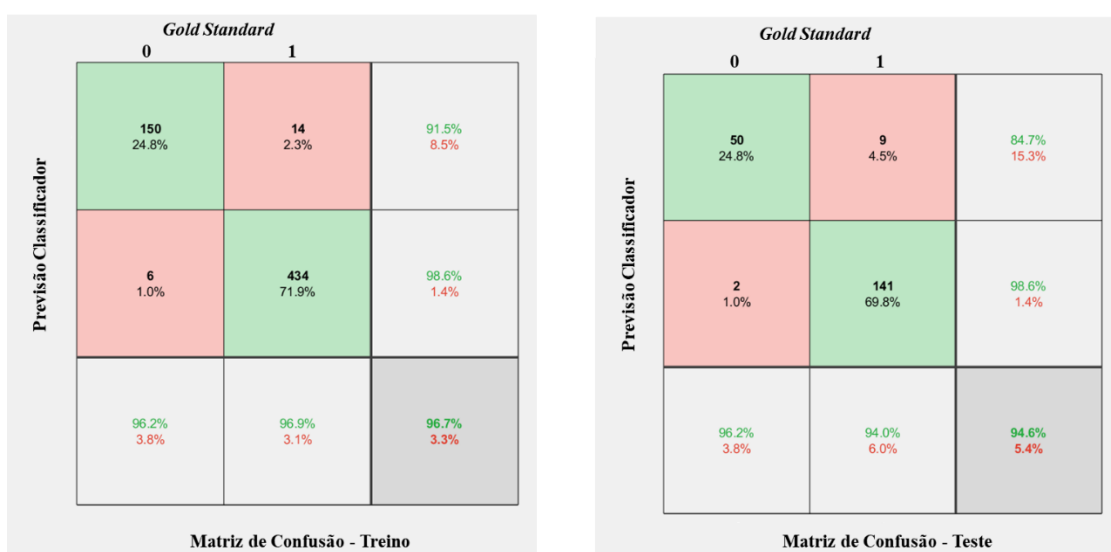


Figura 28. Matriz de confusão obtida do classificador kNN para os subconjuntos de treino e de teste para as 5 características.

4.2.2.2. Baseada em regressão logística

Obteve-se uma boa precisão no subconjunto de teste (figura 29), muito próxima da obtida pelo kNN.

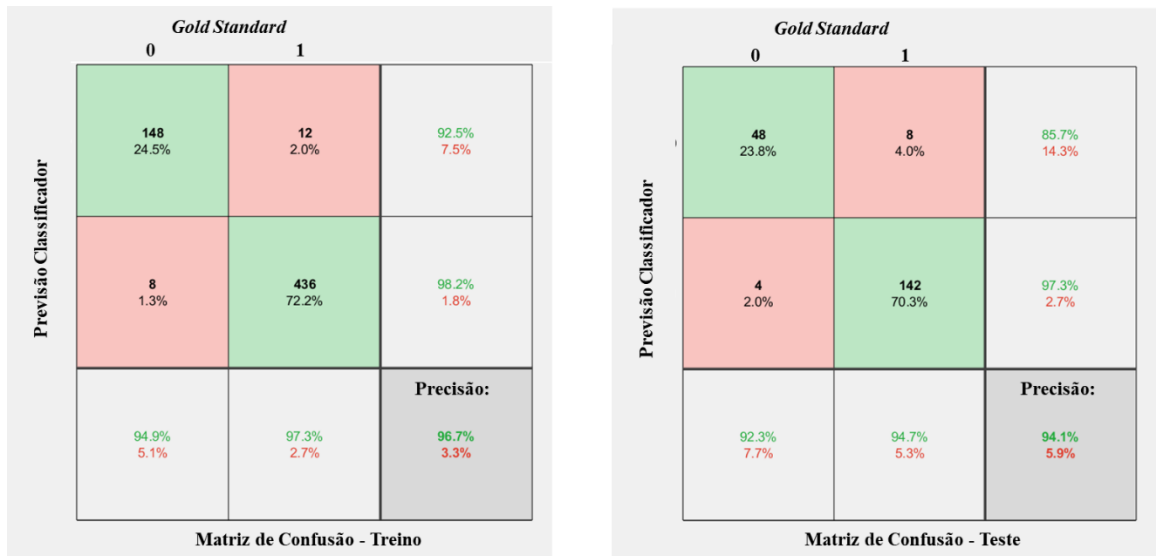


Figura 29. Matriz de confusão da aplicação do classificador baseado regressão logística para os subconjuntos de treino e de teste, para as 5 características.

Tendo em vista apenas ilustrar a relação estabelecida entre os preditores PLP, PLC e RPC, elaborou-se a figura 30. Para esta figura, foram considerados valores reais das características, tendo-se excluído o “volume” e “eixo maior”, uma vez que os seus valores eram demasiado discrepantes das demais variáveis/características, o que dificultaria a análise. No eixo das abcissas encontram-se os valores de captação das 3 características e no eixo das ordenadas a probabilidade de ser Parkinson.

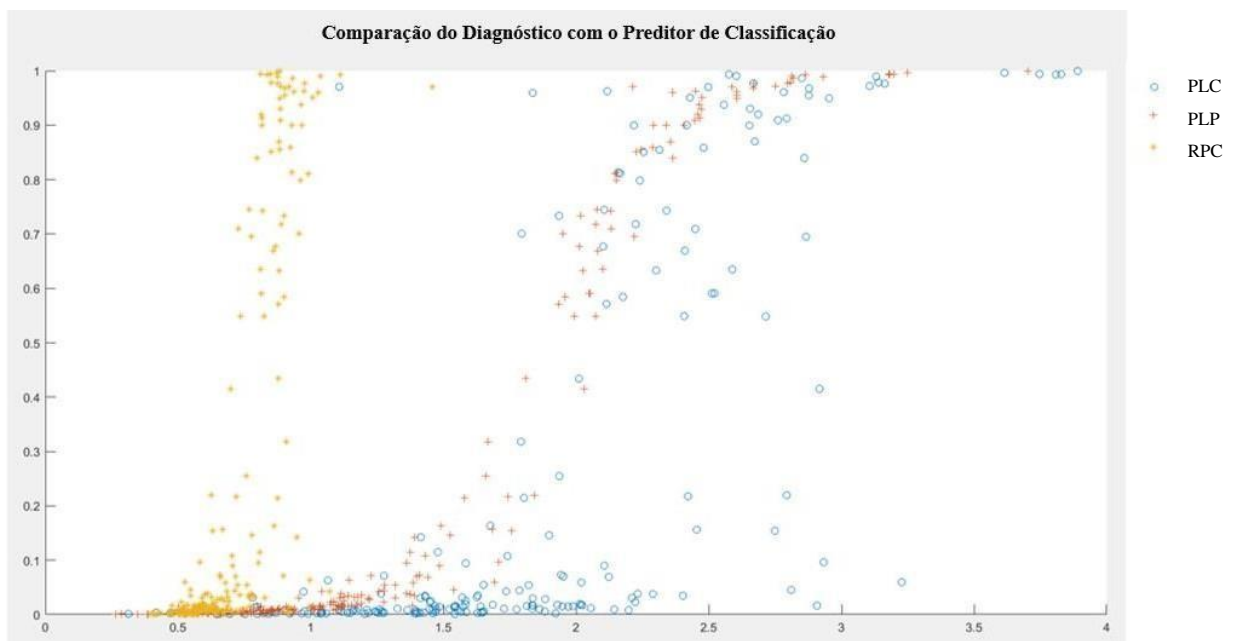


Figura 30. Regressão logística para o subconjunto de treino, tendo em conta as 3 características em estudo neste classificador (PLC, PLP e RPC).

4.2.2.3. Baseada em árvore de decisão

Obtiveram-se as matrizes de confusão do subconjunto de treino (precisão: 97,8%) e do subconjunto de teste (precisão: 93,6%) (figura 31).

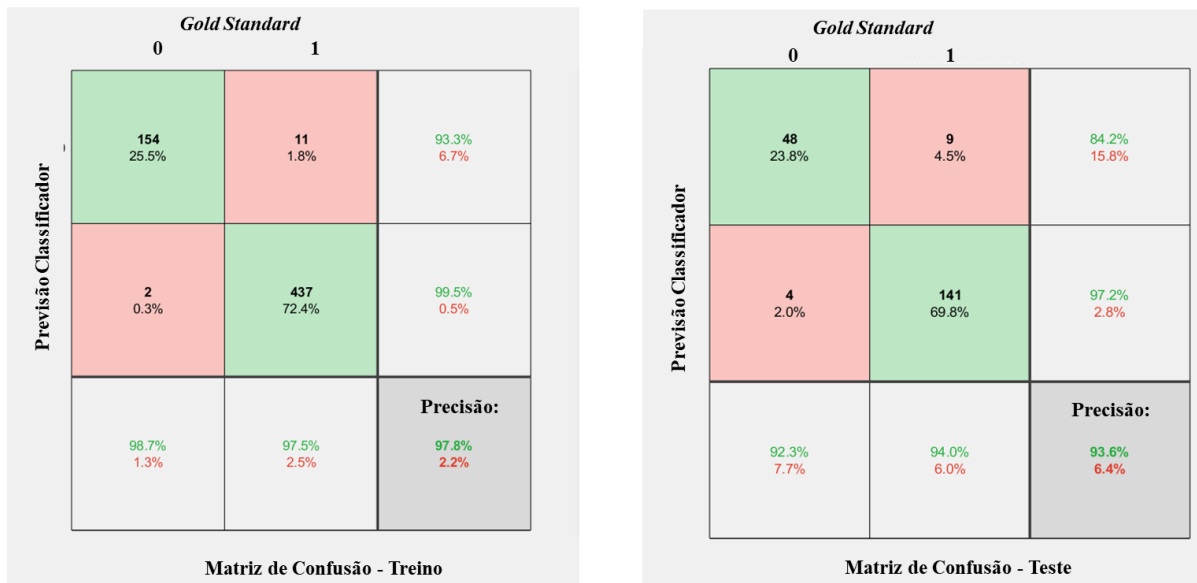


Figura 31. Matriz de confusão obtida do classificador baseado em árvore de decisão para os subconjuntos de treino e de teste, para as 5 características.

Na figura 32 encontra-se a árvore de decisão referente ao subconjunto de treino, que contém o modelo gerado com base no classificador, em MATLAB com a função *'fitctree'* que contém a regra. Neste caso, não foram utilizados os *Z-scores*, de modo a facilitar a interpretação dos dados.

De todas as características, a que melhor separa os diagnósticos é o PLP, sendo a primeira que surge na árvore de decisão com o limiar de 1,72 (muito próximo do obtido com a técnica de limiar). Nesta análise foi eliminada a característica RPC, uma vez que a sua interpretação não é trivial perante os rácios obtidos e o nível captação.

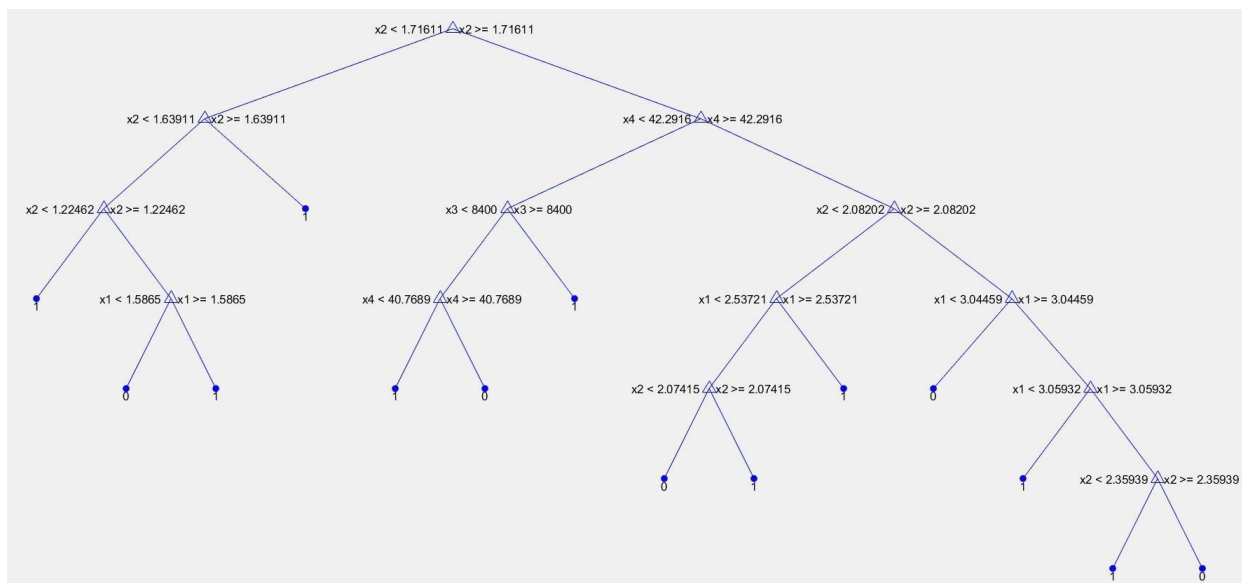


Figura 32. Árvore de decisão para o subconjunto de treino considerando as características: PLC (x1), PLP (x2), volume (x3) e eixo maior (x4). O valor 0 refere-se a diagnóstico de DP e o valor 1 a sujeito de controlo.

4.2.2.4. Baseada em *support vector machine*

Houve uma tentativa de otimizar os parâmetros (custo e peso das variáveis), porém a precisão testada com a função *leave-one-out* no algoritmo de treino não obteve resultados de precisões superiores aos apresentados na figura 33. A precisão para o subconjunto de treino foi de 96,7% e para a de teste foi de 94,1%.

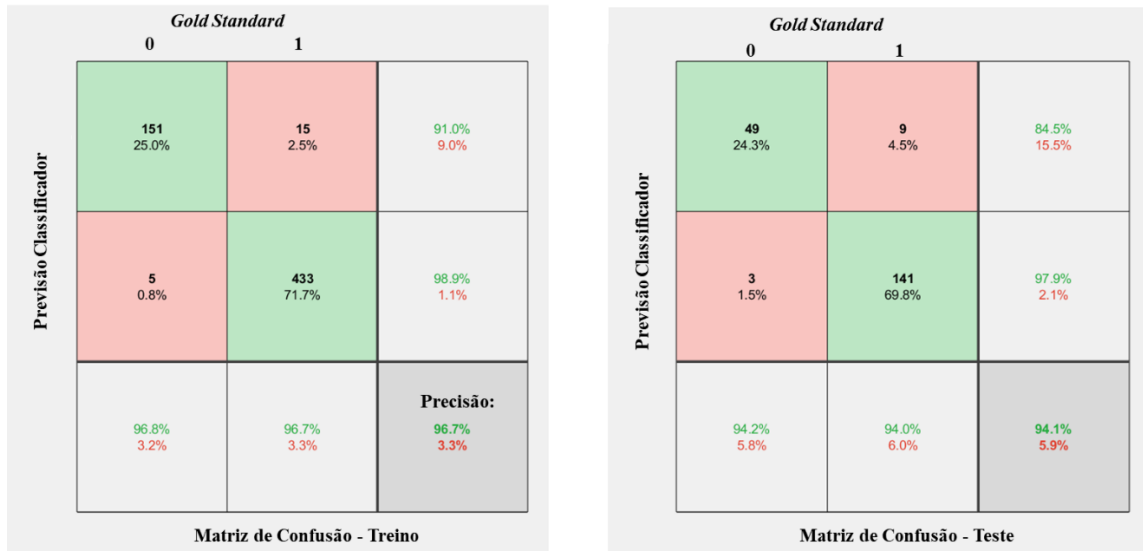


Figura 33. Matriz de confusão obtida do classificador SVM para os subconjuntos de treino e de teste, para as 5 características.

4.2.2.5. Baseada em redes neuronais artificiais

Com a arquitetura do modelo definido na secção 4.2.1.6., foram obtidas as matrizes de confusão do subconjunto de treino e de teste (figura 34).

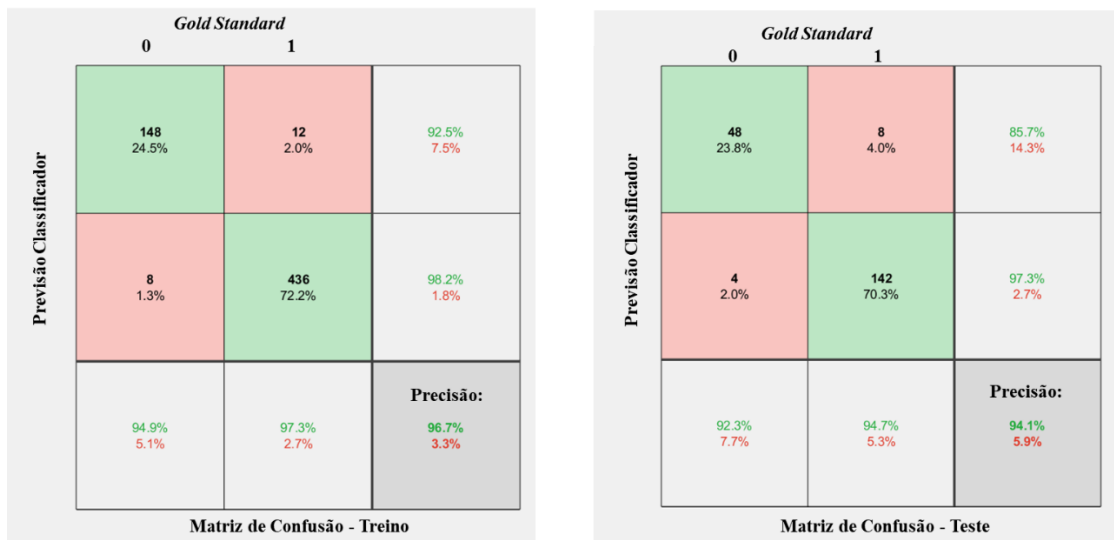


Figura 34. Matriz de confusão obtida do classificador ANN para o subconjunto de treino e de teste.

Como expectável, a precisão no subconjunto de teste (94,1%) foi inferior à precisão verificada com o subconjunto de treino, porém em consonância com os classificadores anteriormente apresentados.

4.3. Classificadores com entrada direta de imagem - redes neuronais convolucionais

Neste trabalho optou-se por usar uma rede neuronal convolucional 2D. Para transformar a imagem volumétrica numa 2D, foram testadas três estratégias: MIP (Projeção de Intensidade Máxima), imagem soma de todos os cortes e imagem soma dos cortes centrais. Posteriormente, as imagens 2D obtidas (109×109 píxeis) foram cortadas de modo a incluir essencialmente a região do estriado, resultando em imagens 2D com a dimensão 44×41 píxeis. A representação da soma dos cortes centrais, compreendeu a região (segundo o eixo de Z) com 18 mm de espessura centrada no estriado. No total, obteve-se imagens 2D com as dimensões 109×109 e 44×41 píxeis, para os três tipos de transformação 3D para 2D. Foram realizadas 5 experiências para cada tipo de imagem (tabela 4.11) e largura de *kernel* (3×3, 5×5 e 7×7), cujos valores encontram-se na tabela 4.11. Com base na média apurada, selecionou-se o *kernel* 7×7, as imagens com dimensão 44×41 obtidas do MIP e 8 filtros. O modelo obtido no conjunto de treino com esta arquitetura foi então selecionado para ser avaliado no conjunto de teste. Os valores de desempenho no conjunto de teste obtidos por este modelo podem ser observados na figura 35.

A figura 36 ilustra uma representação gráfica do processo de treino do modelo nas CNN, mostrando a taxa de aprendizagem gradual até ser obtida a precisão da iteração final. Verificou-se que, aproximadamente, a partir da 50ª iteração, a precisão estabilizava (acima de 90%). A taxa média de aprendizagem nos testes realizados, foi inicialmente 0,01 e logaritmicamente diminuída para 1×10^{-9} na *epoch* final.

Tabela 4.11. Média de 5 leituras da precisão em imagens MIP, imagens soma e imagens soma de cortes centrais com um filtro de 7×7 no subconjunto de treino.

Nº filtros	MIP [109×109]	MIP [44×41]	Soma [109×109]	Soma [44×41]	Soma Cortes Centrais [109×109]	Soma Cortes Centrais [44×41]
8	95,23%	96,26%	85,73%	95,86%	82,85%	95,26%
16	94,50%	96,06%	89,50%	95,89%	82,91%	94,77%
24	96,16%	95,83%	88,28%	95,66%	86,26%	94,07%

MIP: do inglês *maximum intensity projection*.

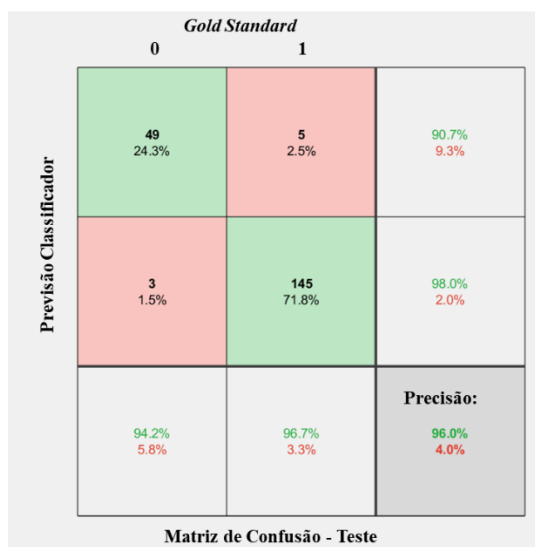


Figura 35. Matriz de confusão obtida do classificador CNN para o subconjunto de teste.

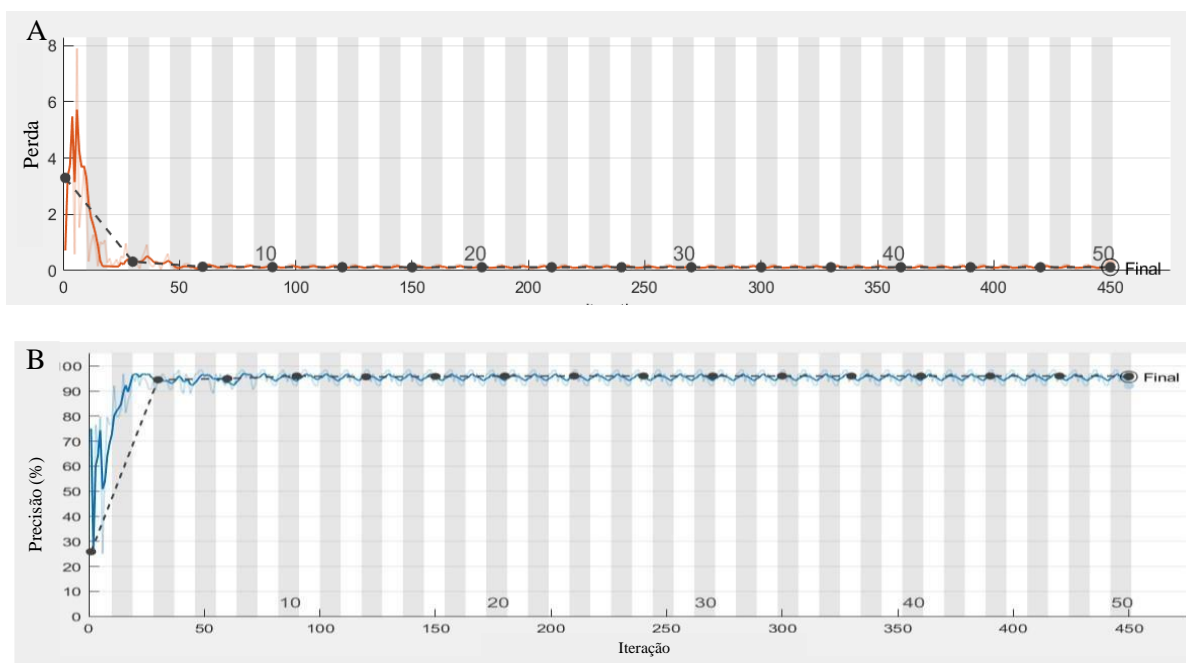


Figura 36. Representação gráfica do processo de treino do modelo. São ilustradas a função de perda (A) e a precisão do treino (B), em função do número da iteração.

4.4. Síntese dos resultados

O classificador com melhor desempenho em termos de precisão foi o CNN, alcançando respectivamente a precisão, sensibilidade e especificidade de 96,0%, 98,0%, e 91,0% (tabela 4.12.). A tabela 4.13. resume os resultados da precisão, sensibilidade e especificidade obtidos no conjunto de teste para os classificadores baseados na extração explícita das características.

Todos os classificadores multivariados e o CNN tiveram um desempenho muito bom, sem diferenças significativas entre os valores de precisão dos seis classificadores em estudo (teste Q de Cochran, $p = 0,592$).

Tabela 4.12. Precisão, sensibilidade, especificidade do classificador CNN considerando o subconjunto de teste.

Entrada imagens	CNN		
	Precisão (%)	Sensibilidade	Especificidade
	96,0	98	91

Tabela 4.13. Precisão, sensibilidade, especificidade para os classificadores considerando o subconjunto de teste.

Região	kNN			Reg. Logística			Árvore Decisão			SVM			ANN		
	P (%)	S	E	P (%)	S	E	P (%)	S	E	P (%)	S	E	P (%)	S	E
PLC	81,20	0,88	0,63	83,20	0,88	0,69	83,20	0,90	0,66	83,70	0,88	0,69	83,70	0,89	0,69
PLP	92,60	0,97	0,81	92,60	0,97	0,82	92,10	0,95	0,83	93,10	0,97	0,83	93,10	0,97	0,83
RPC	87,60	0,94	0,72	89,10	0,96	0,73	87,10	0,92	0,74	89,10	0,97	0,73	89,60	0,97	0,74
Volume	91,60	0,96	0,81	89,10	0,93	0,79	87,10	0,92	0,73	88,60	0,93	0,77	90,60	0,95	0,79
Eixo Maior	90,10	0,95	0,79	91,60	0,96	0,81	90,10	0,93	0,82	91,60	0,96	0,81	91,60	0,96	0,81
5 características	94,60	0,99	0,85	94,10	0,97	0,86	93,60	0,97	0,84	94,10	0,98	0,88	94,10	0,97	0,86

kNN: *k-nearest neighbors*; Reg. Logística: regressão logística; SVM: *support vector machine*; ANN: *artificial neural networks*, P: precisão; S: sensibilidade; E: especificidade.

Capítulo 5 | Discussão e Conclusões

Neste trabalho verificou-se que, globalmente, existem diferenças significativas entre os valores de captação do radiofármaco [¹²³I]FP-CIT entre controlos saudáveis e doentes com DP, traduzida pelos cinco índices/características medidas das imagens SPECT (teste *t*, *p* < 0,001).

Relativamente ao limiar ideal para cada característica, a melhor precisão de classificação obteve-se com o PLP (limiar: 1,72, precisão: 93,1%), seguido comprimento do eixo maior (limiar: 41,2 mm, precisão: 90,6%), volume (limiar: 7604 mm³, precisão: 88,6%), RPC (limiar: 0,77, precisão: 96,1%) e por último o PLC (limiar: 2,03, precisão: 84,2%). Tal está de acordo com os estudos de Palumbo *et al* ^[107] e Nobili *et al* ^[111] que evidenciam que o declínio da absorção de radiofármacos relacionado com a idade era mais evidente no putamen. Segue-se o comprimento do eixo maior que parece ser a característica mais consistente em termos de precisão e sensibilidade, registando valores acima de 90%. Embora RPC possa ser intrinsecamente uma indicação útil de doença e menos influenciado pelos métodos de reconstrução, num estudo de Matesan *et al* (2018) ^[112] utilizando o método semiquantitativo automático, verificou-se que pode não ser um marcador numérico confiável na interpretação dos estudos de [¹²³I]ioflupano. Tal pode ser devido à dificuldade de separar o caudado do putamen nas imagens SPECT, bem como a possível uniforme da captação de radiofármaco no putamen e no caudado ^[112].

Em termos de classificação multivariada, os valores de precisão obtidos no presente trabalho variaram entre 94 e 96%, sem diferença significativa entre os diversos classificadores usados.

Num estudo de Oliveira e Costa ^[85] foi obtida uma precisão de 98,2% usando uma classificação multivariada baseada em SVM num conjunto de dados PPMI que continha 652 imagens pré-processadas. Num estudo de Kanagaraj *et al*, 2022 ^[102] que utilizou como classificador kNN, a precisão foi de 94% analisada em 564 sujeitos do conjunto de dados PPMI com um valor de *k* = 3. Um valor muito semelhante foi obtido no corrente estudo usando kNN com *k* = 11. Num estudo de Kanagaraj *et al*, 2022 ^[102] a precisão obtida num conjunto 564 sujeitos do conjunto de dados PPMI foi de 93%, usando regressão logística. Ainda no mesmo estudo, o valor de precisão obtido usando árvores de decisão foi 94%.

Num estudo de Cascianelli *et al* ^[103] com 187 sujeitos (113 DP e 74 com outras condições não parkinsonianas) a primeira regra de decisão previa um valor para o putamen de 2,32±0,16. Isto significa que os pacientes com valores de putamen <2,32 foram classificados como tendo DP. Os pacientes com valores de putamen ≥2,32 foram submetidos a uma análise mais aprofundada. O valor de corte ótimo obtido no presente trabalho foi aproximadamente 1,72, o que é bastante inferior ao obtido por Cascianelli *et al* ^[103]. Esta diferença resulta muito possivelmente da definição das regiões de interesse, pelo que os valores de corte só devem ser comparados quando são usadas exatamente as mesmas regiões em termos volumétricos. O processamento das imagens também tem muita influência no valor de corte, pelo que também tem que ser levado em linha de conta quando se pretende fazer comparações.

O estudo de Kanagaraj *et al*, 2022 ^[102] também utilizou SVM como classificador e obteve a precisão de 99% no conjunto de dados PPMI. No presente estudo obteve-se um valor de precisão de 94% usando SVM. Estas diferenças são perfeitamente aceitáveis pois os dados usados são diferentes. Já Illan *et al.*, 2012 ^[105] através da análise de 208 imagens [¹²³I]FP-CIT (100 controlos e 108 DP) verificaram que classificação baseada em SVM foi a escolha mais eficiente. A precisão foi estimada em 89,02%. Prashanth *et al.*, 2016 ^[106] observaram que o classificador SVM classificou com uma precisão superior a 96% na classificação dos sujeitos em DP precoce e controlos.

Nalini *et al* ^[108] obtiveram um valor de precisão de 95% em 200 indivíduos (70 DP e 130 controlos saudáveis) base de dados PPMI usando ANN. No presente trabalho obteve-se um valor de 94%.

Choi *et al.* ^[110] em 2017 desenvolveram uma arquitetura CNN (DP Net) para identificar pacientes com DP através de imagens [¹²³I]FP-CIT SPECT obtendo 96% de precisão no classificador. De acordo com a tabela 1 em Apêndice C, é possível perceber que existiram estudos como os de Wenzel *et al.* e Mohammed *et al.* que obtiveram precisão >96% utilizando o classificador CNN.

Comparando os resultados obtidos no presente trabalho com os indicados na breve revisão da literatura efetuada, constata-se que são bastante próximos. Deste modo, parece formar-se uma evidência clara que os valores de precisão na classificação de DP versus ausência de degenerescência dopaminérgica pré-sináptica andarão em torno de 95%. No entanto, tem que se realçar que em praticamente todos os estudos, tal como no presente, os diagnósticos usados são clínicos sem confirmação pós-morte.

Limitações do presente trabalho

A definição das máscaras e o seu posicionamento nas regiões de interesse da imagem modelo usada foi feito manualmente. Não foi feito ajuste para a variabilidade anatómica dos participantes. Também não se podem excluir deficiências no alinhamento das cabeças dos participantes com a do modelo construído.

O diagnóstico dos participantes era clínico, pelo que não se pode excluir que alguns desses diagnósticos possam não estar totalmente corretos.

Este trabalho focou-se na diferenciação entre controlos saudáveis (ausência de sintomas parkinsonianos) e doentes com Parkinson. O mais interessante em termos clínicos é a distinções entre diferentes tipos de parkinsonismo degenerativo, mas não foi conseguida uma base de dados com casos suficientes e qualidade adequados para realizar uma análise robusta para comparação de classificadores.

Capítulo 6 | Perspetivas Futuras

O avanço dos algoritmos e dos recursos computacionais ao longo dos anos tem vindo a ajudar no desenvolvimento e aplicação de técnicas de segmentação. Em particular, as abordagens baseadas em CNN estão a ganhar terreno muito rapidamente. Em estudos futuros seria interessante comparar os resultados de precisão dos classificadores baseados na extração explícita de características recorrendo a segmentação manual e automática baseada em CNN.

Tal como efetuado no presente trabalho, as CNN podem ser aplicadas diretamente às imagens para obter uma classificação da imagem. Neste trabalho a classificação foi apenas binária: doença de Parkinson ou padrão normal. Um trabalho futuro interessante é a aplicação desta mesma técnica na classificação de imagens de doentes com diferentes síndromes parkinsónicas.

Neste trabalho foi usada exclusivamente a informação obtida das imagens de SPECT com [123I]FP-CIT para as classificar. Uma abordagem que inclua simultaneamente informação da imagem e clínica poderá ser mais útil do que abordagens compartimentadas por tipo de dados. Assim, uma aplicação computacional usando toda esta informação será o caminho a seguir. Esta abordagem não poderá ser uma caixa negra, ela deverá evidenciar quais os dados (características compreensíveis para os clínicos) que mais contribuíram para produzir a classificação.

Bibliografia

1. Chia SJ, Tan EK, Chao YX. Historical Perspective: Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 2;21(7):2464. doi: 10.3390/ijms21072464. PMID: 32252301; PMCID: PMC7177377.
2. Emamzadeh FN, Surguchov A. Parkinson's Disease: Biomarkers, Treatment, and Risk Factors. *Front Neurosci*. 2018 Aug 30;12:612. doi: 10.3389/fnins.2018.00612. PMID: 30214392; PMCID: PMC6125353.
3. Sun X, Liu F, Liu Q, Gai Y, Ruan W, Wimalarathne DN, Hu F, Tan X, Lan X. Quantitative Research of 11C-CFT and 18F-FDG PET in Parkinson's Disease: A Pilot Study With NeuroQ Software. *Front Neurosci*. 2019 Apr 5;13:299. doi: 10.3389/fnins.2019.00299. PMID: 31024233; PMCID: PMC6460224.
4. Bi WL, Hosny A, Schabath MB, Giger ML, Birkbak NJ, Mehrtash A, Allison T, Arnaout O, Abbosh C, Dunn IF, Mak RH, Tamimi RM, Tempany CM, Swanton C, Hoffmann U, Schwartz LH, Gillies RJ, Huang RY, Aerts HJWL. Artificial intelligence in cancer imaging: Clinical challenges and applications. *CA Cancer J Clin*. 2019 Mar;69(2):127-157. doi: 10.3322/caac.21552. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30720861; PMCID: PMC6403009.
5. Yang R, Yu Y. Artificial Convolutional Neural Network in Object Detection and Semantic Segmentation for Medical Imaging Analysis. *Front Oncol*. 2021 Mar 9;11:638182. doi: 10.3389/fonc.2021.638182. PMID: 33768000; PMCID: PMC7986719.
6. Tseng HH, Wei L, Cui S, Luo Y, Ten Haken RK, El Naqa I. Machine Learning and Imaging Informatics in Oncology. *Oncology*. 2020;98(6):344-362. doi: 10.1159/000493575. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30472716; PMCID: PMC6533165.
7. Soffer S, Ben-Cohen A, Shimon O, Amitai MM, Greenspan H, Klang E. Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide. *Radiology*. 2019 Mar;290(3):590-606. doi: 10.1148/radiol.2018180547. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30694159.
8. Yasaka K, Kamagata K, Ogawa T, Hatano T, Takeshige-Amano H, Ogaki K, Andica C, Akai H, Kunimatsu A, Uchida W, Hattori N, Aoki S, Abe O. Parkinson's disease: deep learning with a parameter-weighted structural connectome matrix for diagnosis and neural circuit disorder investigation. *Neuroradiology*. 2021 Sep;63(9):1451-1462. doi: 10.1007/s00234-021-02648-4. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33481071; PMCID: PMC8376710.
9. Vitale A, Villa R, Ugga L, Romeo V, Stanzione A, Cuocolo R. Artificial intelligence applied to neuroimaging data in Parkinsonian syndromes: Actuality and expectations. *Math Biosci Eng*. 2021 Feb 19;18(2):1753-1773. doi: 10.3934/mbe.2021091. PMID: 33757209.
10. Ajibawo-Aganbi U, Saleem S, Khan SZA, Veliginti S, Perez Bastidas MV, Lungba RM, Cancarevic I. Can Nutritional Adequacy Help Evade Neurodegeneration in Older Age? A Review. *Cureus*. 2020 Oct 12;12(10):e10921. doi: 10.7759/cureus.10921. PMID: 33062461; PMCID: PMC7556684.
11. Le W, Dong J, Li S, Korczyn AD. Can Biomarkers Help the Early Diagnosis of Parkinson's Disease? *Neurosci Bull*. 2017 Oct;33(5):535-542. doi: 10.1007/s12264-017-0174-6. Epub 2017 Sep 2. PMID: 28866850; PMCID: PMC5636739.
12. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive

- decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Apr;13(4):217-231. doi: 10.1038/nrneurol.2017.27. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28257128; PMCID: PMC5643027.
13. Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018 Jan 1;23(1):162-182. doi: 10.2741/4586. PMID: 28930542.
 14. Florio TM, Scarnati E, Rosa I, Di Censo D, Ranieri B, Cimini A, Galante A, Alecci M. The Basal Ganglia: More than just a switching device. *CNS Neurosci Ther*. 2018 Aug;24(8):677-684. doi: 10.1111/cns.12987. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29879292; PMCID: PMC6490066.
 15. Eisinger RS, Cernera S, Gittis A, Gunduz A, Okun MS. A review of basal ganglia circuits and physiology: Application to deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Feb;59:9-20. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.009. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30658883; PMCID: PMC7020857.
 16. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol*. 2018 Apr;25:2-9. doi: 10.1016/j.spen.2017.12.005. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29735113; PMCID: PMC6039104.
 17. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 23;20(16):4121. doi: 10.3390/ijms20174121. PMID: 31450864; PMCID: PMC6747430.
 18. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*. 2019;9(3):501-515. doi: 10.3233/JDP-191683. PMID: 31282427; PMCID: PMC6700650.
 19. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Fahn S, Tolosa E. Two-hundred Years Later: Is Parkinson's Disease a Single Defined Entity? *Rev Invest Clin*. 2017 Nov-Dec;69(6):308-313. doi: 10.24875/RIC.17002291. PMID: 29265118.
 20. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. 2017 Oct;33(5):515-525. doi: 10.1007/s12264-017-0170-x. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28831680; PMCID: PMC5636737.
 21. Liu ZY, Liu FT, Zuo CT, Koprach JB, Wang J. Update on Molecular Imaging in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. 2018 Apr;34(2):330-340. doi: 10.1007/s12264-017-0202-6. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29282614; PMCID: PMC5856723.
 22. Nicastro N, Garibotto V, Burkhard PR. The role of molecular imaging in assessing degenerative parkinsonism - an updated review. *Swiss Med Wkly*. 2018 Apr 26;148:w14621. doi: 10.4414/smw.2018.14621. PMID: 29698545.
 23. Bohnen NI, Kanel P, Müller MLTM. Molecular Imaging of the Cholinergic System in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2018;141:211-250. doi: 10.1016/bs.irn.2018.07.027. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30314597; PMCID: PMC6218162.
 24. Vendredy L, Adriaenssens E, Timmerman V. Small heat shock proteins in neurodegenerative diseases. *Cell Stress Chaperones*. 2020 Jul;25(4):679-699. doi: 10.1007/s12192-020-01101-4. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32323160; PMCID: PMC7332613.
 25. Palermo G, Ceravolo R. Molecular Imaging of the Dopamine Transporter. *Cells*. 2019 Aug 10;8(8):872. doi: 10.3390/cells8080872. PMID: 31405186; PMCID: PMC6721747.
 26. Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K, Minoshima S, Rowe CC, Sabri O, Seibyl J, Van Berckel BN, Wanner M. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med*. 2012 Jan;53(1):154-63. doi:

- 10.2967/jnumed.111.100784. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22159160.
27. Steiner JA, Quansah E, Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after. *Cell Tissue Res.* 2018 Jul;373(1):161-173. doi: 10.1007/s00441-018-2814-1. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29480459; PMCID: PMC6541204.
 28. Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking Neuroinflammation and Neurodegeneration in Parkinson's Disease. *J Immunol Res.* 2018 Apr 16;2018:4784268. doi: 10.1155/2018/4784268. PMID: 29850629; PMCID: PMC5926497.
 29. Ray B, Mahalakshmi AM, Tuladhar S, Bhat A, Srinivasan A, Pellegrino C, Kannan A, Bolla SR, Chidambaram SB, Sakharkar MK. "Janus-Faced" α -Synuclein: Role in Parkinson's Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021 May 28;9:673395. doi: 10.3389/fcell.2021.673395. PMID: 34124057; PMCID: PMC8194081.
 30. Bernis ME, Babila JT, Breid S, Wüsten KA, Wüllner U, Tamgüney G. Prion-like propagation of human brain-derived alpha-synuclein in transgenic mice expressing human wild-type alpha-synuclein. *Acta Neuropathol Commun.* 2015 Nov 26;3:75. doi: 10.1186/s40478-015-0254-7. PMID: 26612754; PMCID: PMC4660655.
 31. Nuvoli, S., Palumbo, B., Malaspina, S., Madeddu, G., & Spanu, A. 123I-ioflupane SPET and 123I-MIBG in the diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonian disorders and in the differential diagnosis between Alzheimer's and Lewy's bodies dementias. *Hellenic journal of nuclear medicine*, 2018. 21 1, 60-68 .doi: 10.1967/s002449910707.
 32. Graebner, A. K., Tarsy, D., Shih, L. C., Vanderhorst, V., Kulkarni, O., Kaplan, S., & Simon, D. K. (2016). Clinical Impact of 123I-Ioflupane SPECT (123I-FP-CIT) in a Movement Disorder Center. *Neurodegenerative Diseases*, 17(1), 38–43. doi:10.1159/000447561.
 33. Ferreira JJ, Gonçalves N, Valadas A, Januário C, Silva MR, Nogueira L, Vieira JLM, Lima AB. Prevalence of Parkinson's disease: a population-based study in Portugal. *Eur J Neurol.* 2017 May;24(5):748-750. doi: 10.1111/ene.13273. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28251720.
 34. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020 Feb;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31733690; PMCID: PMC6905381.
 35. Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta Med Port.* 2019 Oct 1;32(10):661-670. Portuguese. doi: 10.20344/amp.11978. PMID: 31625879.
 36. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, Rizzone MG, Zibetti M, Lopiano L. Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 Nov 8;6(2):96-103. doi: 10.1002/mdc3.12688. PMID: 30838307; PMCID: PMC6384168.
 37. Ferreira M, Massano J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand.* 2017 Mar;135(3):273-284. doi: 10.1111/ane.12616. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27273099.
 38. Kaasinen V, Vahlberg T, Suominen S. Increasing age-adjusted male-to-female incidence ratio of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Feb;30(2):286-8. doi: 10.1002/mds.26098. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25477236.
 39. Domingo, Aloysius; Klein, Christine. Chapter 14 - Genetics of Parkinson disease, Editor(s): Daniel H. Geschwind, Henry L. Paulson, Christine Klein, *Handbook of Clinical Neurology*,

Elsevier, Volume 147, 2018, Pages 211-227, ISSN 0072-9752, ISBN 9780444632333, doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00014-2.

40. O'Regan G, deSouza RM, Balestrino R, Schapira AH. Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson Disease. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(3):411-422. doi: 10.3233/JDP-171092. PMID: 28598856.
41. Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells.* 2020 Jul 14;9(7):1687. doi: 10.3390/cells9071687. PMID: 32674367; PMCID: PMC7408280.
42. Liddle RA. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res.* 2018 Aug 15;1693(Pt B):201-206. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29360467; PMCID: PMC6003841.
43. Berg D, Godau J, Seppi K, Behnke S, Liepelt-Scarfone I, Lerche S, Stockner H, Gaenslen A, Mahlknecht P, Huber H, Srulijes K, Klenk J, Fassbender K, Maetzler W, Poewe W; PRIPS study group. The PRIPS study: screening battery for subjects at risk for Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):102-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03798.x. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22852790.
44. Gaenslen A, Wurster I, Brockmann K, Huber H, Godau J, Faust B, Lerche S, Eschweiler GW, Maetzler W, Berg D. Prodromal characteristics for Parkinson's disease--baseline data from the TREND study. *Eur J Neurol.* 2014 May;21(5):766-72. doi: 10.1111/ene.12382. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24612314.
45. Jennings D, Siderowf A, Stern M, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, Marek K; PARS Investigators. Imaging prodromal Parkinson disease: the Parkinson Associated Risk Syndrome Study. *Neurology.* 2014 Nov 4;83(18):1739-46. doi: 10.1212/WNL.0000000000000960. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25298306; PMCID: PMC4239830.
46. Kang JH, Mollenhauer B, Coffey CS, Toledo JB, Weintraub D, Galasko DR, et al. CSF biomarkers associated with disease heterogeneity in early Parkinson's disease: the Parkinson's Progression Markers Initiative study. *Acta Neuropathol* 2016, 131: 935–949.
47. Chahine LM, Xie SX, Simuni T, Tran B, Postuma R, Amara A, et al. Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2016, 27: 102–106.
48. Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Tanner C, Marek K; PPMI Investigators. How stable are Parkinson's disease subtypes in de novo patients: Analysis of the PPMI cohort? *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jul;28:62-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.027. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27132498.
49. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Knowles CH, Hardy J, et al. PREDICT-DP: Identifying risk of Parkinson's disease in the community: methods and baseline results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, 85: 31–37.
50. Noyce AJ, R'Bibo L, Peress L, Bestwick JP, Adams-Carr KL, Mencacci NE, et al. PREDICT-DP: An online approach to prospectively identify risk indicators of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2017, 32: 219–226.
51. Guan X, Xu X, Zhang M. Region-Specific Iron Measured by RM as a Biomarker for Parkinson's Disease. *Neurosci Bull.* 2017 Oct;33(5):561-567. doi: 10.1007/s12264-017-0138-x. Epub 2017 May 17. PMID: 28516282; PMCID: PMC5636731.
52. Mei YL, Yang J, Wu ZR, Yang Y, Xu YM. Transcranial Sonography of the Substantia Negra for the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders: A Meta-Analysis. *Parkinsons Dis.* 2021 Apr 30;2021:8891874. doi: 10.1155/2021/8891874. PMID:

34007439; PMID: PMC8110416.

53. Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, Strafella AP, Black SE, Lang AE, Masellis M. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Transl Neurodegener.* 2017 Mar 28;6:8. doi: 10.1186/s40035-017-0076-6. PMID: 28360997; PMID: PMC5370489.
54. Ibrahim N, Kusmirek J, Struck AF, Floberg JM, Perlman SB, Gallagher C, Hall LT. The sensitivity and specificity of F-DOPA PET in a movement disorder clinic. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Jan 28;6(1):102-9. PMID: 27069770; PMID: PMC4749509.
55. Brooks DJ. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev.* 2016 Sep;30:114-21. doi: 10.1016/j.arr.2015.12.009. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26802555.
56. Jesus-Ribeiro J, Freire A, Sargento-Freitas J, Sousa M, Silva F, Moreira F, Cunha MJ, Walter U, Januário C. Transcranial Sonography and 123I-FP-CIT in Early Stage Parkinson's Disease and Essential Tremor. *Eur Neurol.* 2016;76(5-6):252-255. doi: 10.1159/000452216. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27750247.
57. Langley J, Huddleston DE, Merritt M, Chen X, McMurray R, Silver M, Factor SA, Hu X. Diffusion tensor imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease revisited. *Hum Brain Mapp.* 2016 Jul;37(7):2547-56. doi: 10.1002/hbm.23192. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27029026; PMID: PMC4905784.
58. Suwijn SR, van Boheemen CJ, de Haan RJ, Tissingh G, Booij J, de Bie RM. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI Res.* 2015 Mar 17;5:12. doi: 10.1186/s13550-015-0087-1. PMID: 25853018; PMID: PMC4385258.
59. Jennings D, Siderowf A, Stern M, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, Marek K; PARS Investigators. Conversion to Parkinson Disease in the PARS Hyposmic and Dopamine Transporter-Deficit Prodromal Cohort. *JAMA Neurol.* 2017 Aug 1;74(8):933-940. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0985. PMID: 28595287; PMID: PMC5710321.
60. Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017 Aug;124(8):915-964. doi: 10.1007/s00702-017-1717-8. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28378231; PMID: PMC5514207.
61. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DCL Consortium. *Neurology.* 2017 Jul 4;89(1):88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28592453; PMID: PMC5496518.
62. Donya M, Radford M, ElGuindy A, Firmin D, Yacoub MH. Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014 Dec 31;2014(4):437-48. doi: 10.5339/gcsp.2014.57. PMID: 25780797; PMID: PMC4355517.

63. Jiang W, Chalich Y, Deen MJ. Sensors for Positron Emission Tomography Applications. *Sensors (Basel)*. 2019 Nov 17;19(22):5019. doi: 10.3390/s19225019. PMID: 31744258; PMCID: PMC6891456.
64. Hamada N, Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *J Radiat Res*. 2014 Jul;55(4):629-40. doi: 10.1093/jrr/rru019. Epub 2014 May 3. PMID: 24794798; PMCID: PMC4100010.
65. Miles N, Wernick, John N, Aarsvold. *Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT*. Elsevier. 2004. ISBN 0080521878, 9780080521879.
66. Pinoli M, Marino F, Cosentino M. Dopaminergic Regulation of Innate Immunity: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2017 Dec;12(4):602-623. doi: 10.1007/s11481-017-9749-2. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28578466.
67. Broome Thomas S, Louangaphay K, Keay KA, Leggio GM, Musumeci G, Castorina A. Dopamine: an immune transmitter. *Neural Regen Res*. 2020 Dec;15(12):2173-2185. doi: 10.4103/1673-5374.284976. PMID: 32594028; PMCID: PMC7749467.
68. Park E. A new era of clinical dopamine transporter imaging using 123I-FP-CIT. *J Nucl Med Technol*. 2012 Dec;40(4):222-8. doi: 10.2967/jnmt.112.111617. Epub 2012 Nov 16. Erratum in: *J Nucl Med Technol*. 2014 Mar;42(1):10A. PMID: 23160562.
69. Towey, David John. (2012). *SPECT imaging and Automatic Classification Methods in Movement Disorders*. [PhD thesis, of Philosophy, Institute of Clinical Science Imperial College London].
70. Andringa G, Drukarch B, Bol JG, de Bruin K, Sorman K, Habraken JB, Booij J. Pinhole SPECT imaging of dopamine transporters correlates with dopamine transporter immunohistochemical analysis in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2005 Jul 15;26(4):1150-8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.034. PMID: 15908232.
71. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol*. 2020 Oct 15;11:572976. doi: 10.3389/fneur.2020.572976. PMID: 33178113; PMCID: PMC7593544.
72. Iwabuchi Y, Nakahara T, Kameyama M, Yamada Y, Hashimoto M, Matsusaka Y, Osada T, Ito D, Tabuchi H, Jinzaki M. Impact of a combination of quantitative indices representing uptake intensity, shape, and asymmetry in DAT SPECT using machine learning: comparison of different volume of interest settings. *EJNMMI Res*. 2019 Jan 28;9(1):7. doi: 10.1186/s13550-019-0477-x. PMID: 30689072; PMCID: PMC6890908.
73. Lyra M, Ploussi A, Georgantzoglou A. MATLAB as a Tool in Nuclear Medicine Image Processing. In: *MATLAB - A Ubiquitous Tool for the Practical Engineer*. InTech; 2011.
74. Ilisie V, Moliner L, Oliver S, Sánchez F, González AJ, Seimetz M, Rodríguez-Álvarez MJ, Benlloch JM. High resolution and sensitivity gamma camera with active septa. A first Monte Carlo study. *Sci Rep*. 2019 Dec 5;9(1):18431. doi: 10.1038/s41598-019-54934-0. Erratum in: *Sci Rep*. 2020 Jul 14;10(1):11877. PMID: 31804601; PMCID: PMC6895102.
75. Chartrand G, Cheng PM, Vorontsov E, Drozdal M, Turcotte S, Pal CJ, Kadoury S, Tang A. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2017 Nov-Dec;37(7):2113-2131. doi: 10.1148/rg.2017170077. PMID: 29131760.
76. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial

- intelligence technologies in medicine. *Nat Med.* 2019 Jan;25(1):30-36. doi: 10.1038/s41591-018-0307-0. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617336; PMCID: PMC6995276.
77. Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine Learning for Medical Imaging. *Radiographics.* 2017 Mar-Apr;37(2):505-515. doi: 10.1148/rg.2017160130. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28212054; PMCID: PMC5375621.
78. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015 May 28;521(7553):436-44. doi: 10.1038/nature14539. PMID: 26017442.
79. Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur Radiol Exp.* 2018 Oct 24;2(1):35. doi: 10.1186/s41747-018-0061-6. PMID: 30353365; PMCID: PMC6199205.
80. Yang YJ, Bang CS. Application of artificial intelligence in gastroenterology. *World J Gastroenterol.* 2019 Apr 14;25(13):1666-1683. doi: 10.3748/wjg.v25.i14.1666. PMID: 31011253; PMCID: PMC6465941.
81. Sirsat MS, Fermé E, Câmara J. Machine Learning for Brain Stroke: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Oct;29(10):105162. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105162. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32912543.
82. Fernandez-Delgado M, Cernadas E, Barro S, Amorim D. Do we need hundrSDE of classifiers to solve real world classification problems? *Journal of Machine Learning Research* 2014;15:3133-3181.
83. Gao, Kaifeng; Mei, Gang; Piccialli, Francesco; Cuomo, Salvatore; Tu, Jingzhi; Huo, Zenan. Julia language in machine learning: Algorithms, applications, and open issues, *Computer Science Review*, Volume 37, 2020, 100254, ISSN 1574-0137, doi: 10.1016/j.cosrev.2020.100254.
84. Abu Alfeilat HA, Hassanat ABA, Lasassmeh O, Tarawneh AS, Alhasanat MB, Eyal Salman HS, Prasath VBS. Effects of Distance Measure Choice on K-Nearest Neighbor Classifier Performance: A Review. *Big Data.* 2019 Dec;7(4):221-248. doi: 10.1089/big.2018.0175. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31411491.
85. Oliveira FPM, Faria DB, Costa DC, Castelo-Branco M, Tavares JMRS. Extraction, selection and comparison of features for an effective automated computer-aided diagnosis of Parkinson's disease based on [123I]FP-CIT SPECT images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Jun;45(6):1052-1062. doi: 10.1007/s00259-017-3918-7. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29275487.
86. Fei, Y., Hu, J., Gao, K., Tu, J., Li, W., & Wang, W. Predicting risk for portal vein thrombosis in acute pancreatitis patients: A comparison of radical basis function artificial neural network and logistic regression models. *Journal of Critical Care*, 39, 115–123. 2017. doi:10.1016/j.jcrc.2017.02.032.
87. Imai, S., Yamada, T., Kasashi, K., Kobayashi, M., & Iseki, K. Usefulness of a decision tree model for the analysis of adverse drug reactions: Evaluation of a risk prediction model of vancomycin-associated nephrotoxicity constructed using a data mining procedure. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 23(6), 1240–1246. 2017. doi:10.1111/jep.12767.
88. Hosseini MP, Hosseini A, Ahi K. A Review on Machine Learning for EEG Signal Processing in Bioengineering. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2021;14:204-218. doi: 10.1109/RBME.2020.2969915. Epub 2021 Jan 22. PMID: 32011262.
89. Derek A. Pisner, David M. Schnyer, Chapter 6 - Support vector machine, *Machine Learning*,

Academic Press, Pages 101-121, ISBN 9780128157398. 2020. doi: 10.1016/B978-0-12-815739-8.00006-7.

90. Yang GR, Wang XJ. Artificial Neural Networks for Neuroscientists: A Primer. *Neuron*. 2020 Sep 23;107(6):1048-1070. doi: 10.1016/j.neuron.2020.09.005. Erratum in: *Neuron*. 2021 Feb 17;109(4):739. PMID: 32970997.
91. Venhuizen FG, van Ginneken B, Liefers B, van Asten F, Schreur V, Fauser S, Hoyng C, Theelen T, Sánchez CI. Deep learning approach for the detection and quantification of intraretinal cystoid fluid in multivendor optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2018 Mar 7;9(4):1545-1569. doi: 10.1364/BOE.9.001545. PMID: 29675301; PMCID: PMC5905905.
92. PPMI. Parkinson's Progression Markers Initiative | Who We Are. [Internet]. Parkinson's Progression Markers Initiative; 2018. [cited 2021 oct 15] Available from: <https://www.ppmi-info.org/about-ppmi/who-we-are/>.
93. Marek K, Chowdhury S, Siderowf A, Lasch S, Coffey CS, Caspell-Garcia C, Simuni T, Jennings D, Tanner CM, Trojanowski JQ, Shaw LM, Seibyl J, Schuff N, Singleton A, Kieburtz K, Toga AW, Mollenhauer B, Galasko D, Chahine LM, Weintraub D, Foroud T, Tosun-Turgut D, Poston K, Arnedo V, Frasier M, Sherer T; Parkinson's Progression Markers Initiative. The Parkinson's progression markers initiative (PPMI) - establishing a DP biomarker cohort. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Oct 31;5(12):1460-1477. doi: 10.1002/acn3.644. PMID: 30564614; PMCID: PMC6292383.
94. Azzopardi, V., Guy, M., Lewis, E. Identifying Shape-Based Biomarkers for Diagnosis of Parkinson's Disease from Ioflupane (123I) SPECT Data. In: Nixon, M., Mahmoodi, S., Zwiggelaar, R. (SDE) *Medical Image Understanding and Analysis. MIUA 2018. Communications in Computer and Information Science*, vol 894. Springer, Cham. 2018. doi: 10.1007/978-3-319-95921-4_11
95. Lee K, Jung SY, Hwang H, Yoo S, Baek HY, Baek RM, Kim S. A novel concept for integrating and delivering health information using a comprehensive digital dashboard: An analysis of healthcare professionals' intention to adopt a new system and the trend of its real usage. *Int J Med Inform*. 2017 Jan;97:98-108. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2016.10.001. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27919400.
96. Buchert R, Lange C, Spehl TS, Apostolova I, Frings L, Jonsson C, Meyer PT, Hellwig S. Diagnostic performance of the specific uptake size index for semi-quantitative analysis of I-123-FP-CIT SPECT: harmonized multi-center research setting versus typical clinical single-camera setting. *EJNMMI Res*. 2019 May 7;9(1):37. doi: 10.1186/s13550-019-0506-9. PMID: 31065816; PMCID: PMC6505020.
97. Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Booiij J, Ziebell M, Morbelli S, Assenbaum-Nan S, Borght TV, Pagani M, Kapucu OL, Hesse S, Van Laere K, Darcourt J, Varrone A, Tatsch K. The impact of reconstruction and scanner characterisation on the diagnostic capability of a normal database for [123I]FP-CIT SPECT imaging. *EJNMMI Res*. 2017 Dec;7(1):10. doi: 10.1186/s13550-016-0253-0. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28120177; PMCID: PMC5265228.
98. Tossici-Bolt L, Dickson JC, Sera T, Booiij J, Assenbaum-Nan S, Bagnara MC, Borght TV, Jonsson C, de Nijs R, Hesse S, Koulibaly PM, Akdemir UO, Koole M, Tatsch K, Varrone A. [123I]FP-CIT ENC-DAT normal database: the impact of the reconstruction and quantification methods. *EJNMMI Phys*. 2017 Dec;4(1):8. doi: 10.1186/s40658-017-0175-6. Epub 2017 Jan 28. PMID: 28130765; PMCID: PMC5272851. Sarvamangala DR, Kulkarni RV. Convolutional neural

- networks in medical image understanding: a survey. *Evol Intell.* 2021 Jan 3:1-22. doi: 10.1007/s12065-020-00540-3. Epub ahead of print. PMID: 33425040; PMCID: PMC7778711.
99. Mutasa S, Sun S, Ha R. Understanding artificial intelligence based radiology studies: CNN architecture. *Clin Imaging.* 2021 Dec;80:72-76. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.06.033. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34256218.
 100. Oliveira FPM, Faria DB, Costa DC, Castelo-Branco M, Tavares JMRS. Extraction, selection and comparison of features for an effective automated computer-aided diagnosis of Parkinson's disease based on [123I]FP-CIT SPECT images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Jun;45(6):1052-1062. doi: 10.1007/s00259-017-3918-7. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29275487.
 101. Juarez-Orozco, Luis Eduardo; Martinez-Manzanera, Octavio; Nesterov, Sergey V.; Kajander, Sami; Knuuti, Juhani. The machine learning horizon in cardiac hybrid imaging. *European J Hybrid Imaging* 2, 15 (2018). doi: 10.1186/s41824-018-0033-3.
 102. Kanagaraj, S; Hema, M.S.; Guptha, M. Nageswara. Performace analysis of Classification methods for Parkinson's Disease with PPMI Dataset. 2021 International Conference on Advancements in Electrical, Electronics, Communication, Computing and Automation (ICAECA). doi: 10.1109/ICAECA52838.2021.9675588.
 103. Cascianelli S, Tranfaglia C, Fravolini ML, Bianconi F, Minestrini M, Nuvoli S, Tambasco N, Dottorini ME, Palumbo B. Right putamen and age are the most discriminant features to diagnose Parkinson's disease by using 123I-FP-CIT brain SPET data by using an artificial neural network classifier, a classification tree (CIT). *Hell J Nucl Med.* 2017 Sep-Dec;20 Suppl:165. PMID: 29324935.
 104. Khachnaoui, H., Mabrouk, R. and Khelifa, N, Machine learning and deep learning for clinical data and PET/SPECT imaging in Parkinson's disease: a review. *IET Image Process.*, 14: 4013-4026. 2020. doi: 10.1049/iet-ipr.2020.1048
 105. Illan IA, Gorz JM, Ramirez J, Segovia F, Jimenez-Hoyuela JM, Ortega Lozano SJ. Automatic assistance to Parkinson's disease diagnosis in 123I-FP-CIT SPECT imaging. *Med Phys.* 2012 Oct;39(10):5971-80. doi: 10.1118/1.4742055. PMID: 23039635.
 106. Prashanth R, Dutta Roy S, Mandal PK, Ghosh S. High-Accuracy Detection of Early Parkinson's Disease through Multimodal Features and Machine Learning. *Int J Med Inform.* 2016 Jun;90:13-21. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2016.03.001. Epub 2016 Mar 5. PMID: 27103193.
 107. Palumbo B, Fravolini ML, Buresta T, Pompili F, Forini N, Nigro P, Calabresi P, Tambasco N. Diagnostic accuracy of Parkinson disease by support vector machine (SVM) analysis of 123I-FP-CIT brain SPECT data: implications of putaminal findings and age. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(26):e228. doi: 10.1097/MD.0000000000000228. PMID: 25501084; PMCID: PMC4602813.
 108. Nalini T S, Anusha M U, Umarani K, 2020, Parkinson's Disease Detection using SPECT Images and Artificial Neural Network for Classification, *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENGINEERING RESEARCH & TECHNOLOGY (IJERT) IETE – 2020 (Volume 8 – Issue 11)*
 109. Yang, Z., Gao, F., Fu, S. et al. Overfitting effect of artificial neural network based nonlinear equalizer: from mathematical origin to transmission evolution. *Sci. China Inf. Sci.* 63, 160305 2020. doi: 10.1007/s11432-020-2873-x.
 110. Choi H, Ha S, Im HJ, Paek SH, Lee DS. Refining diagnosis of Parkinson's disease with deep learning-based interpretation of dopamine transporter imaging. *Neuroimage Clin.* 2017 Sep

- 10;16:586-594. doi: 10.1016/j.nicl.2017.09.010. PMID: 28971009; PMCID: PMC5610036.
111. Nobili F, Naseri M, De Carli F, Asenbaum S, Booij J, Darcourt J, Ell P, Kapucu O, Kemp P, Svarer C, Morbelli S, Pagani M, Sabri O, Tatsch K, Tossici-Bolt L, Sera T, Vander Borght T, Van Laere K, Varrone A. Automatic semi-quantification of [123I]FP-CIT SPECT scans in healthy volunteers using BasGan version 2: results from the ENC-DAT database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):565-73. doi: 10.1007/s00259-012-2304-8. Epub 2012 Dec 12. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):640-1. Varer, Claus [corrected to Svarer, Claus]. PMID: 23232506.
112. Matesan M, Gaddikeri S, Longfellow K, Miyaoka R, Elojeimy S, Elman S, Hu SC, Minoshima S, Lewis D. I-123 123I-FP-CIT SPECT Brain Imaging in Parkinsonian Syndromes: Utility of the Putamen-to-Caudate Ratio. *J Neuroimaging*. 2018 Nov;28(6):629-634. doi: 10.1111/jon.12530. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29905019.
113. Nazari M, Kluge A, Apostolova I, Klutmann S, Kimiaei S, Schroeder M, Buchert R. Explainable AI to improve acceptance of convolutional neural networks for automatic classification of dopamine transporter SPECT in the diagnosis of clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Oct 15. doi: 10.1007/s00259-021-05569-9. Epub ahead of print. PMID: 34651223.
114. Martinez-Murcia FJ, Górriz JM, Ramírez J, Moreno-Caballero M, Gómez-Río M. Parametrization of textural patterns in 123I-ioflupane imaging for the automatic detection of Parkinsonism. *Med Phys*. 2014 Jan;41(1):012502. doi: 10.1118/1.4845115. PMID: 24387526.
115. Oliveira, F.P.M., Castelo-Branco, M., 2015. Computer-aided diagnosis of Parkinson's disease based on [123I] FP-CIT SPECT binding potential images, using the voxels-as-features approach and support vector machines. *J. Neural Eng.* 12, 26008. [https:// doi.org/10.1088/1741-2560/12/2/026008](https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/2/026008).
116. Martinez-Murcia, F.J., Ortiz, A., Gorriz, J.M., Ramírez, J., Segovia, F., Salas-Gonzalez, D., Castillo-Barnes, D., Illan, I.A. A 3D convolutional neural network approach for the diagnosis of parkinson's disease. *Nat. Artific. Comput. Biomed. Neurosci.* 324–333. 2017. doi: 10.1007/978-3-319-59740-9_32.
117. Wenzel M, Milletari F, Krüger J, Lange C, Schenk M, Apostolova I, Klutmann S, Ehrenburg M, Buchert R. Automatic classification of dopamine transporter SPECT: deep convolutional neural networks can be trained to be robust with respect to variable image characteristics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Dec;46(9):2800-2811. doi: 10.1007/s00259-019-04502-5. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31473800.
118. Ortiz A, Munilla J, Martínez-Ibañez M, Górriz JM, Ramírez J, Salas-Gonzalez D. Parkinson's Disease Detection Using Isosurfaces-Based Features and Convolutional Neural Networks. *Front Neuroinform*. 2019 Jul 2;13:48. doi: 10.3389/fninf.2019.00048. PMID: 31312131; PMCID: PMC6614282.
119. Mohammed F, He X, Lin Y. An easy-to-use deep-learning model for highly accurate diagnosis of Parkinson's disease using SPECT images. *Comput Med Imaging Graph*. 2021 Jan;87:101810. doi: 10.1016/j.compmedimag.2020.101810. Epub 2020 Nov 24. Erratum in: *Comput Med Imaging Graph*. 2021 Oct;93:101972. PMID: 33279760.

Apêndices

Apêndice A

Critérios de Inclusão PPMI

Sujeitos com Doença de Parkinson (DP):
<p>Homem ou mulher com 30 anos ou mais na visita de triagem.</p> <p>Um diagnóstico de doença de Parkinson há 2 anos ou menos na visita de triagem.</p> <p>Não se espera que exija medicação para DP com pelo menos 6 meses da linha de base.</p> <p>Os pacientes devem ter pelo menos dois dos seguintes: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez (deve ter tremor de repouso ou bradicinesia); OU tremor de repouso assimétrico ou bradicinesia assimétrica. Hoehn e Yahr estágio I ou II na linha de base.</p> <p>Indivíduos que tomam qualquer um dos seguintes medicamentos: alfa metildopa, metilfenidato, derivados de anfetamina ou modafinil, devem estar dispostos e ter condições médicas de reter o medicamento por pelo menos 5 semi-vidas antes da imagem do [123I]FP-CIT.</p> <p>A confirmação de que o participante é elegível com base na imagem de rastreamento do [123I]FP-CIT. Capaz de fornecer consentimento informado</p> <p>A mulher pode não estar grávida, amamentando ou a planejar uma gravidez durante o estudo. Incluindo um teste de gravidez negativo no dia da triagem teste de imagem [123I]FP-CIT antes da injeção de [123I]FP-CIT.</p>
Sujeitos de controlo saudável (HC):
<p>Homem ou mulher com 30 anos ou mais na consulta de triagem.</p> <p>Indivíduos que tomam qualquer um dos seguintes medicamentos: alfa metildopa, metilfenidato, derivados de anfetamina ou modafinil, devem estar dispostos e ter condições médicas de reter o medicamento por pelo menos 5 semi-vidas antes da imagem do [¹²³I]FP-CIT.</p> <p>A confirmação de que o participante é elegível com base na imagem de rastreamento do [¹²³I]FP-CIT. Capaz de fornecer consentimento informado</p> <p>As mulheres podem não estar grávidas, amamentando ou a planejar uma gravidez durante o estudo. Inclui um teste de gravidez negativo no dia da triagem, teste de imagem [¹²³I]FP-CIT antes da injeção de [¹²³I]FP-CIT.</p>

Critérios de Exclusão PPMI

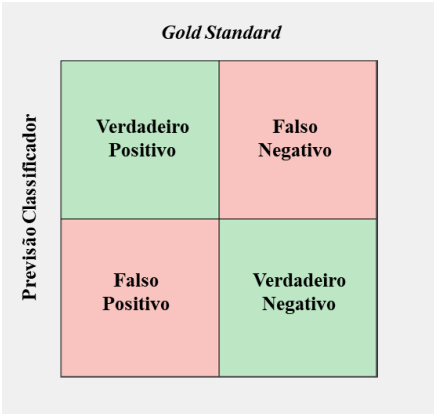
<p>Sujeitos com Doença de Parkinson (DP):</p> <p>Atualmente em tratamento com levodopa, agonistas da dopamina, inibidores da MAO-B (por exemplo, selegilina, rasagilina), amantadina ou outro medicamento para DP.</p> <p>Tomou levodopa, agonistas da dopamina, inibidores da MAO-B ou amantadina dentro de 60 dias da linha de base.</p> <p>Tomou levodopa ou agonistas de dopamina antes da linha de base por mais de 90 dias.</p> <p>Síndromes atípicas de DP devido a drogas (por exemplo, metoclopramida, flunarizina, neurolépticos) ou distúrbios metabólicos (por exemplo, doença de Wilson), encefalite ou doenças degenerativas (por exemplo, paralisia supranuclear progressiva)</p> <p>Um diagnóstico clínico de demência conforme determinado pelo investigador.</p> <p>Exame de ressonância magnética previamente obtido com evidência de distúrbio neurológico clinicamente significativo (na opinião do investigador)</p> <p>Recebeu qualquer um dos seguintes medicamentos: bloqueadores dos recetores de dopamina (neurolépticos), metoclopramida e reserpina dentro de 6 meses da visita de triagem.</p> <p>O tratamento atual com anticoagulantes (por exemplo, coumadina, heparina, inibidores de trombina oral) que pode impedir a conclusão segura da punção lombar.</p> <p>Condição que impede a realização segura de punção lombar de rotina, como doença espinhal lombar proibitiva, diátese hemorrágica ou coagulopatia ou trombocitopenia clinicamente significativa.</p> <p>Qualquer outra condição médica ou psiquiátrica ou anormalidade laboratorial que, na opinião do investigador, possa impedir a participação.</p>
<p>Sujeitos de controlo saudável (HC):</p> <p>Desordem neurológica clinicamente significativa atual ou ativa (na opinião do Investigador).</p> <p>Parente de primeiro grau com DP (pai, irmão, filho).</p> <p>Exame de ressonância magnética previamente obtido com evidência de distúrbio neurológico clinicamente significativo (na opinião do investigador)</p> <p>Recebeu qualquer um dos seguintes medicamentos: bloqueadores dos recetores de dopamina (neurolépticos), metoclopramida e reserpina dentro de 6 meses da visita de triagem.</p> <p>O tratamento atual com anticoagulantes (por exemplo, coumadina, heparina, inibidores de trombina oral) que pode impedir a conclusão segura da punção lombar.</p> <p>Condição que impede a realização segura de punção lombar de rotina, como doença espinhal lombar proibitiva, diátese hemorrágica ou coagulopatia ou trombocitopenia clinicamente significativa.</p> <p>Qualquer outra condição médica ou psiquiátrica ou anormalidade laboratorial que, na opinião do investigador, possa impedir a participação.</p>

Protocolo PPMI completo disponível no *link*:

<https://www.ppmi-info.org/study-design/research-documents-and-sops>

Apêndice B

Cálculo dos indicadores de desempenho

Sensibilidade	$\frac{\text{Verdadeiros Positivos}}{\text{Verdadeiros Positivos} + \text{Falsos Negativos}}$
Especificidade	$\frac{\text{Verdadeiros Negativos}}{\text{Verdadeiros Negativos} + \text{Falsos Positivos}}$
Precisão	$\frac{\text{Verdadeiros Positivos} + \text{Verdadeiros Negativos}}{\text{Verdadeiros Negativos} + \text{Verdadeiros Positivos} + \text{Falsos Negativos} + \text{Falsos Positivos}}$
Matriz de Confusão	 <p>The diagram illustrates a 2x2 confusion matrix. The vertical axis is labeled 'Previsão Classificador' and the horizontal axis is labeled 'Gold Standard'. The four quadrants are: Top-Left (Green): Verdadeiro Positivo; Top-Right (Red): Falso Negativo; Bottom-Left (Red): Falso Positivo; Bottom-Right (Green): Verdadeiro Negativo.</p>

Apêndice C

Tabela 1. Alguns estudos existentes relativamente à precisão da classificação da doença de Parkinson com FP-CIT SPECT.

Literatura	Data Set	Amostra	Classificador	Precisão	Sensibilidade	Especificidade
Illan <i>et al.</i> , 2012 [105]	Clínico	108 DP	SVM;	96,8%	89,0%	93,2%
		100 Controlo	kNN;	93,1%	85,6%	86,9%
			NM	94,2%	84,0%	90,7%
Palumbo <i>et al.</i> , 2014 [107]	Clínico	56 DP	SVM	73,9% ¹	N/A	N/A
		34 Controlo		89,7% ²		
				90,7% ³		
Nazari <i>et al.</i> , 2021 [113]	Clínico	620 DP 676 Controlo	CNN	95,8%	92,8%	98,7%
Martinez-Murcia <i>et al.</i> , 2014 [114]	PPMI	158 DP 111 Controlo	SVM	97,4%	99,1%	96,2%
Oliveira eCastelo-Branco, 2015 [115]	PPMI	445 DP 209 Controlo	SVM	97,9%	97,7%	98,1%
Choi <i>et al.</i> , 2017 [110]	PPMI	431 DP 193 Controlo 77 SWEDD	CNN (DP-Net)	96,0%	94,2%	100,0%
Martinez-Murcia <i>et al.</i> , 2017 [116]	PPMI	158 DP 111 Controlo 32 SWEDD	CNN	95,5%	96,2%	N/A
Oliveira <i>et al.</i> , 2018 [100]	PPMI	443 DP 209 Controlo	SVM	97,9%	98,0%	97,6%
Wenzel <i>et al.</i> , 2019 [117]	PPMI	438 DP 207 Controlo	CNN	97,2%	98,3%	96,2%
	Clínico	149 DP 149 Controlo		96,0%	94,6%	97,5%
Ortíz <i>et al.</i> , 2019 [118]	PPMI	158 DP 111 Controlo	CNN	95,1%	95,1%	94,8%
Mohammed <i>et al.</i> , 2021 [119]	PPMI	1359 DP 1364 Controlo	CNN	99,3%	99,0%	99,6%
Kanagaraj <i>et al.</i> , 2021 [102]	PPMI	564 sujeitos	kNN	94,0%	-	-
			Árvore de Decisão	94,0%	-	-
			SVM	99,0%	-	-
			Regressão Logística	93,0%	-	-

PLS: *partial least squares*. Técnica de regressão que reduz os preditores a um conjunto mais pequeno de componentes não relacionados com a correlação e executa uma regressão de mínimos quadrados sobre estes componentes, ao invés de o proceder sobre os dados originais.

SWEDD: Pacientes possuíam uma ligação DAT normal de acordo com a interpretação visual.

¹. Potencial de ligação no caudado; ². Potencial de ligação no putamen; ³. Todas as características.