

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO – POSNEURO

MÁRIO LUCIANO DE MÉLO SILVA JÚNIOR

**ESTUDO VOLUMÉTRICO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS DE INDIVÍDUOS
SAUDÁVEIS E COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO: SEGMENTAÇÃO
MANUAL DE NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

RECIFE

2018

MÁRIO LUCIANO DE MÉLO SILVA JÚNIOR

**ESTUDO VOLUMÉTRICO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS DE INDIVÍDUOS
SAUDÁVEIS E COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO: SEGMENTAÇÃO
MANUAL DE NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada ao colegiado do
Programa de Pós-graduação em
Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento
da Universidade Federal de Pernambuco,
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Neurociências.

Orientador Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Coorientadora Profa. Dra. Paula Rejane
Beserra Diniz

RECIFE

2018

Catálogo na fonte:
bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

S586e Silva Júnior, Mário Luciano de Mélo.
Estudo volumétrico dos ventrículos cerebrais de indivíduos saudáveis e com comprometimento cognitivo: segmentação manual de neuroimagem por ressonância magnética / Mário Luciano de Mélo Silva Junior. – Recife: o autor, 2018.
84 f.; il; 30 cm.

Orientador: Marcelo Moraes Valença.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em neuropsiquiatria e ciências do comportamento.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Ressonância magnética. 2. Envelhecimento. 3. Atrofia cerebral. 4. Terceiro ventrículo. 5. Doença de Alzheimer. I. Valença, Marcelo Moraes (orientador). II. Título.

616.8 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2018 - 041)

MÁRIO LUCIANO DE MÉLO SILVA JÚNIOR

**ESTUDO VOLUMÉTRICO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS DE INDIVÍDUOS
SAUDÁVEIS E COM COMPROMETIMENTO COGNITIVO: SEGMENTAÇÃO
MANUAL DE NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para a obtenção
do título de Mestre em Neurociências.

Aprovada em: 07/02/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Universidade Federal de Pernambuco
Presidente da Banca

Prof^a Dra Silvy Nery Bernardino
Hospital Getúlio Vargas

Prof^a Dr^a Clélia Maria Ribeiro Franco
Hospital das Clínicas- UFPE

*Há homens que lutam um dia e são bons, outros lutam por um ano e são melhores.
Mas há os que lutam a vida inteira e estes são imprescindíveis.*

– Bertold Brecht

Aos que acreditam que é possível e, imprescindíveis, persistem em suas crenças.

AGRADECIMENTOS

Essa dissertação leva meu nome em sua capa, entretanto ela é fruto do esforço coletivo de vários, que contribuíram para que a ideia, o pensamento, se tornasse algo material, palpável, que hoje celebramos.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para a construção desse trabalho.

A minha mãe, Sonildinha, que fez o possível e o impossível para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

A minha irmã, Samara, que teve um sonho e foi buscá-lo, e se faz perto na distância.

A minhas tias, Rosa, por me mostrar um mundo de bondade e esperança, Suely, pelo exemplo de buscar sempre o melhor, e Ana, que sempre me incentivou e apoiou.

A toda minha família, pai, tios e tias, por serem o arcabouço de quem eu sou, e por todo o suporte que recebi para conseguir chegar até aqui.

A minha Tatinha, meu amor, por entender as minhas ausências, aturar minhas chatices e apoiar meu crescimento. A vida é mais doce com você.

A minha sogra, Nilda, segunda mãe que a vida me deu, por toda a parceria.

Aos amigos, em especial a Yasmin e Saulo, por tornarem a trajetória acadêmica (e também a extra-acadêmica) mais feliz.

As colegas de Residência, Karina e Carol, por dividirem essa fase tão importante da formação comigo.

A todo o corpo de preceptores do Programa de Residência Médica em Neurologia do Hospital das Clínicas da UFPE, que são exemplos a seguir.

Aos meus orientadores, Professor Marcelo, que me acompanha desde a graduação, peça fundamental no meu desenvolvimento, Professora Paula pela confiança, e Professora Daniella pela amizade.

Aos membros da Posneuro, docentes e funcionários.

Aos colegas das Associações de Médicos Residentes, que acreditam que sempre há o que melhorar e lutam por uma formação médica de qualidade.

Aos membros da banca, por contribuírem com seu conhecimento.

*Quando verificares com tristeza, que
ainda não sabes nada, terás dado o teu
primeiro passo no aprendizado.*

– Mestre Jigoro Kano

RESUMO

Os ventrículos cerebrais, devido a sua localização profunda ao parênquima cerebral, aumentam de volume precoce e globalmente quando há atrofia cerebral, refletindo a neurodegeneração parenquimatosa que ocorre naturalmente com o envelhecimento. Entretanto, na doença de Alzheimer (DA) essa atrofia é mais proeminente e serve como biomarcador da doença. Objetiva-se determinar o volume dos ventrículos cerebrais ao longo da vida de adultos saudáveis, bem como de idosos saudáveis (IS, ≥ 60 anos), com comprometimento cognitivo leve (CCL) e DA. Trata-se de estudo transversal, utilizando banco de imagens de ressonância magnética (1,5T) volumétrica ponderada em T1, de 164 indivíduos (55% de mulheres) de 18 a 82 anos, que foram alocados conforme avaliação multidisciplinar entre adultos jovens (AJ, 18-29 anos, $n=74$), adultos (A, 30-59 anos, $n=43$), IS ($n=22$), CCL ($n=11$) e DA provável ($n=14$, todos idosos entre 60 e 82 anos). As características dos indivíduos estavam cegas para o examinador e as imagens foram processadas por segmentação manual em tela de alta resolução, com correção nos três planos anatômicos, de cada um dos quatro ventrículos cerebrais (ventrículos laterais esquerdo, VLE, e direito, VLD, terceiro, 3V, e quarto, 4V). Os dados são expressos em porcentagem do volume intracraniano. Como resultados tivemos que a reprodutibilidade intraexaminador da segmentação manual foi de 0,986%. Idade e proporção de sexo em todos os grupos foram semelhantes. Entre o grupo de saudáveis, em AJ e A, o volume das estruturas ventriculares não teve diferença (VLE=0,37 vs. 0,39%, VLD=0,41 vs. 0,43%, 3V=0,042 vs. 0,043% e 4V=0,09 vs. 0,10%, respectivamente), entretanto ao compararmos aqueles com o IS diferenças significativas foram identificadas (VLE=0,89%, $p=0,0036$, VLD=0,97%, $p=0,0018$, 3V=0,095, $p<0,0001$), exceto no 4V ($=0,10\%$, $p>0,05$). À regressão linear, a melhor correlação com a idade foi do 3V ($r=0,45$, $p<0,0001$, $r^2=0,34$). No grupo de idosos, observamos um *continuum* volumétrico de IS (menor volume), CCL (médio) e DA (maior). A razão das médias DA/IS foi de 1,54 no VLE ($p=0,0130$), 1,64 no VLD ($p=0,0035$), 1,72 no 3V ($p=0,0012$) e 0,85 no 4V ($p>0,05$). Não houve diferença significativa entre os volumes de CCL em relação a IS ou DA em quaisquer dos compartimentos estudados; o grupo CCL apresentou valores intermediários entre os outros. Identificamos o parâmetro DiTe (soma do volume do 3V+VLD) que, quando

≥1,3% apresentou OR=14,4 (IC95%=2,1–99,7) para diferenciar DA dos demais idosos, com sensibilidade de 93% e especificidade de 79%. Os ventrículos cerebrais se alteram pouco até a faixa etária idosa, mas aumentam significativamente após ela e de maneira ainda mais importante na DA; o 4V foi exceção a esta regra. O 3V foi a estrutura que individualmente melhor se associou com a idade. Trazemos, pela primeira vez, parâmetros de normalidade para o volume dos ventrículos cerebrais de brasileiros saudáveis ao longo da vida e desenvolvemos o DiTe, que tem boa sensibilidade e especificidade para identificar DA. É uma medida fácil de se obter e de boa acurácia, porém mais estudos são necessários para validar este dado. Ainda, a volumetria dos ventrículos cerebrais pode ser ferramenta adicional para diferenciar o envelhecimento normal do patológico.

Palavras-chave: Ressonância magnética. Envelhecimento. Atrofia cerebral. Terceiro ventrículo. Quarto ventrículo. Doença de Alzheimer. Comprometimento cognitivo leve. Valores de referência. Volumetria.

ABSTRACT

Brain ventricles, which are located deeply inside brain parenchyma, increase in volume early and globally when brain atrophy occurs, so brain ventricle may reflect neurodegeneration. This process occurs in the course of normal aging, but in Alzheimer's disease (AD) that atrophy is more prominent and acts as a disease biomarker. The aim is to determine brain ventricles volume in life span of healthy human adults, as well in healthy elderly (HE, ≥ 60 years old), individuals with mild cognitive impairment (MCI) and AD. Cross-sectional study using volumetric T1-weight magnetic resonance imaging (1.5T) of 164 subjects (55% women) aging from 18 to 82 years old from a database. Individuals were allocated according multidisciplinary evaluation as young adults (YA, 18-29yrs-old, $n = 74$), adults (A, 30-59yrs-old, $n=43$), HE ($n=22$), MCI ($n=11$) and probable AD ($n=14$, all elderly ones are between 60 to 82yrs-old). During manual segmentation technique using a high-resolution screen all clinical data were blind to the examiner. This segmentation process included anatomical correction on 3 plans and all brain ventricles (left and right laterals, LLV and RLV, respectively, third, 3V, and fourth, 4V) were segmented individually. Data are shown as a percentage of intracranial volume. Intra-observer reproducibility of our manual segmentation was .986%. Age and sex proportions in all groups were similar. On healthy group, YA and A, ventricular compartments volumes did not differ significantly (LLV=.37 vs. .39%, RLV=.41 vs. .43%, 3V=.042 vs. .043% and 4V=.09 vs. .10%, respectively), but when compared with HE significant differences were found (LLV=.89%, $p=.0036$, RLV=.97%, $p=.0018$, 3V=.095, $p<.0001$), except by the 4V ($=.10\%$, $p>.05$). On linear regression model, the best correlation ventricular compartment vs. age was on 3V ($r=.45$, $p<.0001$, $r^2=.34$). In elderly group, we observed a volumetric *continuum* between HE (smaller volume), MCI (medium) and AD (bigger). Ratio of the mean volumes on AD/HE was 1.54 on LLV ($p=.0130$), 1.64 on RLV ($p=.0035$), 1.72 on 3V ($p=.0012$) and .85 on 4V ($p>.05$). We did not find any differences between ventricular volumes of MCI compared to HE or AD; MCI showed intermediate values between them. We developed the DiTe parameter (3V+RLV volumes summed) which when $\geq 1.3\%$ showed OR=14.4 (95%IC=2.1–99.7) in order to differentiate AD from HE and MCI, with sensitivity of 93% and specificity of 79%. According literature, brain ventricles

show discrete changes from adulthood to elderly, but enlarge significantly after that and even more in AD, but the 4V was an exception to this rule. 3V showed the best correlation volume vs. age. We evaluate for the first-time brain ventricles volume in a Brazilian healthy sample in life span and develop the DiTe parameter, which has good sensibility and specificity to AD diagnosis. This easy-to-obtain measure could improve diagnostic accuracy, but more studies are necessary to validate that. Moreover, brain ventricles may act in clinical practice as additional tool to differentiate normal from pathological aging.

Key words: Magnetic resonance imaging. Aging. Brain atrophy. Third ventricle. Fourth ventricle. Alzheimer's disease. Mild cognitive impairment. Reference values. Titrimetry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sistema ventricular e ventrículos laterais	22
Figura 2 – Terceiro e quarto ventrículos.....	24
Figura 3 – Plexo coroide.....	26
Figura 4 – Interface do software Display	47
Figura 5 – Processo de segmentação manual e reconstrução tridimensional	47
Figura 6 – Limites do volume intracraniano.....	48
Figura 7 – Confiabilidade do método.....	52
Figura 8 – VIC, VLE e VLD em indivíduos saudáveis	53
Figura 9 – Comparação do volume dos VVLL entre os sexos	54
Figura 10 – Análise volumétrica do 3V	55
Figura 11 – Análise volumétrica do 4V	56
Figura 12 – Análise volumétrica e anatômica do VIVT por idade e sexo	57
Figura 13 – Análise volumétrica dos VVLL no grupo de idosos	59
Figura 14 – Análise volumétrica do 3V, 4V e VIVT no grupo de idosos.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra	51
Tabela 2 – VRel das ROIs (em porcentagem do VIC) em adultos e idosos saudáveis	54
Tabela 3 – VRel das ROIs (em porcentagem do VIC) em idosos com e sem comprometimento cognitivo	58
Tabela 4 – Volume absoluto das ROIs em todos os grupos estudados e relação com os volumes encontrados nos indivíduos com DA.....	61
Tabela 5 – Testes diagnósticos da volumetria de compartimentos ventriculares.....	62
Tabela 6 – Volume dos ventrículos laterais (VVLL) de indivíduos saudáveis, por idade e país do estudo	64

LISTA DE ABREVIATURAS

3V – terceiro ventrículo

4V – quarto ventrículo

A – adulto

AJ – adulto jovem

A β – beta amiloide

CCL – comprometimento cognitivo leve

DA – Doença de Alzheimer

DiTe – direito + terceiro ventrículos (soma dos volumes relativos destas estruturas)

IC – intracraniano

IS – idoso saudável

LCR – líquido cérebro-raquiano

ml – mililitro

OR – *odds ratio* (do inglês, razão de chance)

RM – ressonância magnética

ROI – *region of interest* (do inglês, região de interesse)

VC – ventrículos cerebrais (VVCC, ventrículos cerebrais)

VIC – volume intracraniano

VIVT – volume intraventricular total

VL – ventrículo lateral (VVLL, ventrículos laterais)

VLD – ventrículo lateral direito

VLE – ventrículo lateral esquerdo

VRel – volume relativo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Apresentação.....	16
1.2 Objetivos	20
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 Os VVCC.....	21
2.1.1 Anatomia	22
2.1.1.1 VVLL.....	23
2.1.1.2 3V	24
2.1.1.3 4V	25
2.1.2 Plexo coroide e LCR	25
2.2 Artigo de revisão – Sistema ventricular cerebral e cognição	29
3 MATERIAL E MÉTODOS	45
3.1 Voluntários.....	45
3.2 Aquisição das imagens	46
3.3 Segmentação dos ventrículos cerebrais	46
3.3.1 Limites anatômicos.....	48
3.3.2 Confiabilidade.....	49
3.4 Critérios de inclusão	49
3.5 Análise estatística dos dados	50
3.6 Aspectos éticos	50
4 RESULTADOS.....	51
4.1 Confiabilidade.....	51
4.2 VIC	51
4.3 Volumetria dos ventrículos cerebrais de adultos e idosos saudáveis	52
4.3.1 VLE.....	52
4.3.2 VLD	52
4.3.3 3V	54
4.3.4 4V	55
4.3.5 VIVT	55
4.4 Volumetria dos ventrículos cerebrais dos grupos IS, CCL e DA.....	56
4.4.1 VVLL.....	57
4.4.2 3V	58
4.4.3 4V	59
4.4.4 VIVT	59

<i>4.4.5 Análises diagnósticas</i>	60
5 DISCUSSÃO	63
6 CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS	70
APÊNDICE A – AGE-RELATED CEREBRAL VENTRICULAR VOLUME CHANGES IN HEALTHY ELDERLT HUMANS	78
ANEXO A – CARTA DE ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO	84

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação

O aumento da expectativa de vida é um fato em nosso país, saímos de uma proporção de idosos de 8% em 2000 e espera-se que em 2050 um quarto da população seja de idosos (Saad, 2016). Trata-se de processo de transformação demográfica relacionado a avanços tecnológicos, de cuidados com a saúde e economia, além do fenômeno paralelo de menor taxa de fecundidade.

Essa transição demográfica traz consigo uma série de mudanças, entre elas: sociais, com necessidade da manutenção/inserção do idoso como pessoa financeira, política e socialmente ativa, ao mesmo passo em que se respeitam as limitações inerentes à idade; da estrutura familiar, tornando-se cada vez mais comum a saída de um ente do mercado de trabalho para cuidar do idoso e a presença da figura do cuidador (Figueira Júnior *et al.*, 2007); econômicas, tão debatidas na mídia atualmente com a proposta da reforma da Previdência Social; fisiológicas, como maior quantidade proporcional de tecido adiposo, com diferente biodisponibilidade de medicações, menor força muscular, hipoacusia e lentificação dos processos cognitivos (Boss e Seegmiller, 1981); e também há um padrão diferente de condições patológicas, como maior frequência de hipertensão, infarto do miocárdio (Mozaffarian *et al.*, 2015), câncer (Li *et al.*, 2016), acidente vascular cerebral e doenças neurodegenerativas (Mayeux, 2003), sendo a demência uma das condições de maior destaque em função da dependência que pode gerar.

A prevalência de demência entre idosos no Brasil está entre 5-18% (Boff *et al.*, 2015) e é esperado o surgimento de 55 mil casos novos de demência por ano até 2020 (Burlá *et al.*, 2013). O custo financeiro envolvido no cuidado destes pacientes é substancial (em torno de 203 bilhões de dólares em 2013, nos Estados Unidos), a maior parte pago pelas próprias famílias (Sibener *et al.*, 2014), conferindo a estas doenças evidência nos âmbitos científico e de saúde pública.

O principal fator de risco para desenvolver quadros demenciais é a idade avançada, que faz a prevalência dobrar a cada 5-6 anos após os 65 anos. Outros fatores modificáveis e não-modificáveis também estão envolvidos, como história familiar, genéticos (alelo *epsilon*-4 da apolipoproteína E [e4-apoE], presença de

presenilina e de proteína precursora de amiloide), etnia, hipertensão, sedentarismo e poucos anos de estudo (Van Der Flier e Scheltens, 2005; Rizzi *et al.*, 2014; Sindi *et al.*, 2015; Jan *et al.*, 2017).

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência no Brasil e no mundo, respondendo por cerca de 50-70% dos casos (Alzheimer's-Association, 2013; Boff *et al.*, 2015). No universo de manifestações patológicas e clínicas da DA, o comprometimento cognitivo leve (CCL) é percebido como uma fase pré-demência. Acredita-se que anos antes de desenvolver DA vão se somando lesões cerebrais – associadas a deposição de placas beta-amiloides (A β) extracelulares e de emaranhados neurofibrilares de proteína tau nos corpos e axônios dos neurônios, substâncias estas que limitam a comunicação interneuronal e o transporte de nutrientes, respectivamente, induzindo em última análise a morte de células neurais (Alzheimer's-Association, 2013; Kumar *et al.*, 2015; Polanco *et al.*, 2017). As placas A β são considerados os principais achados patológicos da DA.

O acúmulo destas lesões ao longo de anos tende a gerar uma síndrome demencial. Inicialmente, há poucas lesões e o indivíduo não desenvolve qualquer sintoma (DA pré-clínica), após, há sintomas leves, sem impacto nas atividades de vida diária (CCL), e com a progressão da doença, instala-se a DA (Jack *et al.*, 2010). Os sintomas iniciais são sobretudo mnésticos e de linguagem e inespecíficos, como declínio cognitivo subjetivo (Stuart e Nitrini, 2016). O avanço da doença passa por uma fase com queixas mais proeminentes (geralmente trazidas pelos acompanhantes), com impacto sobre as atividades de vida diária, sobre o comportamento e nas funções de memória e linguagem, mas também em funções executivas e visuo-espaciais (Frota *et al.*, 2011). Em fases mais avançadas da doença podem haver manifestações extracognitivas, como mioclonias, crises epiléticas, ataxia e espasticidade (Tang *et al.*, 2016).

Apesar de não haver, até o momento, evidência de uma intervenção que possa alterar o curso evolutivo da DA (Cummings *et al.*, 2017; Lo, 2017), é importante que consigamos identificar precocemente os indivíduos acometidos, no sentido de desenvolver estudos sobre o impacto de novas terapias.

Vários estudos vêm sendo desenvolvidos sobre o diagnóstico precoce da DA. Os mais recentes têm buscado por marcadores diretos ou indiretos da deposição de A β , como ressonância magnética (RM) funcional e presença da variante alélica e4-

apoE (Jack *et al.*, 2013), e também buscado por marcadores sorológicos (Snyder *et al.*, 2014) e de métodos não invasivos como o eletroencefalograma quantitativo (Smailovic *et al.*, 2017). Entretanto, os biomarcadores mais estabelecidos (Jack *et al.*, 2010; Sheikh-Bahaei *et al.*, 2017) são (a) evidência de deposição de placas A β na tomografia por emissão de pósitrons (PET) com marcador A β ou baixa concentração da fração A β_{1-42} no líquido cérebro-raquiano (LCR) e (b) evidência de neurodegeneração por dosagem da proteína tau no LCR ou por alterações na neuroimagem por RM.

Os achados de RM estrutural mais bem estudados e que se associam com DA são atrofia hipocampal e do lobo temporal medial (Kehoe *et al.*, 2014). Contudo, trabalhos mostram que a medida dos ventrículos cerebrais (VVCC) tem boa correlação com o comprometimento cognitivo e deposição de A β (Nestor *et al.*, 2008; Samtani *et al.*, 2012; Braskie e Thompson, 2014). Inclusive, há dados apontando que a quantificação dos ventrículos pode ser mais útil que o PET para correlação com comprometimento cognitivo (Jack *et al.*, 2009).

Os VVCC estão localizados profundamente no parênquima cerebral e têm a capacidade de se deformar, adaptando-se ao tecido cerebral adjacente. Quando ocorre atrofia cerebral, a perda pode ser detectada mais sensivelmente buscando pelo aumento do volume ventricular do que pela perda do tecido cerebral em si (Resnick *et al.*, 2000; Carmichael *et al.*, 2007; Nestor *et al.*, 2008). Ainda, os VVCC são estruturas mais facilmente acessíveis ao estudo pelo alto contraste com o parênquima circundante nas imagens de RM, especialmente nas sequências ponderadas em T1, que utilizamos, e possuem boa reprodutibilidade intra e extraclasse (Cash *et al.*, 2015; Silva Júnior *et al.*, 2017).

Adicionalmente, sabe-se que o encéfalo é uma estrutura dinâmica, que muda durante a vida: cresce até a adolescência (Matsuzawa *et al.*, 2001) e depois sofre atrofia, como reflexo de uma série de processos degenerativos. Nos casos em que há demência, essa atrofia é mais proeminente (Carmichael *et al.*, 2007; Nestor *et al.*, 2008). Assim, é importante definir a atrofia que se espera com o envelhecimento saudável e diferenciá-la da que ocorre nos processos demenciais, particularmente da DA.

Assim, por um lado, desenvolvemos este trabalho no sentido de estabelecer uma mensuração quantitativa dos VVCC como ferramenta adicional na avaliação de

idosos com queixas cognitivas, especialmente para a determinação precoce de indivíduos com DA. O intuito é fornecer à literatura mais informações que favoreçam o desenvolvimento de futuras pesquisas clínicas na área, principalmente no desenvolvimento de terapias que modifiquem o curso da doença.

Por outro lado, buscamos estabelecer o volume dos VVCC ao longo da vida de brasileiros saudáveis, informação ainda não disponível na literatura e de grande importância, pois as influências ambientais, étnicas e tóxicas podem influenciar o volume dos VVCC (Brickman *et al.*, 2008).

Ao longo do texto apresentaremos revisões da anatomia dos VVCC, das alterações naturais que ocorrem com o envelhecimento dos VVCC, e a base de literatura que suporta a relação cognição e VVCC – colocando os ventrículos e o plexo coroide como estruturas muito mais ativas do que usualmente consideramos. Também, traremos dados volumétricos do volume de cada um dos VVCC de brasileiros saudáveis ao longo da vida e de idosos com comprometimento cognitivo. Nesse âmbito, identificamos um parâmetro, o DiTe, capaz de identificar com boa acurácia indivíduos com DA.

1.2 Objetivos

- Gerar valores de normalidade para o volume dos VVCC de brasileiros saudáveis, adultos e idosos;
- Caracterizar os efeitos do gênero sobre a volumetria dos compartimentos ventriculares;
- Estabelecer o compartimento ventricular que se relaciona melhor com o envelhecimento normal e com comprometimento cognitivo;
- Identificar diferenças volumétricas dos ventrículos cerebrais em indivíduos com CCL e com DA;
- Avaliar a volumetria dos ventrículos cerebrais como ferramenta que adicione valor diagnóstico para distinguir envelhecimento saudável, CCL e DA.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Os VVCC

Os VVCC estão localizados profundamente ao parênquima cerebral e possuem natureza plástica, permitindo expansão ou retração de suas paredes, conforme as forças que atuem sobre eles. Fazem contato com estruturas nervosas importantes, especialmente vias motoras, sensitivas, visuais e sistema endócrino. Também, produzem e comportam o LCR, que tem papel na homeostase cerebral e proteção mecânica do sistema nervoso central.

A formação dos VVCC está relacionada ao desenvolvimento cerebral (Mortazavi, Adeeb, *et al.*, 2014). Derivam de cavidades existentes nas vesículas encefálicas primitivas, prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. Por volta da quinta semana de gestação o prosencéfalo dá origem ao telencéfalo e ao diencefalo. A cavidade do rombencéfalo forma o quarto ventrículo (4V), a do diencefalo forma o terceiro ventrículo (3V) e as cavidades do telencéfalo são os ventrículos laterais (VVLL) direito e esquerdo. Ao passo que, a luz do mesencéfalo forma o aqueduto cerebral de Sylvius.

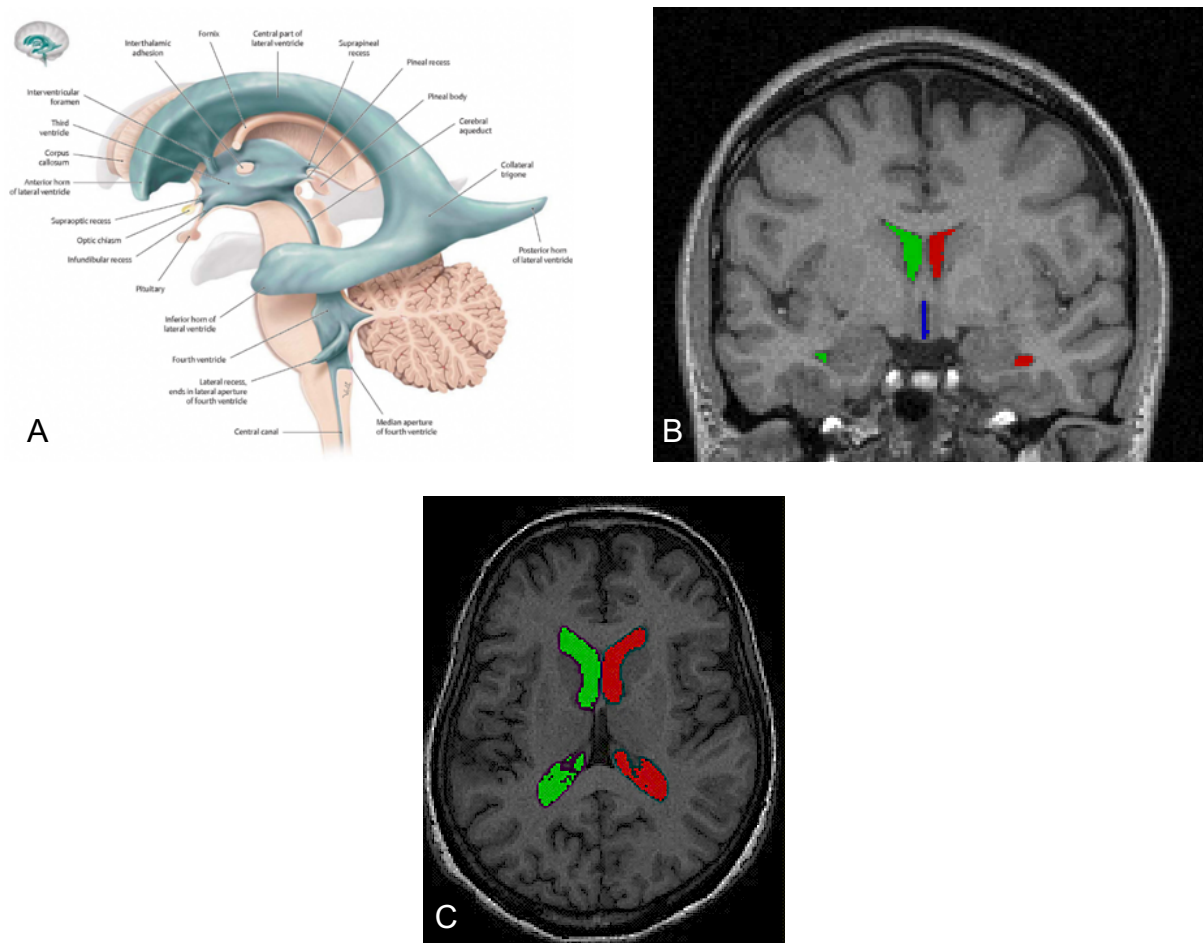
Histologicamente, as paredes dos ventrículos são formadas por células endodimárias, células cuboidais/columnares, sem adesão firme entre elas – o que permite alterações estruturais rápidas nos VVCC, como adaptação a lesões expansivas intracranianas –, algumas delas ciliadas, com papel importante na dinâmica do fluxo líquido (Faubel *et al.*, 2016). Pode haver relação entre o mau funcionamento das células endodimárias ciliadas e doenças associadas a distúrbios do fluxo líquido, como hidrocefalia de pressão normal (Banizs *et al.*, 2005; Jiménez *et al.*, 2014).

Outro tipo celular que compõe os ventrículos são os tanícitos, encontrados principalmente no assoalho do terceiro ventrículo. Os tanícitos possuem proeminências que se estendem ao neurópilo adjacente, vasos sanguíneos e outras células, como células endócrinas hipofisárias (Mortazavi, Adeeb, *et al.*, 2014), realizando sinalização entre o LCR e neurônios, sangue e hormônios, de modo que têm grande papel na homeostase cerebral.

2.1.1 Anatomia

O sistema ventricular é composto por 4 cavidades: duas medianas, o 3V e 4V; e duas laterais, uma em cada um dos hemisférios, VVLL direito e esquerdo (Figura 1). Os VVLL se comunicam com o 3V pelos forames interventriculares de Monro, enquanto o 3V se comunica com o 4V pelo aqueduto cerebral. O 4V, por sua vez, se comunica com o espaço subaracnóideo através de aberturas laterais (forames de Luschka) e mediana (de Magendie).

Figura 1 – Sistema ventricular e ventrículos laterais



A = representação gráfica e algumas estruturas adjacentes em vista ântero-lateral esquerda. Fonte: <https://sites.google.com/a/wisc.edu/neuroradiology/anatomy/under-spin/ventricular-anatomy>. **B** = Corte coronal dos VVLL segmentados (VVLL em verde e vermelho, 3V em azul), note a localização das estruturas ventriculares em relação com o parênquima cerebral. Fonte: própria **C** = corte axial mostrando os VVLL, note a assimetria deste caso, no qual o direito (verde) é maior que o esquerdo (vermelho). Discussão mais detalhada nas seções 4.3.1. e 4.3.2. Fonte: própria.

2.1.1.1 VVLL

Os VVLL são estruturas em forma de C (Figura 1A), presentes em ambos os hemisférios cerebrais. Sua conformação tridimensional está relacionada a diferentes taxas de crescimento dos lobos cerebrais. É esperada certa assimetria entre os VVLL, sendo o direito geralmente maior (Silva Júnior *et al.*, 2017) – como na Figura 1B e 1C –, achado provavelmente associado à dominância cerebral (Mortazavi, Adeeb, *et al.*, 2014) e sem implicações clínicas, desde que seja sutil e não cause desvio do septo pelúcido (Kiroglu *et al.*, 2008).

Cada VL é anatomicamente dividido em corpo, átrio e cornos anterior/frontal, posterior/occipital e inferior/temporal (Figura 1A), e cada uma dessas partes tem paredes laterais, mediais, anteriores, teto e assoalho (Rhoton, 2002).

Os cornos anteriores se projetam no lobo frontal de cada lado e têm relação com o corpo caloso e com a cabeça do núcleo caudado; são separados entre si pelo septo pelúcido. O seu limite posterior é o forame interventricular de Monro. Esta estrutura é a comunicação entre os VVLL e o 3V; trata-se de um conduto de cerca de 4mm que tem em sua parede anterior a junção do corpo com as colunas do fórnix e na parede posterior há o polo talâmico anterior. Além do LCR, também passa pelo forame de Monro o plexo coroide e artérias e veias coroidais.

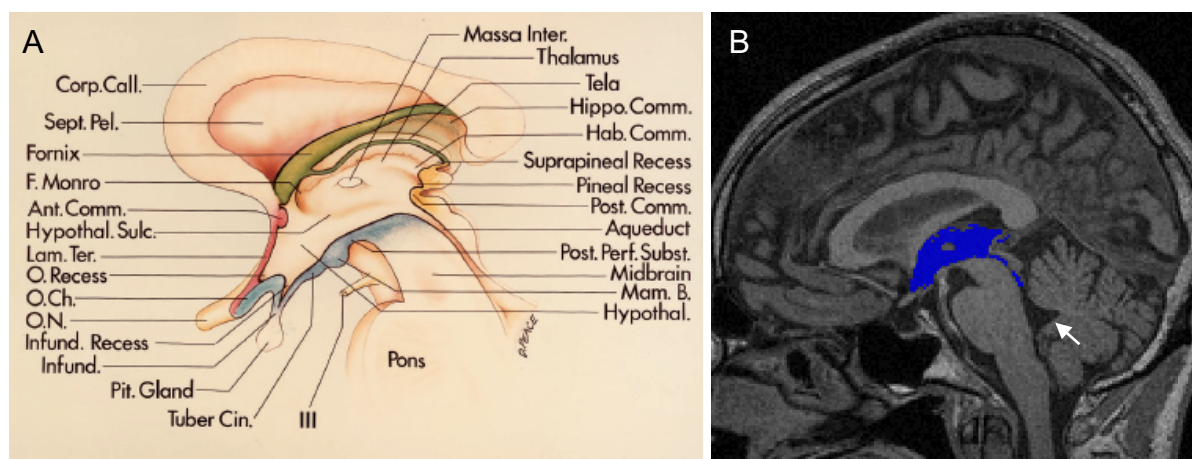
O corpo se localiza na região do lobo parietal, inicia-se posteriormente ao forame interventricular de Monro e se relaciona com o núcleo caudado, tálamo, fórnix e corpo caloso. O átrio é a continuidade posterior do corpo do VL, comunica-se inferior e ínfero-anteriormente com o corno temporal e posteriormente com o corno occipital, relaciona-se principalmente com o tálamo e o corpo caloso. O corno posterior é a porção mais instável dos VVLL, podendo existir ou não, e assimetrias nesta estrutura são frequentes. Ele se localiza no lobo occipital e tem relação com a radiação óptica e com o fascículo longitudinal inferior lateralmente.

Por fim, o corno temporal, que se estende do átrio ântero-inferiormente em direção ao polo temporal. Sua parede anterior é o núcleo amigdalóide e o assoalho e parede medial, o hipocampo, tálamo e cauda do caudado. Pela relação íntima com o hipocampo e localização no lobo temporal, o corno inferior é uma estrutura frequentemente utilizada nos estudos sobre DA.

2.1.1.2 3V

O 3V é uma cavidade estreita, única, mediana (Figura 1B, em azul), que se comunica com os VVLL pelos forames interventriculares de Monro e com o 4V pelo aqueduto cerebral (Figura 2). Tem seus limites determinados anteriormente por (de cranial para caudal) colunas do fórnix, forames de Monro, lâmina terminal, comissura anterior, recesso óptico e quiasma óptico; o assoalho é composto por (de anterior para posterior) quiasma óptico e seu recesso, infundíbulo hipotalâmico e seu recesso, túber cinéreo, corpos mamilares, substância perfurada anterior e porção medial e superior do tegmento mesencefálico.

Figura 2 – Terceiro e quarto ventrículos



A = Representação gráfica do 3V, corte sagital, vista da esquerda. F. = forame, Ant. = anterior, Comm = comissura, Lam. = lâmina, Ter. = terminal, Recess = recesso, O. = óptico, Ch. = quiasma, Infund. = infundíbulo, Cin. = cinéreo, Hypothal = hipotálamo, Mam. = mamilar, B. = corpos, Post. = posterior, Perf. = perfurada, Sust. = substância, Midbrain = mesencéfalo, Hab. = habênulas, Thalamus = tálamo, Aqueduct = aqueduto cerebral de Sylvius. Parede anterior em vermelho, posterior em amarelo, assoalho em azul. Fonte: Rhoton, 2002. **B** = 3V segmentado. Notar continuidade com o forame de Monro e a forma em tenda do 4V (seta). Fonte: própria.

A parede posterior é formada por (de cranial para caudal) recesso suprapineal, comissura das habênulas, glândula pineal e seu recesso, comissura posterior e o aqueduto cerebral. O teto do 3V é um arco que vai (de anterior para posterior) dos forames interventriculares de Monro até o recesso suprapineal; e é

composto por quatro lâminas, a saber (de cranial para caudal): neural (na qual o septo pelúcido se liga), formada pelo corpo do fórnix e comissura hipocampal, duas camadas de telas coroideas e entre estas uma lâmina de vasos sanguíneos.

Neste trabalho, analisamos o aqueduto cerebral como pertencente ao 3V (Figura 2B). O aqueduto é a parte mais estreita do sistema ventricular e comunica o 3V ao 4V. Ele tem cerca de 15-20 mm de comprimento e sua largura parece ser inversamente proporcional à idade (Flyger e Hjelmquist, 1957).

Acredita-se que a pressão causada pelo estreitamento do compartimento tem papel importante na resistência ao fluxo e na manutenção de pressão ventricular supratentorial, mantendo os VVLL sempre abertos (Mortazavi, Adeeb, *et al.*, 2014). O estreitamento com a idade, favoreceria pressões proporcionalmente maiores, o que seria necessário no contexto de aumento natural da superfície dos VVLL.

2.1.1.3 4V

O 4V é estrutura única, mediana, com forma de tenda (Figura 2C). Está localizado entre os pedúnculos cerebelares, posterior a ponte e ao bulbo, anterior ao cerebelo. Conecta-se com o aqueduto cerebral superiormente, com o canal medular inferiormente, com a cisterna magna ínfero-posteriormente (via forame de Magendie) e com as cisternas dos ângulos ponto-cerebelares lateralmente (via recessos laterais e forames de Luschka).

O assoalho do 4V é formado pela fossa romboide, estrutura com forma de diamante, localizada na porção posterior do tronco cerebral em contato com o 4V (metade inferior da ponte e metade superior do bulbo). A parte mais inferior da fossa romboide é o óbex, um dos marcos anatômicos que utilizamos para determinar o fim do 4V neste trabalho.

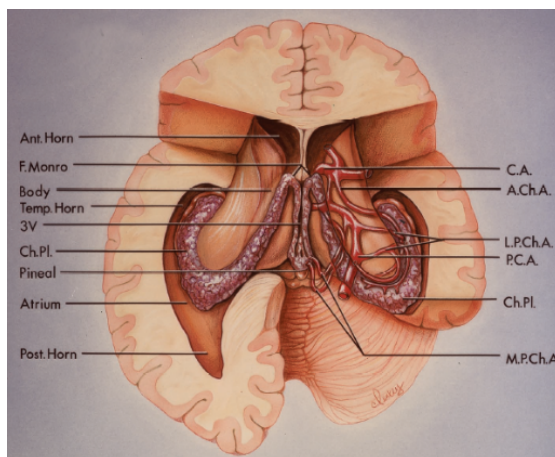
2.1.2 Plexo coroide e LCR

Em parte da parede dos VVCC há protruções granulares para a luz ventricular formadas por dobras de pia-máter e vasculatura proeminente, chamadas de plexo

coroide (Mortazavi, Griessenauer, *et al.*, 2014). O plexo coroide segue e se adere nas paredes dos VVCC pela fissura coroidal, estendendo-se do corno temporal ao corpo do VL de cada lado, passando pelo átrio, aonde forma uma proeminência triangular chamada de glomo, e segue ao 3V passando pelo forame de Monro (Figura 3). Ao atravessar esta estrutura, o plexo coroide é caracterizado por duas bandas paramedianas e paralelas que correm no teto do 3V, na parte inferior da tela coroidea (vide Figura 2 e a seção 2.1.1.2.).

No 4V, o plexo coroide é composto por duas estruturas em forma de L invertido que se localizam no interior do 4V e se projetam em parte nas cisternas do espaço subaracnóideo através dos forames laterais e medial (vide seção 2.1.1.3.). A porção longitudinal do L está localizada no assoalho e estende-se ao forame mediano de Magendie. O componente transverso inicia-se na parte mais rostral do segmento longitudinal, onde é mais largo, e segue aos forames laterais de Luschka de cada lado, através dos recessos laterais do 4V.

Figura 3 – Plexo coroide



Ant. = anterior, Horn = corno, F. = forame, Body = corpo, Temp. = temporal, Ch.PI = plexo coroide, Atrium = átrio, Post. = posterior. Fonte: Rhoton, 2002.

Histologicamente, os CP também são recobertos pelas células endoteliais, mas estas são diferentes das localizadas em outras partes dos VVCC pela maior quantidade de mitocôndrias e adesões intercelulares firmes (*tight junctions*) – formando uma interface da barreira hemato-encefálica. Essa arquitetura entre as células impede a passagem osmótica de líquidos pelo espaço virtual entre as

células. A vasculatura que repousa abaixo do epêndima coroidal é composta de capilares amplamente fenestrados.

Na embriogênese, não está claro como o LCR é produzido, pois a presença de líquido nas vesículas encefálicas ocorre cedo, enquanto as células do plexo coroide só se diferenciam após a sétima semana de vida intra-uterina. Naquela fase, o LCR tem alta taxa proteica, inclusive pela ausência da barreira como a conhecemos no adulto, provavelmente importante para o transporte de fatores de crescimento. Quando o plexo coroide se torna funcionante, a expansão ventricular causada pela secreção de solutos, e consequente migração osmótica de fluido para os VVCC, parece ter atuação importante para a migração neuronal e o correto desenvolvimento encefálico (Dziegielewska *et al.*, 2001).

No adulto, são produzidos cerca de 400-600 mililitros (ml) de LCR por dia, de modo que é completamente renovado cerca de 4 a 5 vezes nesse período. A maior parte (cerca de 80%) se encontra no espaço subaracnóideo e o demais nos VVCC. Apesar de uma extensa discussão na literatura, argumentando que o epêndima e o próprio tecido cerebral fossem responsáveis pela maior parte do LCR (Mortazavi, Griessenauer, *et al.*, 2014), acredita-se que pelo menos 75% desse fluido é derivado do plexo coroide e das telas coroideas (Sakka *et al.*, 2011). Evidências nesse sentido incluem que o LCR não é apenas um ultrafiltrado do plasma, mas sim uma secreção ativa, que sofre influência de drogas sobre o CP, mais do que do fluxo sanguíneo.

O processo para a formação do LCR consiste em dois passos. Inicialmente, há filtração passiva do plasma para o espaço intersticial do plexo coroide. Após, há transporte ativo através do epitélio coroidal (via proteínas iônicas e anidrase carbônica da membrana apical) do espaço intersticial para a luz ventricular. O fluxo de água é facilitado por aquaporina do tipo 1. A taxa de secreção coroidal depende de vários fatores, como pressão luminal, ritmo circadiano, inervação autonômica e equilíbrio iônico.

Outras funções relacionadas ao plexo coroide são absorção e pinocitose de produtos circulantes no LCR, incluindo catabólitos, toxinas, proteínas e sangue após hemorragias intraventriculares (Dohrmann, 1970). Também possuem papéis protetores do estresse oxidativo e inflamatório pela alta concentrações de moléculas do sistema glutatona-redutase; mediador do sistema imunológico, sinalizando

invasões (Thanos *et al.*, 2010) e permitindo entrada seletiva de leucócitos no LCR; estabilizar o meio interno cerebral, pela barreira hemato-encefálica (Spector *et al.*, 2015); secreção de fatores de crescimento, neurotrofinas e de cerca de 1/4 dos peptídeos encontrados no LCR, incluindo a transtirretina (Balusu *et al.*, 2016), molécula que vem sendo relacionada ao desenvolvimento cerebral, neurogênese (Kassem *et al.*, 2006) e comprometimento cognitivo (Alshehri *et al.*, 2015).

Com o envelhecimento, a taxa de renovação completa do LCR diminui, ciclando em torno de 3 vezes ao dia (Sakka *et al.*, 2011) no idoso. Esse baixo débito parece se relacionar com a menor depuração de algumas substâncias, como toxinas, e com o acúmulo delas no LCR e no parênquima cerebral. A proteína A β , por exemplo, está acumulada no cérebro de 40% de adultos sem demência, mas com hidrocefalia crônica e em indivíduos com hidrocefalia de pressão normal (Wostyn *et al.*, 2008) e na DA há disfunção na produção de LCR, menor adesão firme entre as células do epitélio e menor quantidade do transportador de A β para fora do LCR (Silverberg *et al.*, 2001; Balusu *et al.*, 2016).

Coletivamente, esses achados apontam que os VVCC são mais que simples cavidades cheias de LCR na profundidade do parênquima cerebral. São estruturas ativas, peças importantes nos processos do desenvolvimento normal e de manutenção das funções cerebrais, e também na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, como a DA.

2.2 Artigo de revisão – Sistema ventricular cerebral e cognição

SISTEMA VENTRICULAR CEREBRAL E COGNIÇÃO

Mário Luciano de Mélo Silva Júnior*, Paula Rejane Beserra Diniz
e Marcelo Moraes Valença

*Autor correspondente

Resumo

Os ventrículos cerebrais são estruturas relacionadas à cognição desde a Antiguidade. São componentes essenciais no desenvolvimento e manutenção das funções cerebrais e o seu ganho de volume, reflexo do processo global de atrofia cerebral, está relacionado ao prejuízo de memória e de outros domínios cognitivos. O sistema ventricular também tem papel no desenvolvimento de quadros demenciais, uma vez que é o principal mecanismo de depuração de proteína beta-amiloide ($A\beta$) e local de disfunção precoce na doença de Alzheimer. Os estudos morfométricos e volumétricos dos ventrículos podem auxiliar na distinção entre indivíduos saudáveis, com comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência e, portanto, contribuir na alocação adequada de indivíduos em grupos de maior risco de progressão CCL-demência em *clinical trials*, bem como mensurar respostas terapêuticas nestes estudos. A utilização de biomarcadores, como $A\beta$, corrigidos pelo volume ventricular tem trazido resultados ainda melhores nessa separação. Aqui, revisamos a fisiopatologia da evolução envelhecimento saudável-DA, focando no papel do plexo coroide e dos ventrículos cerebrais, bem como os estudos que relacionam ventrículos e comprometimento cognitivo.

Palavras-chave: ventrículos cerebrais; plexo coroide; envelhecimento saudável; comprometimento cognitivo; doença de Alzheimer; fisiopatologia; biomarcadores; história da medicina; hidrocefalia de pressão normal; neuroproteção; neurotoxina.

Introdução

Os ventrículos cerebrais (VVCC) são estruturas estudadas desde antes de Cristo. Naquela época, na verdade até a Renascença, a existência deles tinha uma conotação com as funções humanas superiores^{1,2}. Na Grécia antiga, Herófilo acreditava que os ventrículos guardavam a alma e eram responsáveis pelo julgamento e conhecimentos. Galeno também deu papel importante aos VC ao crer que eram responsáveis por distribuir a *pneuma psíquica* – aquilo que possibilitaria o movimento, as sensações e os pensamentos no sujeito – do cérebro, através do plexo coroide, para os nervos³. Pensava-se que os VVCC eram estruturas ocupadas por ar e que converteriam o espírito animal, o instinto, em emoções, pensamentos, julgamentos, racionalização e sentimentos. Passou-se muito tempo até se estabelecer, em 1504, por Leonardo Da Vinci, ao injetar cera nos VVCC e observar a continuidade no espaço subaracnóideo, que há continuidade entre os dois e que, portanto, os VVCC são preenchidos por líquido cefalorraquiano (LCR).

Atualmente, entendemos os ventrículos cerebrais como estruturas que produzem e comportam o LCR. A função do sistema ventricular ainda não está completamente estabelecida, mas exercem papel de proteção hidromecânica, transporte de nutrientes, fatores de crescimento e catabólitos, redução do estresse oxidativo e função de sinalização imunológica; adicionalmente, modelos animais sugerem que os ventrículos são essenciais no desenvolvimento cerebral adequado por gerarem sustentação mecânica e condições para sobrevivência, nutrição e proliferação das células neurais⁴⁻⁶.

As pesquisas clínicas com VVCC utilizam técnicas de ressonância magnética cada vez mais apuradas, especialmente técnicas morfométricas e quantitativas. Esses estudos ainda não estão amplamente disponíveis e não têm um papel claro no diagnóstico das doenças neurológicas/neurocirúrgicas, porém a quantidade de trabalhos nesse âmbito é crescente e dados mais robustos devem surgir em breve, possibilitando o emprego clínico deles. Atualmente, essas técnicas vêm sendo aplicadas principalmente para auxiliar no diagnóstico, entender os mecanismos de surgimento e progressão de doenças e mensurar respostas terapêuticas⁷.

Aqui, revisamos a literatura para entender a relação dos ventrículos cerebrais com aspectos cognitivos, como já postulado na Antiguidade. Objetivamos,

especialmente, os trabalhos que relacionam características morfofuncionais dos VVCC à cognição.

Método

Trata-se de revisão narrativa da literatura. Buscamos na base de dados do PubMed por [(*brain ventricles OR lateral ventricle*) AND (*cognition OR dementia*)], nos últimos 10 anos (2007-2017). Obtivemos 640 entradas, das quais 131 (21%) permaneceram após avaliação dos títulos, 81 restaram após leitura dos resumos e 69 (11%) após leitura dos textos. Citamos todos estes trabalhos nesta produção e os utilizamos como fonte para rastrear outras referências pertinentes.

Resultados e discussão

Ventrículos e envelhecimento normal

Um dos principais fatores de risco para o aumento em diâmetro e volumétrico dos ventrículos é o envelhecimento^{8,9}. Há pouca discussão sobre o fato de esse achado ser decorrente da atrofia do parênquima cerebral que circunda os VVCC^{10,11}, entretanto uma das questões centrais no estudo dos ventrículos é a detecção precoce dessa atrofia, pois o tecido cerebral de diferentes regiões parece ter particulares taxas de atrofia¹².

O aumento ventricular é menos intenso quanto mais velho é o indivíduo: espera-se um aumento ventricular de 4,1% ao ano em indivíduos em torno de 75 anos e de 3,0% ao ano nas pessoas de 95 anos¹³, provavelmente relacionado ao fato de já haver atrofia parenquimatosa substancial nessa idade. Porém, os VVCC parecem não estar apenas sofrendo dilatação passiva e há algumas luzes sobre o caminho de a disfunção do sistema ventricular em si participa do processo de demência¹⁴.

Com o avançar da idade, o LCR é produzido em menor velocidade¹⁵, o que tende a aumentar a concentração e o tempo de contato de toxinas, instabilizar o meio interno¹⁶, bem como produz menos substâncias “quelantes” de toxinas, como a

transtirretina¹⁷ e antioxidantes que estão presentes em altas concentrações no LCR como glutathione¹ e melatonina¹⁸. O estresse oxidativo é mais proeminente em áreas de atividade metabólica mais intensa, como o núcleo colinérgico basal de Meynert e o próprio plexo coroide, e aventa-se que a falta proporcional de substâncias protetoras pode iniciar uma cascata de neuroinflamação e degeneração.

O processo de envelhecimento reduz as propriedades de seletividade da barreira hemato-liquórica (BHL)^{19,20}, permitindo maior passagem de produtos potencialmente nocivos ao sistema nervoso central. Adicionalmente, moléculas como o interferon têm seu perfil de expressão dependente da idade e podem ser induzidas no plexo coroide por fatores derivados do cérebro e do sangue, mediando a neuroinflamação²¹ e colocam o sistema ventricular em posição ativa no processo de atrofia cerebral e na interface corpo-cérebro.

Histologicamente, ocorre espessamento da membrana basal, epitélio mais fino e com mais lipofusina, depósito de beta-amilóide (A β , proteína central no desenvolvimento da DA) e fibrose estromal²², reduzida atividade enzimática das células endoteliais ciliadas e menor adesão inter-celular¹⁹. Esses eventos podem estar relacionados também a processos imunológicos e resultam em menor produção e *turnover* do LCR, menor depuração de toxinas (incluindo A β) e maior estresse oxidativo²²⁻²⁴.

Sobre a utilidade do estudo por imagem dos ventrículos na avaliação da cognição, já foi demonstrado que medidas do terceiro ventrículo se relacionam com a cognição²⁵ e que características morfológicas^{26,27} e volumétricas^{8,28} dos ventrículos se relacionam com comprometimento de domínios cognitivos específicos. Há trabalhos que correlacionam maiores ventrículos com maior mortalidade por todas as causas^{29,30}, independentemente de risco cardiovascular e câncer.

Uma vez que há interação gene-ambiente no desenvolvimento das estruturas cerebrais, diferentes populações parecem ter volumes e taxa de dilatação ventricular diferentes^{31,32}, sendo importante considerar também essa variável.

Comprometimento cognitivo

Apesar de a DA ter suas alterações patológicas iniciais no córtex entorrinal do lobo temporal medial, evoluindo para o hipocampo e depois para várias áreas do neocórtex³³, encontramos uma gama de trabalhos relatando correlação similar ou melhor do comprometimento cognitivo da DA com o alargamento dos VVCC do que com aquelas estruturas³⁴⁻³⁹. Também há boa correlação das medidas dos VVCC com achados patológicos características da DA – como deposição de placas de A β e emaranhados neurofibrilares⁴⁰ – com valores de A β no LCR e genótipo da apolipoproteína E (apoE)^{41,42}.

Uma das justificativas para tal é que os VVCC são estruturas muito mais convidativas à análise por serem facilmente identificadas e delimitadas. No caso do córtex entorrinal e hipocampo há discordâncias substanciais intra- e extraexaminadores e também entre os métodos automáticos de segmentação sobre os limites e consequente menor reprodutibilidade dos dados adquiridos^{41,43}. Também, as redes neurais têm função na gênese das manifestações clínicas e o estudo dos VVCC pode identificar com melhor acurácia essas alterações. Adicionalmente, as medidas dos ventrículos têm baixa variação intra- e extraexaminadores^{13,41,44-46}. E nos ventrículos laterais (VVLL), a correlação entre dados automáticos e manuais parece ser ainda mais expressiva⁴⁷.

A avaliação dos ventrículos, portanto, é uma das formas mais práticas de auxiliar no diagnóstico das demências e contribuir na definição do risco de progressão de CCL para DA^{34,48}. Em humanos, os estudos se direcionam principalmente no sentido de estabelecer taxas e *cut offs* de aumento ventricular na DA e diferenciá-la de CCL e do envelhecimento saudável (ES).

Vários métodos são utilizados nesse âmbito, como medidas lineares, de área, volumétricas, geométricas, morfométricas e qualitativas dos ventrículos para distinguir ES, CCL (amnéstico e não-amnéstico) e DA, realizadas de forma manual, automática, semiautomática ou estereológica, e em avaliações pontuais ou múltiplas^{8,13,36,49-59}. Grosseiramente, medidas volumétricas corrigidas pelo volume intracraniano e morfométricas são as mais utilizadas e ambas são úteis nessa distinção, entretanto as medidas seriadas (estudos longitudinais) parecem ser mais acurados que os transversais⁶⁰. A adição de outros biomarcadores, como a A β , a estes dados tem melhorado um pouco a acurácia diagnóstica⁶¹.

Os dados atuais da literatura apontam volumes ventriculares mais proeminentes nos casos de DA instalada, médios no CCL e menores no ES^{8,41,62,63}. Em paralelo, a taxa de aumento dos VVCC também é mais importante na DA, média no CCL e mais leve no ES^{62,64,65}. Entretanto, é válido notar que o grupo ES sempre é muito heterogêneo, pois contém potencialmente os CCL e DA de após alguns anos. Os trabalhos prospectivos apontam que maiores VVLL (mesmo que ainda “normais”) no grupo ES tendem a evoluir mais frequentemente para CCL e/ou DA⁶⁶.

O aumento ventricular maior que o esperado para a idade é característica comum de todas as demências⁹ e fala mais sobre a cognição do que sobre o diagnóstico nosológico, contudo cada vez mais surgem dados sobre a diferenciação dos tipos de demência entre si. Notoriamente, as demências por corpúsculos de Lewy, vascular e semântica, utilizando quantificações ventriculares, as distâncias radiais dos VVCC ao parênquima e hiperintensidades periventriculares^{35,43,54,67,68}.

No caso CCL-DA, os ventrículos como medidas volumétricas podem ser capazes de diferenciar quem vai progredir de quem não vai^{35,48,69}. Não entraremos no mérito dos valores que sugerem cada um desses achados, mas de maneira geral eles refletem uma maior vulnerabilidade estrutural global dos indivíduos CCL. Também, alguns aspectos morfológicos específicos dos VVLL podem se relacionar com a conversão de CCL para DA, como maiores cornos frontais²⁸, que pode se relacionar a disfunção dos circuitos frontais, especialmente nos casos com disfunção executiva; ou maiores cornos temporais⁶⁰, inferindo atrofia temporal medial e hipocampal, especialmente nos indivíduos com anomia.

CCL converte para DA em torno de 10% ao ano. Identificar os indivíduos que irão converter antes de fazê-lo pode verificar a eficiência de medicações em *trials*. Alguns dados nesse sentido, são a mudança na taxa de aumento do volume ventricular¹³, entretanto dados como esse exigem a realização de ao menos dois estudos de RM. Nestes estudos, é mostrado que há expansão ventricular em taxa mais elevada cerca de dois anos antes do início dos sintomas clínicos. Aspectos morfométricos específicos dos VVLL, como o maior corno temporal direito²⁸ e alterações no corpo dos ventrículos laterais³⁸, também se relacionam com DA, porém a análise da forma precisa levar em consideração as grandes variações populacionais das estruturas cerebrais³².

Em testes cognitivos, o volume ventricular se relaciona inversamente com o ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale—cognition*), o *recall* tardio de lista de 10 palavras^{41,70}, testes operacionais (memória de trabalho), de memória tardia e de linguagem (fluência verbal semântica)^{71,72}, além do mini exame do estado mental^{64,73} e da *Clinical Dementia Rating*⁷⁴. Também, a análise ventricular já se mostrou superior à análise das hiperintensidades de substância branca para predição de disfunção executiva, medida pelo teste de substituição de dígitos⁷⁵, que avalia predominantemente funções operacionais.

Em termos de substrato genético, mesmo sem declínio cognitivo mensurável, portadores de alguns genes específicos, como variantes do *DAT1*⁷⁶, alelo *epsilon-4* da apoE⁷⁷, que tendem a gerar neurodegeneração mais importante que na população sem tais variações genéticas, a análise do sistema ventricular nota mais precocemente essa atrofia que medidas do parênquima.

O uso de técnicas de mensuração ventricular tem sensibilidade em curto/médio prazo, de modo que pode ser utilizado para avaliar a taxa de resposta terapêutica. A grande inespecificidade da dilatação ventricular é contrabalanceada pela sua característica de forte biomarcador.

Doença de Alzheimer

Do ponto de vista genético, no plexo coroide dos indivíduos com DA há aumento da expressão de moléculas que se associam com a regulação da apoptose e disfunção do metabolismo mitocondrial, como 14-3-3, aldeído desidrogenase e anexina V⁷⁸. Isso tende a aumentar o estresse oxidativo, potencializar o mau funcionamento e diminuir a capacidade do plexo de neutralizar as neurotoxinas circulantes⁷⁹. O epitélio coroidal metaboliza menos glicose⁸⁰ e falha em termos de seletividade do transporte pela barreira, produção de LCR e capacidade de indução de resposta imune⁸¹. Também ocorre disfunção na expressão do interferon⁸² levando a declínio cognitivo e menor neurogênese hipocampal.

Alterações histológicas degenerativas ocorrem naturalmente com o envelhecimento, mas na DA estão presentes em maior grau e mais difusamente²⁰. Na DA de início tardio (maior parte dos casos) há produção de A β equivalente a dos

controles, mas o *clearance* está diminuído entre 23 e 66%^{83,84}, enquanto na DA genética, de início precoce, a produção acentuada de A β tem maior destaque²⁴.

O prejuízo na depuração de A β se relaciona com a deposição tecidual dela própria⁸⁴. O *clearance* de A β se dá por vários mecanismos: transporte ativo via barreira hemato-encefálica e plexo coroide, difusão simples, degradação *in situ* e sistema glinfático²³. Destes, o transporte ativo se destaca e os principais transportadores (proteína 1 relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade, LRP-1, e glicoproteína P, P-gp) diminuem com a idade. O LRP-1 se associa com o acúmulo cerebral de A β_{42} , enquanto a P-gp menos expressa ou disfuncionante favorece o retorno da A β do interstício coroidal novamente para o LCR^{85,86}. Ainda, o RAGE (receptor de produtos de glicolização avançada) faz o transporte de A β da rede vascular para o LCR e sua expressão aumenta com o envelhecimento⁸⁷. A relação do acúmulo de A β por diminuição da depuração no LCR parece ser uma complexa relação envolvendo, ao menos, essas três moléculas. Evidências surgem no sentido de que a apoE, α 2-macroglobulina, clusterina e megalina também realizam efluxo de A β ^{23,88,89}. A utilização dessas moléculas como alvo terapêutico vem sendo estudada, mas ainda carece de evidência sobre seu efeito modificador do curso da doença em humanos⁸⁶. Dessas, apenas o bloqueio do RAGE⁹⁰ está sendo estudado atualmente em *clinical trial* (estudo de fase I). Assim, a disfunção da BHL é evento precoce na maioria dos casos de DA^{20,26,79} e parece ter papel na evolução dos casos genéticos e adquiridos.

Algumas condições, como variantes alélicas – notoriamente a presença do alelo e-4 apoE –, se associam com risco tão maior de desenvolver DA quanto mais desses alelos estiverem presentes⁹¹. Nesses indivíduos ocorre expansão volumétrica e alterações da superfície ventricular, principalmente no corpo dos VLL, mesmo antes de manifestações clínicas²⁶.

Os VVCC servem no auxílio ao diagnóstico não só estruturalmente. Também se observa que o aumento do compartimento líquórico pode “diluir” as proteínas A β e tau, de modo a falsear o resultado destes testes. Tal efeito é minimizado quando os valores dos testes são corrigidos pelo volume ventricular^{61,92,93}, de modo a otimizar o diagnóstico de DA.

Em indivíduos normais, a concentração de A β no LCR se correlaciona positivamente com o volume ventricular; mas nos indivíduos que evoluirão para DA

essa correlação se perde, provavelmente em função da precoce deposição tecidual⁹⁴. Coletivamente, esses achados apontam que a redução da depuração de A β e o declínio na concentração dela no LCR podem servir como biomarcadores da DA.

Também, há trabalhos que avaliam os VVCC e prejuízo cognitivo em outras condições, como doença de Parkinson⁹⁵⁻⁹⁷ – nesta o aumento ventricular ainda se correlaciona com comprometimento motor, especialmente o dos cornos ventriculares occipitais⁹⁸ – distúrbios do sono⁹⁹ e mucopolissacaridose¹⁰⁰. De modo geral, os achados são similares sobre o comportamento dos ventrículos e sua relação com os quadros demenciais.

Hidrocefalia de pressão normal

A hidrocefalia de pressão normal (HPN) afeta 6% dos idosos maiores de 80 anos¹⁰¹ e é um importante diagnóstico diferencial das demências, já que é uma condição potencialmente reversível. É caracterizada pela tríade de Hakim: incontinência urinária, alteração de marcha e demência, mas esta apresentação completa é encontrada na menor parte dos casos.

Nessa condição há distúrbio do fluxo liquórico, caracterizado por aumento da resistência ao fluxo e menor produção de LCR^{102,103}, de etiologia ainda não bem esclarecida. Nos casos de HPN, a taxa de achados patológicos sugestivos de DA é de 25-75%, a depender de algumas variáveis, como o estágio clínico da demência¹⁰⁴.

Nos casos de hidrocefalia, há menor secreção de cloreto, o que diminui a produção e *turnover* de LCR. Em paralelo, as variações de pressão que ocorrem na HPN podem ser um mecanismo compensatório, no sentido de reduzir o LCR no compartimento, via indução do co-transportador Na-K-2Cl no epêndima²⁴, com intuito de aumentar a reabsorção do LCR ao mesmo passo que perpetua a hipofluxo.

O diagnóstico de HPN ainda é um desafio, pois a apresentação clínica pode ser diversa e os achados de imagem podem ser sutis⁵⁷. Sobre o tratamento cirúrgico da HPN, a abordagem por derivação ventricular ou por “terceiro ventriculostomia”

parecem ser similares sob o aspecto cognitivo¹⁰⁵. Entretanto, o componente “demência” da tríade de Hakim parece ocorrer em fases mais avançadas da doença, de modo que abordagem precoce poderia evitar essa complicação¹⁰⁶.

Assim, parece haver um espectro HPN-DA^{24,107}, sob o guarda-chuva das doenças da falha da circulação do LCR, que acarretam no acúmulo cerebral de A β e, em menor grau, de proteína tau fosforilada. Se há proeminentemente distúrbio de resistência ao fluxo liquórico, ocorre HPN; se o principal fator, por outro lado, for o *clearance*/produção de LCR, ocorre DA.

Fatores potencialmente modificáveis, neurodegeneração e sistema ventricular

Algumas alterações metabólicas são frequentemente associadas a comprometimento cognitivo. Altos níveis de homocisteína e baixos níveis de folato tem relação com comprometimento cognitivo em idosos, especialmente sobre funções executivas, refletido por uma maior taxa de aumento do volume ventricular nos indivíduos afetados¹⁰⁸⁻¹¹⁰. O uso de anticolinérgicos, como atropina, clorpromazina, hioscina e loperamida, por mais de um mês também se associou com menor desempenho cognitivo e VVCC cerca de 10 ml mais volumosos¹¹¹.

O colesterol é uma substância incapaz de atravessar a barreira-hematoencefálica, entretanto, estudos em animais sugerem que dietas ricas em colesterol induzem neurodegeneração com aumento expressivo do terceiro ventrículo^{112,113}, provavelmente por mecanismo relacionado a apoE. No mesmo modelo, aumento do cobre também se associou a maiores ventrículos¹¹².

O nível de atividade física também afeta a estrutura cerebral em idosos¹¹⁴. Indivíduos com maior nível de atividade física têm ventrículos menores e isso é refletido em uma menor taxa de declínio cognitivo. O exercício parece ser neuroprotetor por aumentar a vascularização cerebral, especialmente no lobo frontal e hipocampo, e induzir a produção de fatores neurotróficos e neurotransmissores¹¹⁵, mantendo a plasticidade cerebral.

Conclusão

Os VVCC não são estruturas inertes. São reflexo de complexas interações corpo-cérebro e seu aumento de volume esperado com o processo de envelhecimento cursa com comprometimento de memória e de outros domínios cognitivos, além de inferir pequena reserva contra neurodegeneração. Eles aumentam de forma mais substancial quando há um processo degenerativo cerebral subjacente.

Com os dados atuais, notamos que a mensuração da dilatação ventricular é um parâmetro melhor ou, ao menos, equivalente e mais reprodutível que outras medições anatômicas, como hipocampo, córtex e lobo frontal, para adicionar valor diagnóstico aos quadros de declínio cognitivo. A adição da correção de biomarcadores pelo volume ventricular tende a otimizar a distinção entre ES, CCL e DA.

Há corpo de evidência crescente sobre a importância do sistema ventricular na gênese dos quadros demenciais, porém são escassos os trabalhos envolvendo este mecanismo como terapêutico. Os VVCC podem ser utilizados como ferramenta na avaliação da resposta terapêutica de intervenções sobre a DA.

Referências bibliográficas

1. Mortazavi MM, Adeeb N, Griessenauer CJ, et al. The ventricular system of the brain: a comprehensive review of its history, anatomy, histology, embryology, and surgical considerations. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2014;30:19-35.
2. Castro FS, Landeira-Fernandez J. Alma, corpo e a antiga civilização grega: as primeiras observações do funcionamento cerebral e das atividades mentais. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2011;24:798-809.
3. Rose FC. Cerebral localization in antiquity. *Journal of the history of the neurosciences* 2009;18:239-47.
4. Lowery LA, Sive H. Totally tubular: the mystery behind function and origin of the brain ventricular system. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 2009;31:446-58.
5. Praetorius J, Damkier HH. Transport across the choroid plexus epithelium. *American journal of physiology Cell physiology* 2017;312:C673-C86.
6. Dziegielewska KM, Ek J, Habgood MD, Saunders NR. Development of the choroid plexus. *Microscopy research and technique* 2001;52:5-20.
7. Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 2013;37:1-14.
8. Apostolova LG, Green AE, Babakchanian S, et al. Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in normal aging, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012;26:17-27.
9. Persson K, Selbaek G, Braekhus A, Beyer M, Barca M, Engedal K. Fully automated structural MRI of the brain in clinical dementia workup. *Acta radiologica* 2017;58:740-7.

10. Carmichael OT, Kuller LH, Lopez OL, et al. Cerebral ventricular changes associated with transitions between normal cognitive function, mild cognitive impairment, and dementia. *Alzheimer disease and associated disorders* 2007;21:14-24.
11. Voevodskaya O, Simmons A, Nordenskjold R, et al. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2014;6:264.
12. Resnick SM, Goldszal AF, Davatzikos C, et al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cerebral cortex* 2000;10:464-72.
13. Carlson NE, Moore MM, Dame A, et al. Trajectories of brain loss in aging and the development of cognitive impairment. *Neurology* 2008;70:828-33.
14. Amaro E, Jr., Scheinberg M. Onset of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus and selective involvement of the choroid plexus. *The Journal of rheumatology* 2009;36:2554-5.
15. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 2011;128:309-16.
16. Spector R, Keep RF, Robert Snodgrass S, Smith QR, Johanson CE. A balanced view of choroid plexus structure and function: Focus on adult humans. *Experimental neurology* 2015;267:78-86.
17. Alshehri B, D'Souza DG, Lee JY, Petratos S, Richardson SJ. The diversity of mechanisms influenced by transthyretin in neurobiology: development, disease and endocrine disruption. *Journal of neuroendocrinology* 2015;27:303-23.
18. Maurizi CP. Choroid plexus portals and a deficiency of melatonin can explain the neuropathology of Alzheimer's disease. *Medical hypotheses* 2010;74:1059-66.
19. Alicioglu B, Yilmaz G, Tosun O, Bulakbasi N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of choroid plexus aging. *The neuroradiology journal* 2017;30:490-5.
20. Gorle N, Van Cauwenberghe C, Libert C, Vandenbroucke RE. The effect of aging on brain barriers and the consequences for Alzheimer's disease development. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society* 2016;27:407-20.
21. Baruch K, Deczkowska A, David E, et al. Aging. Aging-induced type I interferon response at the choroid plexus negatively affects brain function. *Science* 2014;346:89-93.
22. Serot JM, Bene MC, Faure GC. Choroid plexus, aging of the brain, and Alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 2003;8:s515-21.
23. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain – implications for Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology* 2016;12:248.
24. Wostyn P, van Dam D, Audenaert K, de Deyn PP. Genes Involved in Cerebrospinal Fluid Production as Candidate Genes for Late-Onset Alzheimer's Disease: A Hypothesis. *Journal of Neurogenetics* 2011;25:195-200.
25. Wollenweber FA, Schomburg R, Probst M, et al. Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner: results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry research* 2011;191:212-6.
26. Roussotte FF, Gutman BA, Madsen SK, Colby JB, Narr KL, Thompson PM. The apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with ventricular expansion rate and surface morphology in dementia and normal aging. *Neurobiology of aging* 2014;35:1309-17.
27. Qiu A, Fennema-Notestine C, Dale AM, Miller MI, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Regional shape abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2009;45:656-61.
28. Apostolova LG, Babakchian S, Hwang KS, et al. Ventricular enlargement and its clinical correlates in the imaging cohort from the ADCS MCI donepezil/vitamin E study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013;27:174-81.
29. van der Veen PH, Muller M, Vincken KL, et al. Brain volumes and risk of cardiovascular events and mortality. The SMART-MR study. *Neurobiol Aging* 2014;35:1624-31.
30. Olesen PJ, Guo X, Gustafson D, et al. A population-based study on the influence of brain atrophy on 20-year survival after age 85. *Neurology* 2011;76:879-86.
31. Burke SL, Rodriguez MJ, Barker W, et al. Relationship between Cognitive Performance and Measures of Neurodegeneration among Hispanic and White Non-Hispanic Individuals with Normal

Cognition, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2017;1-12.

32. Walhovd KB, Westlye LT, Amlien I, et al. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiol Aging* 2011;32:916-32.
33. Kidd PM. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic* 2008;13:85-115.
34. Jack CR, Jr., Shiung MM, Weigand SD, et al. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005;65:1227-31.
35. Mak E, Su L, Williams GB, et al. Progressive cortical thinning and subcortical atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2015;36:1743-50.
36. Yucel F, Yaman SO, Ozbabalik D, Ozkan S, Ortug G, Ozdemsmall i UG. Morphometric measurements of MRI findings in patients with Alzheimer's disease. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University* 2014;23:91-6.
37. Cherbuin N, Reglade-Meslin C, Kumar R, Sachdev P, Anstey KJ. Mild Cognitive Disorders are Associated with Different Patterns of Brain asymmetry than Normal Aging: The PATH through Life Study. *Frontiers in psychiatry* 2010;1:11.
38. Tang X, Holland D, Dale AM, Younes L, Miller MI, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Shape abnormalities of subcortical and ventricular structures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: detecting, quantifying, and predicting. *Human brain mapping* 2014;35:3701-25.
39. Min J, Moon WJ, Jeon JY, Choi JW, Moon YS, Han SH. Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment. *American Journal of Roentgenology* 2017;208:617-23.
40. Silbert LC, Quinn JF, Moore MM, et al. Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 2003;61:487-92.
41. Chou YY, Lepore N, Saharan P, et al. Ventricular maps in 804 ADNI subjects: correlations with CSF biomarkers and clinical decline. *Neurobiol Aging* 2010;31:1386-400.
42. Erten-Lyons D, Dodge HH, Woltjer R, et al. Neuropathologic basis of age-associated brain atrophy. *JAMA Neurol* 2013;70:616-22.
43. Lehmann M, Douiri A, Kim LG, et al. Atrophy patterns in Alzheimer's disease and semantic dementia: a comparison of FreeSurfer and manual volumetric measurements. *Neuroimage* 2010;49:2264-74.
44. Silva Júnior MLM, Diniz PRB, Oliveira DAd, Andrade-Valença LPAd, Santos ACd, Valença MM. Age-related cerebral ventricular volume changes in healthy elderly humans. *Revista Brasileira de Neurologia* 2017;53:41-6.
45. Cash DM, Frost C, Iheme LO, et al. Assessing atrophy measurement techniques in dementia: Results from the MIRIAD atrophy challenge. *Neuroimage* 2015;123:149-64.
46. Vrenken H, Vos EK, van der Flier WM, et al. Validation of the automated method VIENA: an accurate, precise, and robust measure of ventricular enlargement. *Human brain mapping* 2014;35:1101-10.
47. Ertekin T, Acer N, Koseoglu E, et al. Total intracranial and lateral ventricle volumes measurement in Alzheimer's disease: A methodological study. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2016;34:133-9.
48. Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain : a journal of neurology* 2008;131:2443-54.
49. Anandh KR, Sujatha CM, Ramakrishnan S. A Method to Differentiate Mild Cognitive Impairment and Alzheimer in MR Images using Eigen Value Descriptors. *Journal of medical systems* 2016;40:25.
50. Schott JM, Price SL, Frost C, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. Measuring atrophy in Alzheimer disease: a serial MRI study over 6 and 12 months. *Neurology* 2005;65:119-24.
51. Monninghoff C, Dlugaj M, Kraff O, et al. Are transversal MR images sufficient to distinguish persons with mild cognitive impairment from healthy controls? *Academic radiology* 2015;22:1172-80.
52. Schmitter D, Roche A, Marechal B, et al. An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage Clinical* 2015;7:7-17.

53. Kim Y-S, Lee K-M, Choi BH, Sohn E-H, Lee AY. Relation between the clock drawing test (CDT) and structural changes of brain in dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2009;48:218-21.
54. Ye BS, Lee Y, Kwak K, et al. Posterior Ventricular Enlargement to Differentiate Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2016;52:1237-43.
55. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample. *European Journal of Neurology* 2017;24:468-74.
56. Akdogan I, Kiroglu Y, Onur S, Karabulut N. The volume fraction of brain ventricles to total brain volume: a computed tomography stereological study. *Folia morphologica* 2010;69:193-200.
57. Chaarani B, Capel C, Zmudka J, et al. Estimation of the lateral ventricles volumes from a 2D image and its relationship with cerebrospinal fluid flow. *BioMed research international* 2013;2013:215989.
58. Tuokkola T, Koikkalainen J, Parkkola R, Karrasch M, Lotjonen J, Rinne JO. Visual rating method and tensor-based morphometry in the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative magnetic resonance imaging study. *Acta radiologica* 2016;57:348-55.
59. Ferrarini L, Palm WM, Olofsen H, et al. Ventricular shape biomarkers for Alzheimer's disease in clinical MR images. *Magnetic resonance in medicine* 2008;59:260-7.
60. Macdonald KE, Bartlett JW, Leung KK, Ourselin S, Barnes J, investigators A. The value of hippocampal and temporal horn volumes and rates of change in predicting future conversion to AD. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013;27:168-73.
61. Yang X, Tan MZ, Qiu A. CSF and brain structural imaging markers of the Alzheimer's pathological cascade. *PloS one* 2012;7:e47406.
62. Leung KK, Bartlett JW, Barnes J, et al. Cerebral atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: rates and acceleration. *Neurology* 2013;80:648-54.
63. Driscoll I, Davatzikos C, An Y, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 2009;72:1906-13.
64. Thompson PM, Hayashi KM, De Zubicaray GI, et al. Mapping hippocampal and ventricular change in Alzheimer disease. *NeuroImage* 2004;22:1754-66.
65. Gutman BA, Hua X, Rajagopalan P, et al. Maximizing power to track Alzheimer's disease and MCI progression by LDA-based weighting of longitudinal ventricular surface features. *NeuroImage* 2013;70:386-401.
66. Carmichael OT, Kuller LH, Lopez OL, et al. Cerebral Ventricular Changes Associated With Transitions Between Normal Cognitive Function, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Alzheimer disease and associated disorders* 2007;21:14-24.
67. Thong JY, Hilal S, Wang Y, et al. Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:1219-25.
68. Kooistra M, Geerlings MI, van der Graaf Y, et al. Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The Second Manifestations of ARterial disease--Magnetic Resonance (SMART-MR) study. *Neurobiol Aging* 2014;35:35-41.
69. Jack CR, Shiung MM, Gunter JL, et al. Comparison of Different MRI Brain Atrophy Rate Measures with Clinical Disease Progression in AD. *Neurology* 2004;62:591-600.
70. Fleisher AS, Sun S, Taylor C, et al. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70:191-9.
71. Ridha BH, Anderson VM, Barnes J, et al. Volumetric MRI and cognitive measures in Alzheimer disease : comparison of markers of progression. *Journal of neurology* 2008;255:567-74.
72. England HB, Gillis MM, Hampstead BM. RBANS memory indices are related to medial temporal lobe volumetrics in healthy older adults and those with mild cognitive impairment. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 2014;29:322-8.
73. Fjell AM, Amlie IK, Westlye LT, Walhovd KB. Mini-Mental State Examination Is Sensitive to Brain Atrophy in Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2009;28:252-8.
74. Whitwell JL, Jack CR, Jr., Pankratz VS, et al. Rates of brain atrophy over time in autopsy-proven frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *NeuroImage* 2008;39:1034-40.

75. Brown CHt, Sharrett AR, Coresh J, et al. Association of hospitalization with long-term cognitive and brain MRI changes in the ARIC cohort. *Neurology* 2015;84:1443-53.
76. Roussotte FF, Gutman BA, Hibar DP, et al. Carriers of a common variant in the dopamine transporter gene have greater dementia risk, cognitive decline, and faster ventricular expansion. *Alzheimers Dement* 2015;11:1153-62.
77. Roussotte FF, Gutman BA, Madsen SK, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with ventricular expansion rate and surface morphology in dementia and normal aging. *Neurobiology of aging* 2014;35:1309-17.
78. Vargas T, Ugalde C, Spuch C, et al. Abeta accumulation in choroid plexus is associated with mitochondrial-induced apoptosis. *Neurobiology of aging* 2010;31:1569-81.
79. Krzyzanowska A, Garcia-Consuegra I, Pascual C, Antequera D, Ferrer I, Carro E. Expression of regulatory proteins in choroid plexus changes in early stages of Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2015;74:359-69.
80. Daouk J, Bouzerar R, Chaarani B, Zmudka J, Meyer ME, Baledent O. Use of dynamic (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to investigate choroid plexus function in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2016;77:62-8.
81. Bergen AA, Kaing S, ten Brink JB, Netherlands Brain B, Gorgels TG, Janssen SF. Gene expression and functional annotation of human choroid plexus epithelium failure in Alzheimer's disease. *BMC genomics* 2015;16:956.
82. Mesquita SD, Ferreira AC, Gao F, et al. The choroid plexus transcriptome reveals changes in type I and II interferon responses in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain, behavior, and immunity* 2015;49:280-92.
83. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* 2010;330:1774.
84. de Leon MJ, Li Y, Okamura N, et al. Cerebrospinal Fluid Clearance in Alzheimer Disease Measured with Dynamic PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2017;58:1471-6.
85. Silverberg GD, Messier AA, Miller MC, et al. Amyloid Efflux Transporter Expression at the Blood-Brain Barrier Declines in Normal Aging. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2010;69:1034-43.
86. Deane R, Bell RD, Sagare A, Zlokovic BV. Clearance of amyloid-beta peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. *CNS & neurological disorders drug targets* 2009;8:16-30.
87. Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE, et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica* 2006;112:405-15.
88. Alvira-Botero X, Carro EM. Clearance of amyloid-beta peptide across the choroid plexus in Alzheimer's disease. *Current aging science* 2010;3:219-29.
89. Roussotte FF, Gutman BA, Madsen SK, Colby JB, Thompson PM, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Combined effects of Alzheimer risk variants in the CLU and ApoE genes on ventricular expansion patterns in the elderly. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2014;34:6537-45.
90. Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimers Dement* 2017;3:367-84.
91. Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nature reviews Neurology* 2013;9:106-18.
92. van Waalwijk van Doorn LJ, Gispert JD, Kuiperij HB, et al. Improved Cerebrospinal Fluid-Based Discrimination between Alzheimer's Disease Patients and Controls after Correction for Ventricular Volumes. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2017;56:543-55.
93. Gutman BA, Wang Y, Yanovsky I, et al. Empowering imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2015;36 Suppl 1:S69-80.
94. Ott BR, Cohen RA, Gongvatana A, et al. Brain ventricular volume and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2010;20:647-57.
95. Mak E, Su L, Williams GB, et al. Longitudinal whole-brain atrophy and ventricular enlargement in nondemented Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2017;55:78-90.

96. Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, et al. Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011;26:297-301.
97. Camicioli R, Sabino J, Gee M, et al. Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011;26:1443-50.
98. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, et al. Hippocampal, Caudate, and Ventricular Changes in Parkinson's Disease with and Without Dementia. 2010;25:687-8.
99. Lo JC, Loh KK, Zheng H, Sim SK, Chee MW. Sleep duration and age-related changes in brain structure and cognitive performance. *Sleep* 2014;37:1171-8.
100. Fan Z, Styner M, Muenzer J, Poe M, Escolar M. Correlation of automated volumetric analysis of brain MR imaging with cognitive impairment in a natural history study of mucopolysaccharidosis II. *Am J Neuroradiol* 2010;31:1319-23.
101. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 2014;82:1449-54.
102. Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease-related changes in diseases characterized by elevation of intracranial or intraocular pressure. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:101-9.
103. Czosnyka M, Czosnyka Z, Schmidt EA, Momjian S. Cerebrospinal fluid production. *Journal of neurosurgery* 2003;99:206-7; author reply 7.
104. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *The Lancet Neurology* 2003;2:506-11.
105. Azab WA, Mijalcic RM, Nakhi SB, Mohammad MH. Ventricular volume and neurocognitive outcome after endoscopic third ventriculostomy: is shunting a better option? A review. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2016;32:775-80.
106. Picascia M, Minafra B, Zangaglia R, et al. Spectrum of cognitive disorders in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Functional Neurology* 2016;31:143-7.
107. Silverberg G, Mayo M, Saul T, Fellmann J, McGuire D. Elevated cerebrospinal fluid pressure in patients with Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Research* 2006;3:7-.
108. Feng L, Isaac V, Sim S, Ng T-P, Krishnan KRR, Chee MWL. Associations Between Elevated Homocysteine, Cognitive Impairment, and Reduced White Matter Volume in Healthy Old Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2013;21:164-72.
109. Jochemsen HM, Kloppenborg RP, de Groot LC, et al. Homocysteine, progression of ventricular enlargement, and cognitive decline: the Second Manifestations of ARterial disease-Magnetic Resonance study. *Alzheimers Dement* 2013;9:302-9.
110. Gallucci M, Zanardo A, Bendini M, Di Paola F, Boldrini P, Grossi E. Serum folate, homocysteine, brain atrophy, and auto-CM system: The Treviso Dementia (TREDEM) study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2014;38:581-7.
111. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA neurology* 2016;73:721-32.
112. Deci S, Lemieux SK, Smith-Bell CA, Sparks DL, Schreurs BG. Cholesterol increases ventricular volume in a rabbit model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2012;29:283-92.
113. Schreurs BG, Smith-Bell CA, Lemieux SK. Dietary cholesterol increases ventricular volume and narrows cerebrovascular diameter in a rabbit model of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2013;254:61-9.
114. Aribisala BS, Gow AJ, Bastin ME, et al. Associations between Level and Change in Physical Function and Brain Volumes. *PloS one* 2013;8:e80386.
115. Erickson KI, Gildengers AG, Butters MA. Physical activity and brain plasticity in late adulthood. *Dialogues in clinical neuroscience* 2013;15:99-108.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal, utilizando imagens de ressonância magnética do encéfalo de 164 voluntários, com idade variando de 18 a 82 anos. As variáveis independentes são o volume dos compartimentos ventriculares e o volume intracraniano (VIC); as variáveis dependentes são sexo, idade e diagnóstico (adulto saudável, idoso saudável [IS], CCL e DA). Na análise, por conveniência, dividimos o grupo de adultos em adultos jovens (AJ, 18 a 29 anos) e adultos (A, 30 a 59 anos).

Todas as variáveis dependentes estavam cegas para o examinador durante o processo de segmentação.

As imagens utilizadas aqui são parte do banco de dados da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, *campus* Ribeirão Preto. Foram adquiridas entre 1998 e 2008, no contexto de pesquisa clínica (adultos e idosos saudáveis) ou a critério clínico, como parte da investigação de queixas cognitivas.

3.1 Voluntários

O grupo de indivíduos saudáveis foi formado por pessoas que se voluntariaram a participar do estudo, e foram avaliados por um médico clínico que os julgou como saudáveis. O grupo de idosos foi avaliado e categorizado (em IS, CCL ou DA) por equipe multidisciplinar composta por médico geriatra, neurologista e neuropsicólogo do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

A avaliação médica considerou entrevista e exame clínico, rastreio laboratorial para demências (VDRL, vitamina B12, função tireoidiana), e a utilização das seguintes escalas: *Clinical Dementia Rating* (CDR), mini exame do estado mental (MEEM), *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI), escala de independência para as atividades de vida diária de Katz e teste de desenho do relógio. Idosos saudáveis foram aqueles com exame clínico-laboratorial e escalas considerados como normais.

Foram categorizados como DA indivíduos com demência (comprometimento de mais de um domínio cognitivo-comportamental, causando interferência nas atividades de vida diária e levando o sujeito a um nível de desempenho inferior ao que tinha, não justificado por outras condições clínicas), que preenchiam critérios para DA provável (início insidioso, piora cognitiva progressiva, apresentação amnésica ou não, exclusão de outras condições neuropsiquiátricas e clínicas que pudessem justificar o quadro).

Foram classificados como CCL, indivíduos com queixas (ou queixa do acompanhante) referentes a um ou mais domínios cognitivos, mas com independência para as atividades de vida diária e sem preencher critérios para demências e com exclusão de outras condições clínicas que justificassem o quadro.

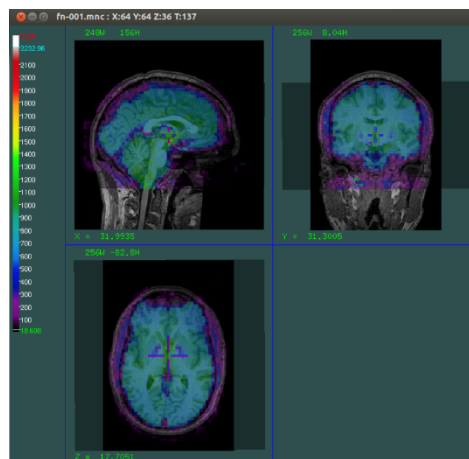
3.2 Aquisição das imagens

As imagens foram adquiridas em um equipamento de RM com campo de 1,5 Tesla (Magnetom Vision; Siemens, Alemanha), com protocolo de aquisição de uma sequência volumétrica ponderada em T1, adquirida no plano sagital e com *voxel* isotrópico de 1mm (MPRAGE 3D; tempo de repetição de 9,7ms; tempo de *echo* de 4ms; com média de 160 *slices* por voluntário).

3.3 Segmentação dos ventrículos cerebrais

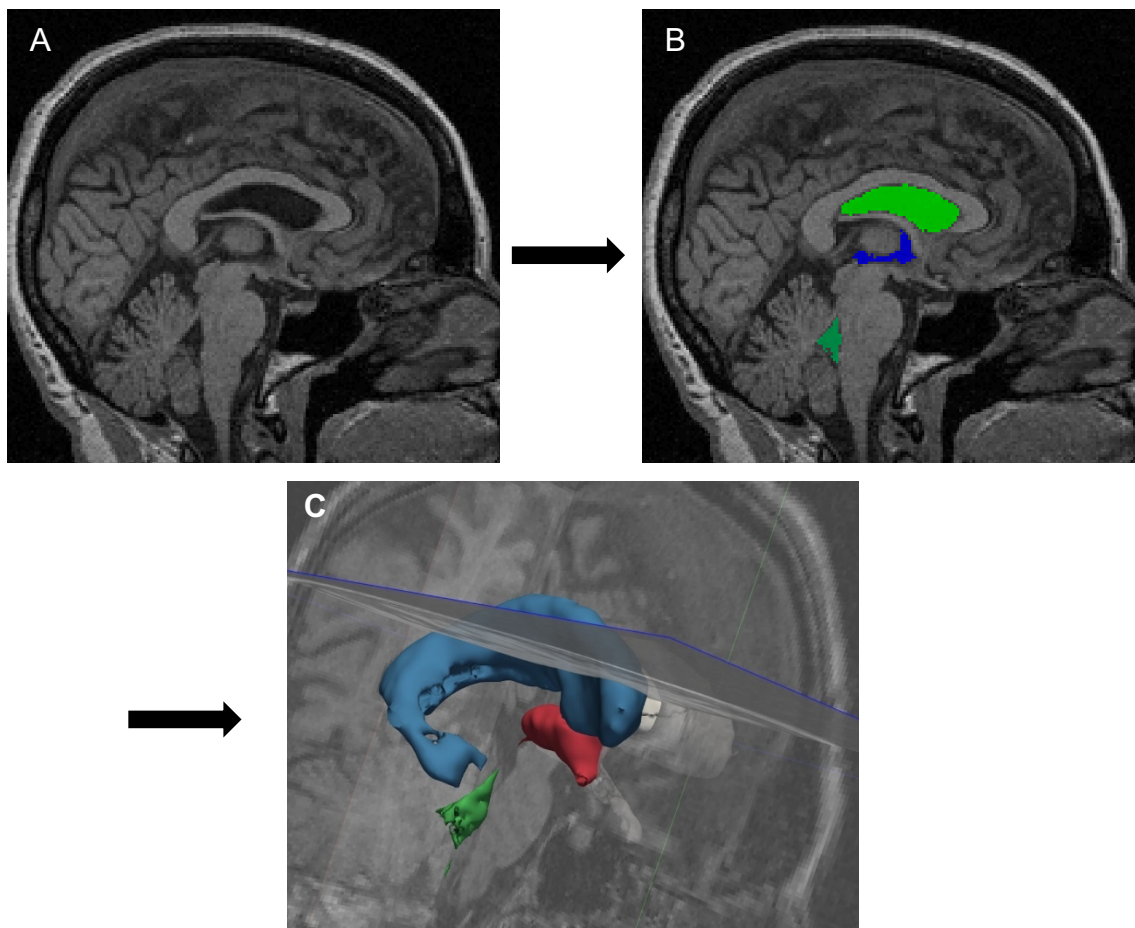
As aferições foram realizadas utilizando o software Display[®] (Figura 4), desenvolvido pela McGill University (Montreal, Canadá), utilizado em diversos centros de pesquisa para segmentação de imagens médicas. Ele é um *software* grátis, no qual as imagens e cada um dos seus *voxel*s podem ser observados simultaneamente em três planos anatômicos (axial, coronal e sagital) e as regiões de interesse (ROIs, do inglês *regions of interest*) podem ser “selecionadas” manualmente, *voxel* a *voxel* – processo este que é a segmentação (Figura 5).

Figura 4 – Interface do software Display



Observação da imagem nos três planos anatômicos simultaneamente, conferindo a precisão dos voxels selecionados. Fonte: própria.

Figura 5 – Processo de segmentação manual e reconstrução tridimensional



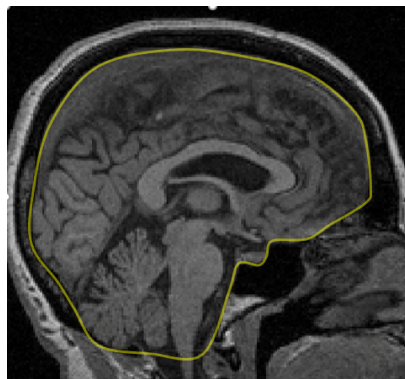
A = corte parassagital de RM ponderada em T1 “bruta”, sem manipulação; **B** = Segmentação dos VVCC, cores diferentes correspondem a compartimentos ventriculares diferentes; **C** = reconstrução tridimensional parênquima-máscara a partir de uma máscara gerada em pelo processo de B. Este passo pode adicionar segurança a checagem em três planos dos voxels segmentados. O indivíduo de C não é o mesmo de A e B. Fonte: própria.

Depois de delimitadas as ROIs, os volumes ventriculares são automaticamente calculados pelo *software*, pelo número de *voxels* demarcados (cada *voxel* tem volume conhecido de 1mm^3). Segmentamos em separado cada um dos quatro compartimentos ventriculares. Após a segmentação das ROIs o *software* pode gerar uma máscara para ser analisada morfologicamente (Figura 5C), o que pode melhorar a precisão da segmentação.

Também calculamos o volume intracraniano (VIC, espaço que contém o encéfalo e LCR, profundo a tábua óssea interna e acima do forame magno, Figura 6) de cada indivíduo para corrigir as medidas ventriculares. Assim, os dados serão expressos em volume absoluto (em ml) e como porcentagem do VIC, o que chamaremos de volume relativo (VRel) de fórmula:

$$\text{VRel} = (\text{volume da ROI}) \times 100 / \text{VIC}.$$

Figura 6 – Limites do volume intracraniano



A linha amarela delimita o VIC. Este dado é o denominador usado no cálculo dos volumes relativos que utilizaremos. Serve para normalizar os indivíduos, ao corrigir o volume das estruturas segmentadas pelo conteúdo intracraniano. Fonte: própria.

3.3.1 Limites anatômicos

Os VVCC foram identificados e segmentados segundo os limites anatômicos descritos na seção 2.1.1. (Rhoton, 2002; Mortazavi, Adeeb, *et al.*, 2014). Não foram considerados como ROI *voxels* de volume parcial, incluindo os periventriculares, nem o plexo coroide. Algumas estruturas, especialmente o 3V, que é circundado por

cisternas e tem paredes de tecidos mais delgados, geram muitos *voxels* de volume parcial (valores de *voxel* maiores que o do LCR, mas menores que o do tecido cerebral) com o campo magnético utilizado aqui, e tendem a ter seu volume subestimado. Devido a imprecisão anatômica que tenderia a ocorrer ao incluir esses *voxels*, optamos por não inclui-los como ROI.

Os limites das transições entre as estruturas ventriculares adjacentes adotados neste estudo foram: a) os forames de Monro foram considerados como estruturas dos ventrículos laterais; b) o limite inferior do 3V e superior do 4V foi a junção mesencéfalo-pontina (nível da emergência do III nervo craniano), de modo que o aqueduto cerebral foi estrutura predominantemente pertencente ao 3V; c) o limite inferior do 4V foi um plano imaginário traçado do óbex às tonsilas cerebelares.

3.3.2 Confiabilidade

Os processos de segmentação manual são dependentes do operador e necessitam de uma curva de aprendizado. Para limitar os efeitos desse processo, os dados obtidos dos primeiros 20 voluntários foram excluídos (período de aquisição de um parâmetro uniforme pelo operador) e depois as imagens desses indivíduos foram reanalisadas; estes últimos valores foram os incluídos na análise. Com a finalidade de gerar os dados aqui descritos, cada imagem foi analisada em apenas um momento.

Após o fim do período de aquisição de dados, randomizamos 10% da amostra (16 imagens) para ressegmentação, com o intuito de determinarmos a reprodutibilidade intraexaminador.

Durante a aquisição de todos os dados, as variáveis dependentes estavam cegas para o operador.

3.4 Critérios de inclusão

Imagem contida no banco de dados e disponibilidade de dados demográficos (sexo e idade) e clínicos (diagnóstico quando da aquisição da imagem) para alocar o indivíduo no grupo apropriado aos fins deste estudo.

As imagens que utilizamos aqui também foram objeto de estudo por outros pesquisadores, em projetos envolvendo indivíduos saudáveis e com comprometimento cognitivo. Foram avaliadas por neurorradiologistas experientes e julgadas como adequadas para esses estudos.

3.5 Análise estatística dos dados

A análise dos dados foi realizada com o *software* GraphPad Prism, versão 6.0 para Windows. Utilizamos em nossa descrição média $\pm$ desvio-padrão e porcentagens. Foram utilizados testes de regressão linear, correlação (r de Pearson ou Spearman), comparação de grupos (Mann-Whitney ou t de Student) e comparação múltiplos grupos (ANOVA ou Kruskal-Wallis), comparação de dados pareados (teste t pareado ou Wilcoxon), conforme aplicabilidade perante análise de normalidade realizada pelo teste de D'Agostino-Pearson e natureza do dado.

A análise dos testes diagnósticos (sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos), bem como *odds ratio* (OR), usou como padrão de referência o diagnóstico clínico de DA provável em nossa amostra, sem comprovação patológica.

3.6 Aspectos éticos

Este projeto conta com aprovação dos Comitês de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (nº 9815/2006, Anexo A) e do Centro de Ciência da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE 02259212.4.0000.5208).

4 RESULTADOS

Por questões didáticas, vamos dividir a apresentação dos dados em duas partes. Primeiramente os dados dos indivíduos saudáveis – adultos e idosos –, e em seguida os dados dos idosos: IS, CCL e DA. A finalidade é gerar um panorama de como o volume dos compartimentos ventriculares evolui ao longo da vida saudável para, posteriormente, mostrar o comportamento no comprometimento cognitivo.

A Tabela 1 mostra a caracterização da nossa amostra.

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Grupo	n	Mulheres (n, %)	Idade
Adulto jovem	74	38, 51	24,6±3,1
Adulto	43	23, 53	39,0±8,2
Idoso saudável	22	16, 73	71,0±7,5
CCL	11	6, 55	70,3±9,6
DA	14	7, 50	74,6±6,8
Total	164	90, 55	41,9±19,2

O grupo Adulto jovem tem de 18 a 29 anos; Adultos têm de 30 a 59 anos. O grupo de idosos tem de 60 a 82 anos, sem diferença estatística de idade e proporção de sexos entre os três grupos (IS, CCL e DA, $p = 0,10$).

4.1 Confiabilidade

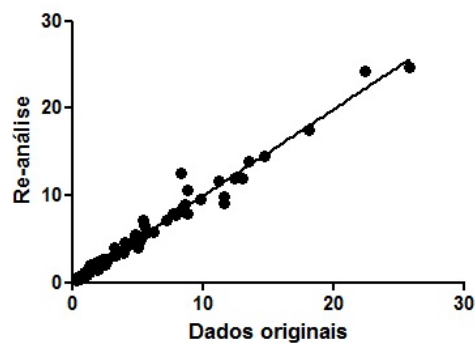
Após o fim da aquisição de dados para o estudo, randomizamos 10% da amostra (16 imagens) para nova segmentação (cega em relação a primeira). Obtivemos correlação r de 0,986 (IC95% = 0,955-0,995, Spearman).

4.2 VIC

O VIC dos homens foi maior que o das mulheres (1.473±148 vs. 1.314±116 ml, $p < 0,0001$, Mann-Whitney, Figura 8A) e, no grupo de homens diminuiu com a idade ($r =$

-0,322, $p = 0,011$, Spearman), mas não no de mulheres ($r = -0,086$, $p = 0,456$, Spearman). Uma vez que não utilizamos um fator externo (altura, peso, índice de massa corpórea) para avaliar esse efeito, esse dado deve ser interpretado com cautela.

Figura 7 – Confiabilidade do método



Todos e cada um dos compartimentos ventriculares constam nessa análise (em ml). Fonte: própria

4.3 Volumetria dos ventrículos cerebrais de adultos e idosos saudáveis

Nos VVLL e 3V observamos um padrão entre os grupos. Entre AJ e A os volumes (absolutos e relativos) se mantêm similares, mas há diferença significativa quando cada um deles é comparado aos mesmos volumes (absolutos e relativos) obtidos no grupo IS – *i.e.*, AJ não é diferente de A, mas ambos são significativamente menores que IS. Porém, o 4V tem um comportamento diferente.

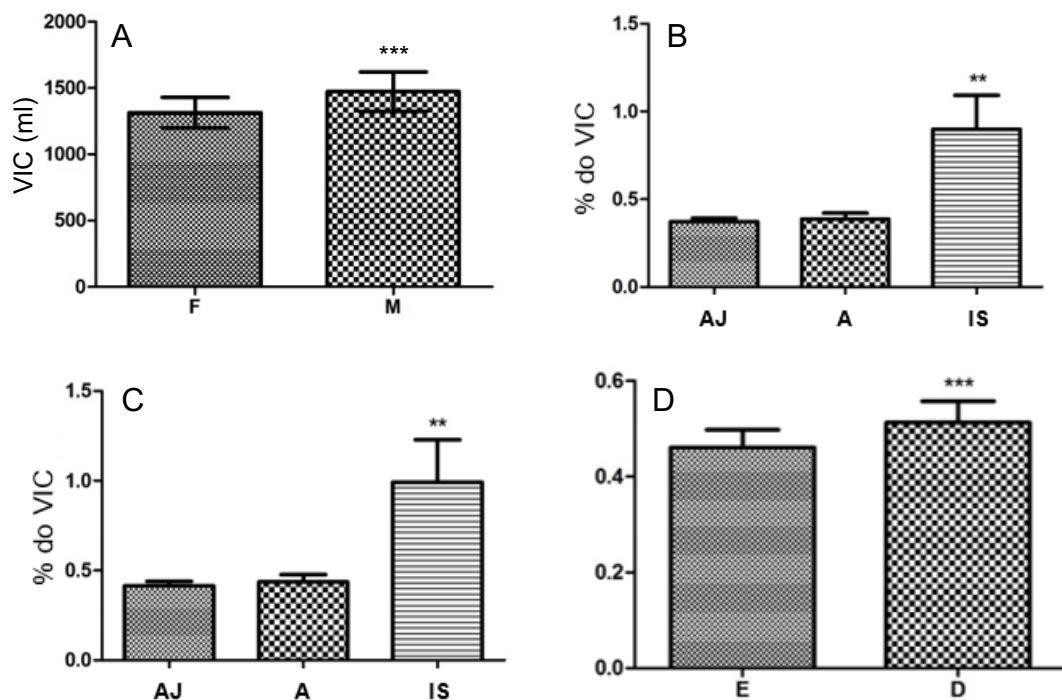
4.3.1 VLE

O volume absoluto do VLE foi de $5,3 \pm 2,8$ no grupo AJ, $5,4 \pm 3,2$ no A, e $11,4 \pm 8,4$ ml no IS ($p < 0,0001$, Kruskal-Wallis). Os VRel são equivalentes termos de significância estatística aos volumes absolutos e mostrados na Figura 8B e Tabela 2.

4.3.2 VLD

Observamos assimetria significativa entre os VVLL, de modo que o VLD é o compartimento mais volumoso da nossa amostra (Figura 8D). E seguiu o mesmo padrão supradescrito, *i.e.*, estabilidade entre AJ e A ($5,9 \pm 3,5$ e $6,1 \pm 4,0$ ml, respectivamente), e aumento significativo, tanto no VRel (Figura 8C) quanto no absoluto, no grupo IS ($12,6 \pm 9,2$ ml, $p < 0,01$, Kruskal-Wallis).

Figura 8 – VIC, VLE e VLD em indivíduos saudáveis



A = VIC em mulheres (F) e homens (M). *** = $p < 0,001$, vide seção 4.2. **B** = VRel do VLE por grupos de idade. **C** = VRel do VLD por grupos de idade. Mais dados sobre A e B na Tabela 2. **D** = Comparação entre os ventrículos laterais esquerdo (E) e direito (D). O VLE foi significativamente menor que o VLD (***) = $p = 0,0002$, teste pareado de Wilcoxon). Fonte: própria.

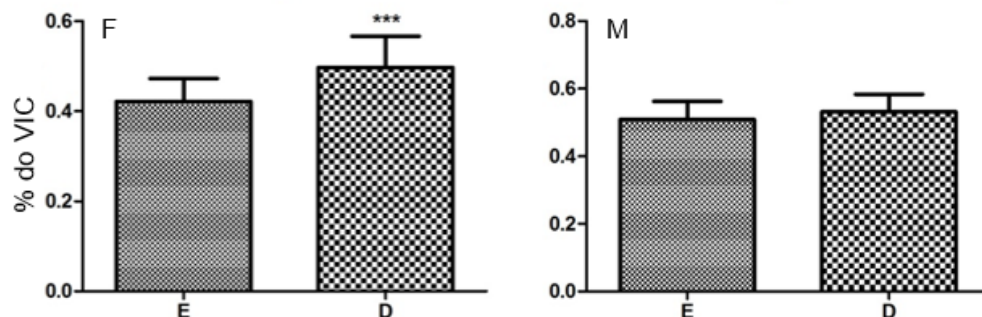
Quando comparamos os VVLL por sexo, observamos que os dos homens são maiores que o das mulheres, mesmo quando analisado o VRel ($p = 0,03$, Mann-Whitney). E encontramos que a assimetria $VLD > VLE$ sofre importante influência do sexo. Entre os homens, os VVLL são mais simétricos, enquanto nas mulheres o VLD é significativamente maior que o esquerdo (Figura 9).

Tabela 2 – VRel das ROIs (em porcentagem do VIC) em adultos e idosos saudáveis

Variável	Ventrículo lateral		3V	4V	VIVT
	Esquerdo	Direito			
AJ	0,37±0,18	0,41±0,22	0,042±0,02	0,10±0,03	0,92±0,40
A	0,39±0,22	0,43±0,27	0,043±0,02	0,09±0,03	0,95±0,51
IS	0,89±0,61	0,97±0,73	0,095±0,07	0,10±0,03	2,10±1,44
<i>p</i>	0,0036*	0,0018*	< 0,0001*	> 0,05**	0,0013*
Relação IS/AJ	2,41	2,37	2,26	1,00	2,28

3V e 4V = terceiro e quarto ventrículos, respectivamente; VIVT = volume intraventricular total; AJ = adulto jovem, A = adulto, IS = idoso saudável; * = Kruskal-Wallis, ** = Anova

Figura 9 – Comparação do volume dos VVLL entre os sexos



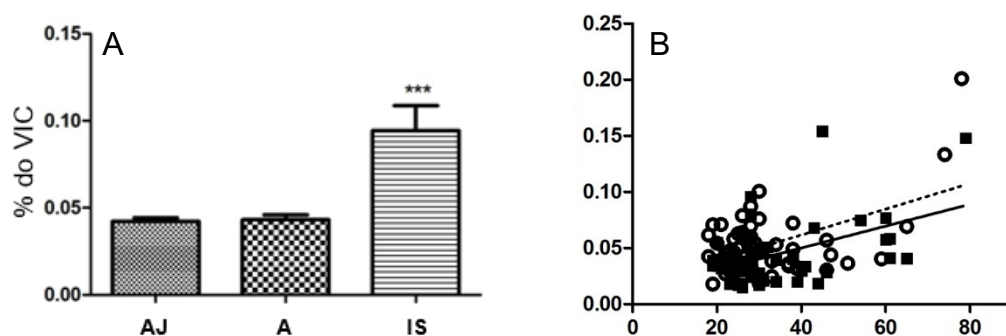
O VLD é maior em relação ao VLE nas mulheres (***) = $p < 0,0001$, teste pareado de Wilcoxon), mas não nos homens ($p = 0,2388$, teste pareado de Wilcoxon); porém os ventrículos (mesmo usando o VRel) masculinos são maiores (escalas gráficas diferentes, $p = 0,03$, Mann-Whitney). F = feminino, M = masculino, E = esquerdo e D = direito. Fonte: própria.

4.3.3 3V

O volume absoluto do 3V foi idêntico em AJ e A ($0,6 \pm 0,2$ e $0,6 \pm 0,3$ ml, respectivamente), todavia o dobro no grupo IS ($1,2 \pm 0,7$ ml, $p = 0,0005$, Kruskal-Wallis). Devido ao pequeno tamanho deste compartimento, descrevemos o VRel em três casas decimais (Figura 10A).

O 3V foi o compartimento que melhor se correlacionou com a idade em nossa amostra ($r = 0,45$, $p < 0,0001$, Spearman, $r^2 = 0,34$), com pequenas diferenças entre os sexos ($slope$ F [inclinação da reta] = 29 nas mulheres, e = 34 nos homens, sem diferença estatística). A Figura 10B representa graficamente esse achado.

Figura 10 – Análise volumétrica do 3V



A = VRel do 3V por grupos de idade (***) = $p < 0,001$). Para detalhes numéricos, vide Tabela 2. **B** = Regressão linear do VRel do 3V vs. Idade (em anos, na abscissa), linha tracejada = homens, linha contínua = mulheres. Observe a posição superior e maior inclinação da reta dos homens. Fonte: própria.

4.3.4 4V

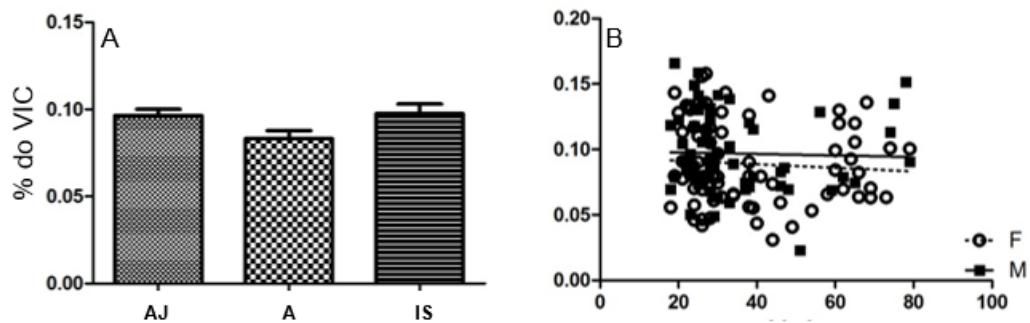
O 4V não teve diferenças quanto ao VRel nem ao absoluto na análise dos grupos etários (Figura 11A), nem na regressão linear volume vs. idade. O volume permaneceu relativamente constante ao longo dos três grupos ($1,4 \pm 0,50$, $1,2 \pm 0,45$ e $1,3 \pm 0,4$ ml, respectivamente em AJ, A e IS, $p > 0,05$, Anova). Quando considerado o efeito do sexo, a insignificância estatística se manteve presente sobre todas as análises (Figura 11B).

4.3.5 VIVT

O VIVT é a soma do volume de todos os compartimentos ventriculares (Figura 12E). O volume absoluto médio por grupo foi de $13,2 \pm 6,2$, $13,2 \pm 7,4$, e $26,5 \pm 17,4$ ml, nos grupos AJ, A e IS, respectivamente ($p = 0,0027$, Kruskal-Wallis). Os VRel foram de

0,92±0,40 no grupo AJ, de 0,95±0,51 e 2,10±1,44%, nos grupos AJ, A e IS, respectivamente ($p = 0,0013$, Kruskal-Wallis, com diferença significativa apenas entre os pares AJ-I e A-IS, Figura 12A).

Figura 11 – Análise volumétrica do 4V



A = comparação do VRel entre grupos etários (sem diferença estatística, cerca de 0,09±0,03% nos 3 grupos). **B** = Regressão linear do VRel do 4V, por sexo (F = mulheres, M = homens). Na abscissa, idade em anos. Fonte: própria.

A Figura 12B representa graficamente achado supracitado e mostra correlação entre VRel do VIVT e idade ($r = 0,20$, $p = 0,03$, $r^2 = 0,19$).

Fizemos análise do VIVT individualizando cada grupo etário por sexo e observamos que os volumes ventriculares dos homens são ligeiramente maiores, mas sem implicar em significância estatística em nenhum dos grupos ($p > 0,05$).

4.4 Volumetria dos ventrículos cerebrais dos grupos IS, CCL e DA

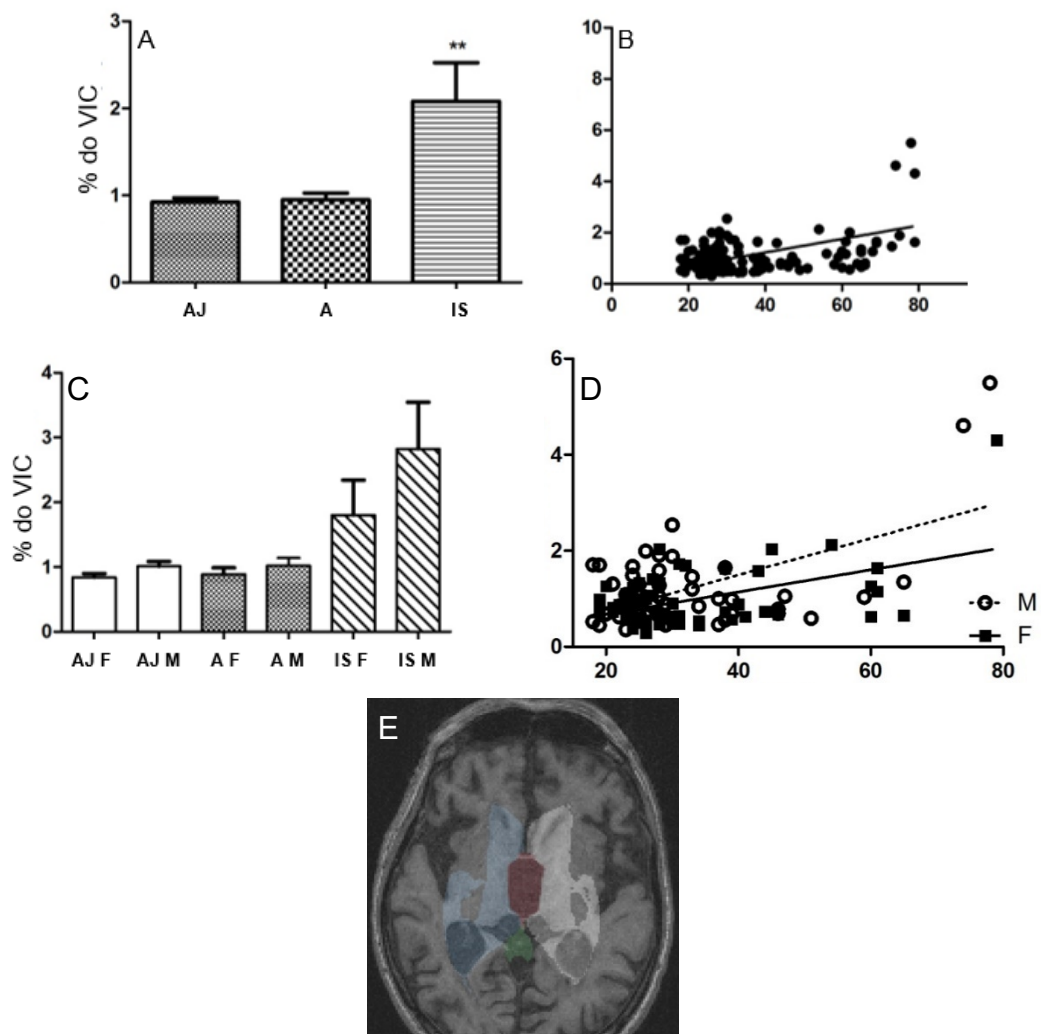
Estudamos aqui as mesmas estruturas ventriculares descritas previamente, mas em grupos distintos clinicamente pelo aspecto cognitivo (idade e proporção de sexo similares), classificados como IS, CCL e DA. Devido ao menor número de indivíduos nesses grupos, não pudemos fazer subanálises por sexos.

Aqui também observamos um padrão na análise volumétrica dos VVLL e 3V. Notamos um aumento progressivo do volume ventricular, sendo o menor em IS, médio em CCL e o maior em DA, com diferença significativa apenas entre IS e DA. A Tabela 3 sumariza esses dados.

4.4.1 VVLL

O VLE teve volume absoluto de $11,4 \pm 8,4$, $17,1 \pm 9,7$ e $21,4 \pm 9,2$ ml nos grupos IS, CCL e DA, respectivamente ($p = 0,0107$, Anova, com diferença significativa entre o par IS-DA). A Figura 13A mostra achado idêntico sobre o VRel do VLE. Em média, o VRel do VLE do grupo DA foi 54% maior que o do grupo IS.

Figura 12 – Análise volumétrica e anatômica do VIVT por idade e sexo



A = comparação do VRel do VIVT entre grupos etários (** = $p < 0,01$), vide texto. **B** = correlação e regressão linear do VRel do VIVT. Na abscissa, idade em anos. **C** = VRel do VIVT por grupos etários e sexo. F = mulheres, M = homens, AJ = adulto jovem, A = adulto, IS = idoso saudável. ($p = 0,21$, Mann-Whitney em AJ e A, $p = 0,09$ em IS). **D** = VIVT, por sexos, M: $r^2 = 0,31$, $p < 0,0001$, slope 23; F: $r^2 = 0,24$, $p < 0,0001$, slope 18. Note que a reta do grupo M se inicia em ponto mais alto e tem maior angulação que a do grupo F. **E** = estrutura anatômica do VIVT por transparência, a partir de corte axial. Notar a participação dos quatro ventrículos na imagem.

Tabela 3 – VRel das ROIs (em porcentagem do VIC) em idosos com e sem comprometimento cognitivo

Variável	Ventrículo lateral		3V	4V	VIVT
	Esquerdo	Direito			
IS	0,89±0,61	0,97±0,73	0,095±0,07	0,10±0,03	2,10±1,44
CCL	1,24±0,77	1,28±0,82	0,121±0,09	0,85±0,03	2,74±1,8
DA	1,37±0,73	1,59±0,79	0,163±0,12	0,85±0,03	3,21±2,0
<i>p</i>	0,0130	0,0035	0,0012	0,9351	< 0,0001
DA/AJ	3,70	3,88	3,88	0,85	3,49
DA/IS	1,54	1,64	1,72	0,85	1,53
DA/CCL	1,10	1,24	1,35	1,00	1,17

3V e 4V = terceiro e quarto ventrículos, respectivamente; VIVT = volume intraventricular total; AJ = adulto jovem, IS = idoso saudável, CCL = comprometimento cognitivo leve, DA = doença de Alzheimer; *p* = Anova. Detalhes de AJ em Tabela 2 e na seção 4.3.

O volume absoluto do VLD foi de 12,6±9,2, 17,7±9,2 e 26,2±13,2 ml nos grupos IS, CCL e DA, respectivamente (*p* = 0,0027, Anova, com diferença significativa entre o par IS-DA). A Figura 13B mostra achados equivalentes sobre o VRel do VLD. Em média, o VRel do VLD do grupo DA foi 64% maior que o do grupo IS.

De forma similar ao observado nos adultos, o VLD também foi maior que o VLE, entretanto essa assimetria foi estatisticamente significativa apenas no grupo DA (Figura 13C).

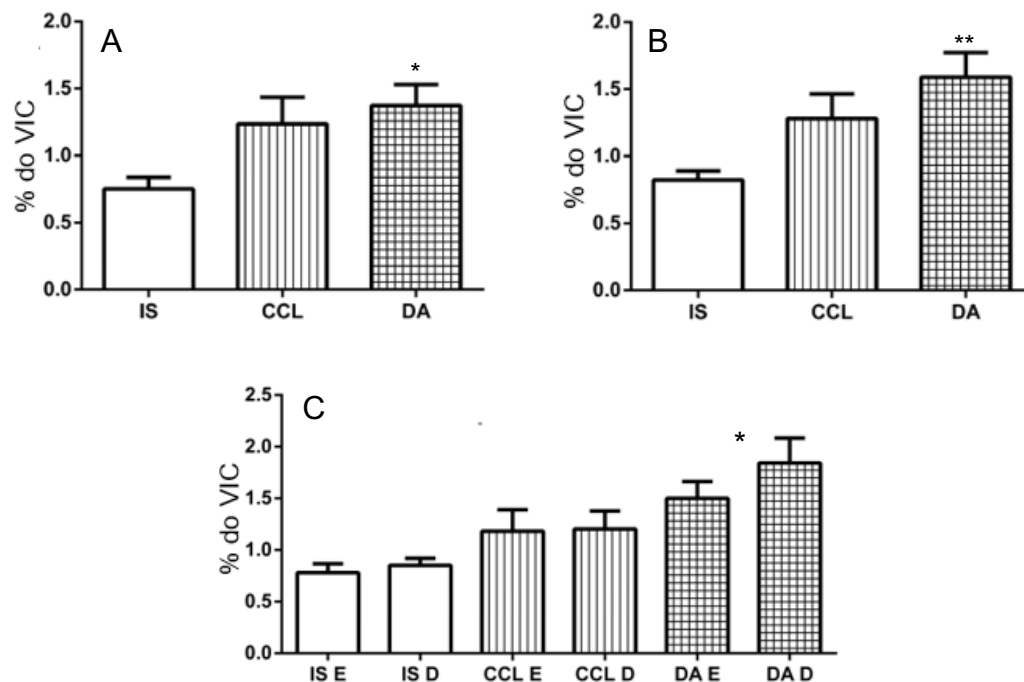
Entretanto, devido ao pequeno *n* desses grupos em nossa amostra, não pudemos realizar análises considerando os sexos isoladamente. Todavia, a proporção dos gêneros não teve diferença significativa em os grupos.

4.4.2 3V

Observamos que o volume absoluto médio do 3V variou de 1,2±0,7 no grupo IS a 2,6±0,9 ml no DA (aumento de 117%, com diferença estatística, *p* = 0,0001, subanálise do Anova). No grupo CCL o volume foi de 1,6±0,6 ml, sem diferença

estatística entre os outros dois grupos. A Figura 14A mostra esses achados em VRel.

Figura 13 – Análise volumétrica dos VVLL no grupo de idosos



A = VRel do VLE entre idosos saudáveis (IS), comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer (DA). * = $p = 0,0130$, Anova (diferença entre o par IS-DA). **B** = VRel do VLD entre IS, CCL e DA. ** = $p = 0,0035$, Anova (diferença apenas entre IS-DA). Para mais dados volumétricos vide Tabela 3. **C** = VRel dos VVLL esquerdo (E) e direito (D) nos grupos. O VLD foi maior em todos os grupos, mas de forma significativa apenas no grupo DA (* = $p = 0,02$, teste t pareado).

4.4.3 4V

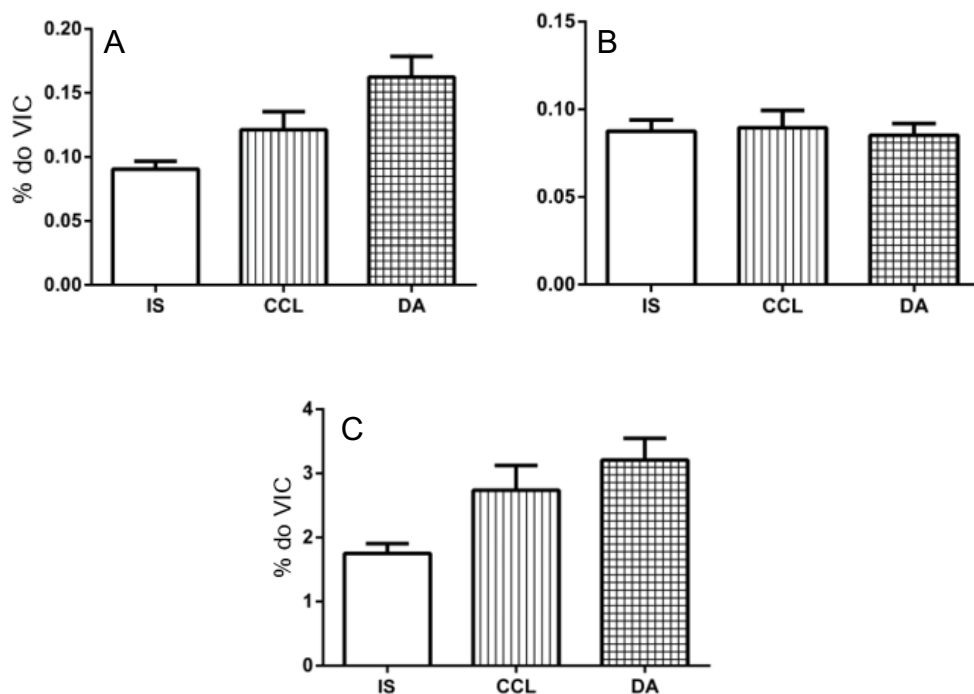
Tal qual observamos no grupo de indivíduos saudáveis, o 4V não mostrou mudança significativa do seu volume entre os diferentes grupos (CCL = $1,3 \pm 0,30$ e DA = $1,2 \pm 0,34$ ml, $p > 0,05$). O VRel foi de aproximadamente $0,85 \pm 0,03\%$ do VIC em todos os grupos (Figura 14B).

4.4.4 VIVT

No IS o volume do VIVT é de $26,5 \pm 17,4$ ml, enquanto $37,7 \pm 19,3$ ml cabem nos ventrículos do CCL e $51,4 \pm 22,5$ ml no do grupo DA ($p = 0,0035$, subanálise do Anova). A Figura 14C mostra esses dados em VRel.

A Tabela 4 resume os volumes absolutos de cada compartimento ventricular e traz relações desses volumes entre si.

Figura 14 – Análise volumétrica do 3V, 4V e VIVT no grupo de idosos



A = VRel do 3V. **B** = VRel do 4V. Não houve diferença de volume entre os grupos ($p > 0,05$, Anova).

C = VRel do VIVT. Vide Tabela 3.

4.4.5 Análises diagnósticas

Com finalidade de aplicar os achados desse estudo à prática clínica, desenvolvemos critérios de diagnóstico volumétrico para alguns parâmetros estudados. Os pontos de corte estabelecidos foram maiores que $z+2$ dos valores observados no grupo IS.

Utilizando os VRel, após análise de várias combinações dos compartimentos ventriculares, identificamos três principais parâmetros (3V, VIVT e DiTe – este é composto pela soma dos volumes do VLD e 3V) que foram capazes de distinguir casos de doença de Alzheimer em nossa amostra (Tabela 5). Nos três parâmetros descritos, nenhum caso IS foi classificado como positivo, de modo que as perdas de sensibilidade e especificidade são devidas, sobretudo, aos indivíduos com CCL.

Tabela 4 – Volume absoluto das ROIs em todos os grupos estudados e relação com os volumes encontrados nos indivíduos com DA

Variável	Ventrículo lateral		3V	4V	VIVT
	Esquerdo	Direito			
AJ	5,3±2,8	5,9±3,5	0,6±0,2	1,4±0,50	13,2±6,2
A	5,4±3,2	6,1±4,0	0,6±0,3	1,2±0,45	13,2±7,4
IS	11,4±8,4	12,6±9,2	1,2±0,7	1,3±0,40	26,5±17,4
<i>p</i> *	< 0,0001	0,0001	0,0005	> 0,05	0,0027
CCL	17,1±9,7	17,7±9,2	1,6±0,6	1,3±0,30	37,7±19,3
DA	21,4±9,2	26,2±13,2	2,6±0,9	1,2±0,34	51,4±22,5
<i>p</i> **	0,0107	0,0027	0,0001	0,8915	0,0035
Relação IS/AJ	2,15	2,14	2,00	0,93	2,01
Relação DA/AJ	4,04	4,44	4,33	0,86	3,89
Relação DA/IS	1,88	2,08	2,17	0,92	1,94
Relação DA/CCL	1,25	1,48	1,63	0,92	1,36

3V e 4V = terceiro e quarto ventrículos, respectivamente; VIVT = volume intraventricular total; A = adulto, J = jovem, IS = idoso saudável; CCL = comprometimento cognitivo leve; DA = doença de Alzheimer. *Compara os indivíduos saudáveis (AJ, A e IS), Kruskal-Wallis. **Compara os idosos (IS, CCL e DA), Anova.

Observamos que o critério com maior OR para encontrar idosos com DA, em um universo de indivíduos brasileiros com idade média de 71,9 anos, foi o DiTe, com sensibilidade e especificidade razoáveis e um ótimo valor preditivo negativo (Tabela 5). Indivíduos com DiTe $\geq 1,3\%$ do VIC tiveram 14,4x mais chance de ter DA do que os idosos com DiTe $< 1,3\%$.

O emprego do 3V e do VIVT com o mesmo propósito diagnóstico foram similares entre si. O 3V mostrou melhor especificidade, enquanto o VIVT com melhor sensibilidade.

Tabela 5 – Testes diagnósticos da volumetria de compartimentos ventriculares

Teste	3V > 0,16%	VIVT > 2,5%	DiTe ≥ 1,3%
OR	3,2 (1,6-6,7)	4,3 (1,7-11,1)	14,4 (2,1-99,7)
<i>p</i>	0,0060	0,0010	< 0,0001
Sensibilidade	50 (23-77)	71 (42-92)	93 (66-100)
Especificidade	92 (73-99)	83 (63-95)	79 (58-93)
VPP	78 (40-97)	71 (42-92)	72 (47-90)
VPN	76 (57-90)	83 (63-95)	95 (75-100)

p = teste exato de Fisher. (IC95%). VPP e VPN = valor preditivo positivo e negativo, respectivamente. DiTe = volume do VLD + 3V. O padrão-ouro aqui utilizado foi o diagnóstico clínico de DA (provável).

5 DISCUSSÃO

Este trabalho é o primeiro a trazer valores de referência do volume dos VVCC ao longo da vida de adultos e idosos saudáveis em nosso país e contribui com mais um parâmetro volumétrico e em avaliação única (o DiTe) para a diferenciação entre o envelhecimento normal, CCL e DA. Observamos que fisiologicamente os VVLL sofrem um pequeno aumento (cerca de 0,2 ml ou 0,02%) dos 18 aos 59 anos, todavia alcançam quase o dobro do volume por volta dos 71 anos. Adicionalmente, encontramos que sob efeito das alterações da DA, esse aumento volumétrico é ainda mais expressivo, de cerca de 4x em relação aos jovens (Tabelas 3 e 4).

Está bem descrito na literatura (Walhovd *et al.*, 2011; Burke *et al.*, 2017) que vários fatores além da idade podem influenciar o processo de atrofia cerebral, incluindo etnia e a relação gene-ambiente. Na Tabela 6 apresentamos volumes de VVLL de indivíduos saudáveis, de diferentes localidades. Há considerável variação nos resultados, mesmo em grupos etários similares, em função de vários aspectos, como os próprios sujeitos, método de aquisição da imagem (tomografia computadorizada, ressonância magnética com diferentes campos) e do processo de segmentação (manual, semiautomático ou automático). Fatores que corroboram a necessidade de haver dados nacionais para comparação.

Apesar dessas questões, nossos dados são consistentes com os da literatura internacional. Seguindo modelos de regressão linear propostos por alguns autores (Carlson *et al.*, 2008; Aribisala *et al.*, 2013), seria esperado um volume ventricular de 2,3% do VIC (27 ml) aos 72 anos. Obtivemos volume de 2,1% (26,5 ml) com idade média de 71 anos.

A dilatação ventricular maior que o esperado para a faixa etária é um achado inespecífico, mas que frente a queixa de declínio cognitivo torna-se um potente biomarcador. Estudos apontam que diferentes padrões anatômicos e de aumento ventricular se relacionam com diferentes tipos de demência, como uma menor distância radial dos cornos occipitais na doença de Lewy (Ye *et al.*, 2016), maiores corpos ventriculares, cornos temporais proeminentes e marcada assimetria entre os VVLL na DA (Cherbuin *et al.*, 2010; Tang *et al.*, 2014). Aqui, observamos que, no grupo com DA, que teve 50% de mulheres, assimetria foi estatisticamente significativa e também pode atuar como um biomarcador. Não podemos explicar

esse dado apenas pelo fato de as mulheres apresentarem maiores VLD entre os saudáveis.

Tabela 6 – Volume dos ventrículos laterais (VVLL) de indivíduos saudáveis, por idade e país do estudo

Autor	País	Idade	n	Técnica	Segmentação	VVLL (ml)	VVLL (% VIC)
Terry e Miller, 2017	EUA	53±7	20	RM 3T	Auto	13±7	1,0±0,5
Van Der Veen <i>et al.</i> , 2014	Países Baixos	58±10	1215	RM 1,5T	Auto	–	2,1±1,0
Walhovd <i>et al.</i> , 2011	Noruega	60–69	110	RM 1,5T	Auto	25±13	–
Akdogan <i>et al.</i> , 2010	Turquia	61–70	10	TC	Estereo	33±22	–
Persson <i>et al.</i> , 2017	Noruega	63±11	104	RM 3T	Auto	–	2,2±1,2
Apostolova <i>et al.</i> , 2012	EUA	66±8	46	RM 1,5T	Semiauto	32±4	–
Silva Júnior <i>et al.</i> , 2017	Brasil	68±6	21	RM 1,5T	Manual	22±17	1,8±1,4
Min <i>et al.</i> , 2017	Coreia	70±9	25	RM 3T	Auto	31±10	2,1±0,7
Walhovd <i>et al.</i> , 2011	Noruega	70–79	105	RM 1,5T	Auto	34±17	–
Greenberg <i>et al.</i> , 2008	EUA	71±6	140	RM 1,5T	Semiauto	32±15	–
Thong <i>et al.</i> , 2013	China	71±6	251	RM 3T	Auto	29±13	–
Aribisala <i>et al.</i> , 2013	Escócia	73±1	694	RM 1,5T	Auto	35±18	2,4±1,2
Coffey <i>et al.</i> , 1998	EUA	75±5	330	RM 1,5T	Manual	29±19	–
Nestor <i>et al.</i> , 2008	Canadá	76±5	152	RM 1,5T	Semiauto	38±19	–
Carmichael <i>et al.</i> , 2007	EUA	84±4	52	RM 1,5T	Auto	31±13	–

Idade em anos expressa em média±desvio-padrão ou variação (X–Y); os dados estão em volume absolutos (mililitros, ml) ou como porcentagem do volume intracraniano (VIC), em alguns casos o % VIC não estava claramente disponível e o calculamos conforme os dados expressos na publicação. EUA = Estados Unidos da América, RM = ressonância magnética, T = Tesla, auto = automático, estereo = estereológico, – = dado não disponível. Os dados estão organizados por idade ascendente.

Há um *continuum* de manifestações clínicas entre IS e DA que é refletido na análise dos VVCC. Consoante outros autores (Apostolova *et al.*, 2012), não observamos diferença em nenhuma das medidas ventriculares entre os pares IS-CCL ou CCL-DA, *i.e.* CCL tem volume intermediário entre essas condições, mas há diferenças significativas entre IS e DA. Existe grande necessidade de se diferenciar essas três entidades para alocação de indivíduos nos *trials* e avaliar o impacto de terapias modificadoras do curso da doença.

Nesse sentido, as taxas de aumento ventricular (Carlson *et al.*, 2008) e a utilização de biomarcadores como A β acoplados ao tamanho dos ventrículos (Gutman *et al.*, 2015) vem ganhando destaque. Entretanto, necessitam de repetição de exames de neuroimagem de alto custo e invadir o paciente e agregar custos, respectivamente. Portanto, parâmetros como o DiTe, por necessitar de um único exame e gerar boa discriminação, merecem ser avaliados em maior amostra.

O DiTe une as estruturas que mais aumentaram de volume em relação aos grupos AJ (DA/AJ = 3,88x do VRel do VLD e 3V) e IS (DA/IS = 1,64 e 1,72x do VLD e 3V, respectivamente) e provavelmente por isso foi o melhor critério diagnóstico em nossa amostra. Os achados de que o VLD é o maior VC em todos os grupos analisados e que o 3V tem a melhor correlação com a idade em idosos ($r = 0,71$) (Blatter *et al.*, 1995; Silva Júnior *et al.*, 2017), incentivam a utilização de ambas estruturas nesse modelo. Note na Tabela 4 que o emprego do 3V > 0,16%, apesar de ser capaz de discriminar, faz-o menos satisfatoriamente que o DiTe.

Os dados sobre assimetrias cerebrais e ventriculares são discordantes na literatura (Mortazavi, Adeeb, *et al.*, 2014; Roussotte *et al.*, 2014) e não temos informações sobre a dominância cerebral dos nossos voluntários. Entretanto acreditamos que o VLD foi o maior VC em função dos estímulos continuados que são recebidos pelo hemisfério esquerdo e consequente menor hipotrofia em função do uso (nesse caso, considerando que a maioria da população tem dominância cerebral esquerda).

Neste trabalho lidamos apenas com medidas volumétricas. Medidas lineares e características morfométricas, apesar de constarem como capazes de também se relacionar com o envelhecimento e diferenciar grupos de demência (Qiu *et al.*, 2009; Wollenweber *et al.*, 2011; Alicioglu *et al.*, 2017; Jaraj *et al.*, 2017), não foram

contemplados. Em paralelo, há evidências de que os volumes são superiores a avaliação morfométrica dos VVCC na distinção IS-CCL-DA (Yang *et al.*, 2012).

Sobre as diferenças entre homens e mulheres no que diz respeito a neuroanatomia, agregamos dados que corroboram para a afirmação de que homens têm maiores VVLL e 3V que as mulheres (Coffey *et al.*, 1998; Voevodskaya *et al.*, 2014), enquanto elas têm assimetria mais importante. Os homens também têm aumento das dimensões ventriculares ou mais precocemente ou com maior intensidade que as mulheres a partir de um ponto comum (vide Figuras 10B e 12D) (Blatter *et al.*, 1995). Nossos dados, entretanto, não permitem definir qual desses dois.

Optamos por avaliar os parâmetros diagnósticos com VRel porque a maioria dos estudos usa algum tipo de correção das medidas ventriculares, geralmente o VIC ou volume do parênquima cerebral (Voevodskaya *et al.*, 2014; Min *et al.*, 2017) e porque as análises (não mostradas) com os volumes absolutos foram infrutíferas na diferenciação entre IS, CCL e DA. Isso implica na necessidade de segmentar pelo menos três estruturas na avaliação por neuroimagem do idoso com queixa cognitiva: VLD, 3V e VIC. Em média, levamos 10 minutos na segmentação manual dessas estruturas – um tempo que tende a ser refletido em maior acurácia diagnóstica e que serve como parâmetro em comparações subsequentes, caso necessárias.

Apesar do crescente número de trabalhos mostrando similaridade entre as medidas adquiridas por meios automáticos, semiautomáticos e manuais – e do uso de *softwares* pela maioria dos estudos, vide Tabela 6 – as medidas manuais são o padrão-ouro e tem pequena taxa de erro (em torno de 3-6%) para todas as estruturas cerebrais. Há discordâncias importantes entre medidas manuais e automáticos sobre o hipocampo, córtex entorrinal e giro fusiforme (Lehmann *et al.*, 2010), estruturas importantes na fisiopatologia da DA, mas de fato a correlação automático-manual para os VVLL é bastante convidativa ($r > 0,95$) (Vrenken *et al.*, 2014; Ertekin *et al.*, 2016). Nesse sentido, limitar as ROIs pode tornar o processo manual mais efetivo que o processo automático. Isso porque o *software* mais difundido, o *FreeSurfer*, precisa reconhecer todas as estruturas padronizadas para, após, gerar as ROIs em questão, num processo que dura cerca de 30 minutos.

Sobre os aspectos anatômicos, fizemos revisão morfofuncional na seção 2.1.1. Mas alguns comentários também cabem aqui. Dados da literatura apontam o

aqueduto cerebral como peça importante na geração de distúrbios do fluxo liquórico (Flyger e Hjelmquist, 1957; Chaarani *et al.*, 2013). Aqui, consideramos o aqueduto cerebral como parte do 3V e não pudemos fazer avaliações específicas dele, por se tratar de estrutura pequena e estreita que frequente não foi segmentada devido a conter sobretudo *voxels* de volume parcial. Os forames de Monro foram considerados como componentes dos VVLL, entretanto acreditamos que os analisar como parte do 3V (como outros autores fizeram (Blatter *et al.*, 1995)) não acarretaria em mudanças importantes frente às pequenas dimensões deles.

Em contrapartida, avaliar o plexo coroide como parte ou não dos VVCC poderia gerar volumes substanciais, principalmente aos VVLL. Apesar da importância que o plexo coroide vem demonstrando como peça chave no desenvolvimento de demências (revisão pormenorizada em formato de artigo a ser submetido na seção 2.2. Sistema ventricular e cognição) e como biomarcador do envelhecimento (Alicioglu *et al.*, 2017), optamos por não o incorporar ao volume dos VVCC. São estruturas de difícil separação com o parênquima subjacente na sequência T1, que utilizamos, de modo que preferimos manter o rigor anatômico e diminuir a necessidade de reconstrução tridimensional das máscaras de segmentação, ganhando tempo e reprodutibilidade.

Diferentemente do que alguns esperavam (Apostolova *et al.*, 2012) e do padrão dos demais VVCC, o 4V não aumentou com a idade e nem com o diagnóstico de DA, indicando que a DA é uma condição eminentemente supratentorial. Hipotetizamos que a dinâmica liquórica pode ser diferente na fossa posterior (em função do aqueduto cerebral estreito e resistente ou da própria complacência desta fossa), fazendo com que ocorram alterações não flagradas em nosso método (como diminuição da dimensão rostro-caudal e aumento da látero-lateral, mantendo o volume final similar) e/ou menor taxa de apoptose e degeneração axonal no tronco e cerebelo, haja vista a origem evolutiva mais precoce destas estruturas.

Encontramos apenas um trabalho que quantificou o 4V ao longo da vida e o fez junto com o aqueduto cerebral (4V + aqueduto cerebral) por tomografia computadorizada e obteve um volume médio de 2 ml (um pouco maior que o nosso 4V de 1,3 ml) que também não variou significativamente dos 21 aos 70 anos (Akdogan *et al.*, 2010). Entretanto, estudos envolvendo indivíduos com doença de

Parkinson, na qual há uma progressão da neurodegeneração cerebral em sentido caudo-cranial, a avaliação do 4V é mais útil como biomarcador de comprometimento cognitivo que o próprio tronco cerebral (Dalaker *et al.*, 2011; Mak *et al.*, 2017), similar ao que ocorre no CCL-DA quando medidas do lobo temporal medial não conseguem detectar alterações, mas os VVLL e o 3V o fazem.

Naturalmente, nosso estudo tem uma série de limitações. Primeiramente nosso método de segmentação manual mostrou ótima validação interna, é reprodutível no universo intraexaminador, mas a sua reprodutibilidade na aplicação por outros examinadores carece de demonstração. Isso é uma característica inerente ao método manual e, de forma geral, uma curva de aprendizado de 20 exames (parâmetro utilizado aqui) provavelmente possibilitaria essa aquisição.

Em segundo lugar, nossa amostra foi adquirida em um banco de dados. Isso nos limita sobre dados clínicos, como anos de escolaridade, etnia, medicações em uso e dominância cerebral dos indivíduos avaliados, grau de limitação causado pela doença e tempo de evolução no grupo DA, e outros fatores como presença de comorbidades leves. No grupo de saudáveis, houve avaliação médica que indicou que são indivíduos sem comorbidades, mas no grupo comprometimento cognitivo, não temos essas informações. Em paralelo, nossa amostra de conveniência não nos permite afirmar que nossos dados são representativos de todo o Brasil, mas ainda assim é um estudo pioneiro avaliando esses aspectos entre brasileiros e certamente será útil como ponto de partida para estudos subsequentes.

Em terceiro lugar, nosso pequeno n no grupo de idosos (22, 11 e 14, nos grupos IS, CCL e DA, respectivamente) e a falta de parâmetros cognitivos. Apesar de termos poucos voluntários nesse subgrupo e haver heterogeneidade substancial intragrupos, questionando a representatividade da amostra, conseguimos alcançar resultados similares aos da literatura e geramos dados com potencial de aplicabilidade em estudos vindouros, como o DiTe.

6 CONCLUSÃO

Ao longo deste manuscrito, fizemos revisões sobre aspectos morfofuncionais do sistema ventricular, buscando por aplicações clínicas decorrentes desses dados. Os VVCC têm se mostrado promissores nesse sentido, apesar de *trials* utilizando os conhecimentos sobre os danos a barreira hemato-liquórica ainda sejam escassos.

Determinamos, usando técnica manual e de boa reprodutibilidade intraexaminador, valores de normalidade dos VVCC de indivíduos saudáveis da nossa população, dos 18 aos 79 anos. Observamos que os VVCC mudam pouco de volume dos 18 aos 59 anos, mas após essa idade todos os compartimentos ventriculares, exceto o 4V, sofrem dilatação importante e que há diferenças sobre a simetria e tamanho dos VVCC de homens e mulheres. Apesar de pequeno, a melhor estrutura que se relacionou com a idade foi o 3V.

A quantificação do sobreamento que ocorre nos processos demenciais tende a ser útil como dado de neuroimagem para diferenciar entidades clínicas diversas, como no *continuum* IS-CCL-DA. Ou, ao menos, pode servir de base para comparações futuras. Entretanto, desenvolvemos o parâmetro DiTe, dado transversal, volumétrico e de fácil obtenção, capaz de diferenciar DA de CCL-IS com sensibilidade e especificidade convidativas. Assim, a volumetria dos VVCC pode ser útil, como ferramenta adicional na prática clínica, para diferenciar o envelhecimento normal do patológico.

Em função da nossa pequena amostra, falta de dados sobre aspectos cognitivos e da não-validação extraexaminador do nosso método, mais estudos são necessários para determinar o DiTe como parâmetro que permita a inclusão precoce destes indivíduos em *trials* sobre terapias na DA.

REFERÊNCIAS

AKDOGAN, I. et al. The volume fraction of brain ventricles to total brain volume: a computed tomography stereological study. **Folia Morphol (Warsz)**, v. 69, n. 4, p. 193-200, Nov 2010. ISSN 0015-5659.

ALICIOGLU, B. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of choroid plexus aging. **Neuroradiol J**, v. 30, n. 5, p. 490-495, Oct 2017. ISSN 2385-1996.

ALSHEHRI, B. et al. The diversity of mechanisms influenced by transthyretin in neurobiology: development, disease and endocrine disruption. **J Neuroendocrinol**, v. 27, n. 5, p. 303-23, May 2015. ISSN 1365-2826 (Electronic).

ALZHEIMER'S-ASSOCIATION. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 9, n. 2, p. 208-245, 2013. ISSN 1552-5260. Acesso em: 2018/01/01.

APOSTOLOVA, L. G. et al. Hippocampal atrophy and ventricular enlargement in normal aging, mild cognitive impairment (MCI), and Alzheimer Disease. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 26, n. 1, p. 17-27, Jan-Mar 2012. ISSN 1546-4156.

ARIBISALA, B. S. et al. Associations between Level and Change in Physical Function and Brain Volumes. **PLoS ONE**, San Francisco, USA, v. 8, n. 11, p. e80386, 2013. ISSN 1932-6203.

BALUSU, S. et al. The choroid plexus-cerebrospinal fluid interface in Alzheimer's disease: more than just a barrier. **Neural Regen Res**, v. 11, n. 4, p. 534-7, Apr 2016. ISSN 1673-5374 (Print).

BANIZS, B. et al. Dysfunctional cilia lead to altered ependyma and choroid plexus function, and result in the formation of hydrocephalus. **Development**, v. 132, n. 23, p. 5329-39, Dec 2005. ISSN 0950-1991 (Print).

BLATTER, D. D. et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. **Am J Neuroradiol**, v. 16, n. 2, p. 241-51, 1995. ISSN 0195-6108.

BOFF, M. S.; SEKYIA, F. S.; BOTTINO, C. M. D. C. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. **Revista de Medicina São Paulo**, v. 94, n. 3, p. 8, 2015. ISSN 1679-9836.

BOSS, G. R.; SEEGLER, J. E. Age-related physiological changes and their clinical significance. **Western Journal of Medicine**, v. 135, n. 6, p. 434, 1981.

BRASKIE, M. N.; THOMPSON, P. M. A focus on structural brain imaging in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. **Biological psychiatry**, v. 75, n. 7, p. 527-533, 2014. ISSN 1873-2402.

BRICKMAN, A. M. et al. Brain morphology in elderly African Americans, Caribbean Hispanics, and Caucasians from Northern Manhattan. **Archives of neurology**, v. 65, n. 8, p. 1053-1061, 2008. ISSN 0003-9942.

BURKE, S. L. et al. Relationship between Cognitive Performance and Measures of Neurodegeneration among Hispanic and White Non-Hispanic Individuals with Normal Cognition, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. **Journal of the International Neuropsychological Society**, p. 1-12, 2017. ISSN 1355-6177.

BURLÁ, C. et al. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 2949-2956, 2013. ISSN 1413-8123.

CARLSON, N. E. et al. Trajectories of brain loss in aging and the development of cognitive impairment. **Neurology**, v. 70, n. 11, p. 828-33, Mar 11 2008. ISSN 1526-632X.

CARMICHAEL, O. T. et al. Cerebral Ventricular Changes Associated With Transitions Between Normal Cognitive Function, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. **Alzheimer disease and associated disorders**, v. 21, n. 1, p. 14-24, Jan-Mar 2007. ISSN 0893-0341.

CASH, D. M. et al. Assessing atrophy measurement techniques in dementia: Results from the MIRIAD atrophy challenge. **Neuroimage**, v. 123, p. 149-164, 2015. ISSN 1053-8119.

CHAARANI, B. et al. Estimation of the lateral ventricles volumes from a 2D image and its relationship with cerebrospinal fluid flow. **Biomed Res Int**, v. 2013, 2013. ISSN 2314-6141.

CHERBUIN, N. et al. Mild Cognitive Disorders are Associated with Different Patterns of Brain asymmetry than Normal Aging: The PATH through Life Study. **Front Psychiatry**, v. 1, p. 11, 2010. ISSN 1664-0640.

COFFEY, C. E. et al. Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. **Arch Neurol**, v. 55, n. 2, p. 169-79, Feb 1998. ISSN 0003-9942.

CUMMINGS, J. et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 3, n. 3, p. 367-384, 05/24 2017. ISSN 2352-8737.

DALAKER, T. O. et al. Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 26, n. 2, p. 297-301, 2011. ISSN 1531-8257

DOHRMANN, G. J. The choroid plexus: a historical review. **Brain Res**, v. 18, n. 2, p. 197-218, Mar 3 1970. ISSN 0006-8993 (Print).

DZIEGIELEWSKA, K. M. et al. Development of the choroid plexus. **Microsc Res Tech**, v. 52, n. 1, p. 5-20, Jan 1 2001. ISSN 1059-910X (Print).

ERTEKIN, T. et al. Total intracranial and lateral ventricle volumes measurement in Alzheimer's disease: A methodological study. **J Clin Neurosci**, v. 34, p. 133-139, Dec 2016. ISSN 1532-2653.

FAUBEL, R. et al. Cilia-based flow network in the brain ventricles. **Science**, v. 353, n. 6295, p. 176-8, Jul 8 2016. ISSN 1095-9203 (Electronic).

FIGUEIRA JÚNIOR, N. et al. **Violência doméstica contra a pessoa idosa: orientações gerais**. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2007.

FLYGER, G.; HJELMQUIST, U. Normal variations in the caliber of the human cerebral aqueduct. **The Anatomical Record**, v. 127, n. 2, p. 151-162, 1957. ISSN 1097-0185.

FROTA, N. A. F. et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dement Neuropsychol**, v. 5, n. 3, p. 146-152, Jul-Sep 2011. ISSN 1980-5764 (Print).

GREENBERG, D. L. et al. Aging, gender, and the elderly adult brain: an examination of analytical strategies. **Neurobiology of aging**, v. 29, n. 2, p. 290-302, 2008. ISSN 0197-4580.

GUTMAN, B. A. et al. Empowering imaging biomarkers of Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**, v. 36 Suppl 1, p. S69-80, 2015. ISSN 1558-1497.

JACK, C. R. et al. Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. **Lancet neurology**, v. 12, n. 2, p. 207-216, 2013. ISSN 1474-4422.

JACK, C. R. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. **Lancet neurology**, v. 9, n. 1, p. 119, 2010. ISSN 1474-4422.

JACK, C. R. et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. **Brain**, v. 132, n. 5, p. 1355-1365, 2009. ISSN 0006-8950.

JAN, A. T. et al. Perspective Insights into Disease Progression, Diagnostics, and Therapeutic Approaches in Alzheimer's Disease: A Judicious Update. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, n. 356, 2017-November-01 2017. ISSN 1663-4365.

JARAJ, D. et al. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample. **European Journal of Neurology**, v. 24, n. 3, p. 468-474, 2017. ISSN 1468-1331.

JIMÉNEZ, A. J. et al. Structure and function of the ependymal barrier and diseases associated with ependyma disruption. **Tissue Barriers**, v. 2, p. e28426, 2014. ISSN 2168-8362.

KASSEM, N. A. et al. Role of transthyretin in thyroxine transfer from cerebrospinal fluid to brain and choroid plexus. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 291, n. 5, p. R1310-R1315, 2006.

KEHOE, E. G. et al. Advances in MRI biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. **Biomark Med**, v. 8, n. 9, p. 1151-69, 2014. ISSN 1752-0371 (Electronic).

KIROGLU, Y. et al. Cerebral lateral ventricular asymmetry on CT: how much asymmetry is representing pathology? **Surg Radiol Anat**, v. 30, n. 3, p. 249-55, May 2008. ISSN 0930-1038 (Linking).

KUMAR, A.; SINGH, A.; EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. **Pharmacol Rep**, v. 67, n. 2, p. 195-203, Apr 2015. ISSN 1734-1140 (Linking).

LEHMANN, M. et al. Atrophy patterns in Alzheimer's disease and semantic dementia: a comparison of FreeSurfer and manual volumetric measurements. **Neuroimage**, v. 49, n. 3, p. 2264-74, Feb 1 2010. ISSN 1095-9572.

LI, D.; DE GLAS, N. A.; HURRIA, A. Cancer and Aging: General Principles, Biology, and Geriatric Assessment. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 32, n. 1, p. 1-15, 2016. ISSN 0749-0690. Acesso em: 2017/12/31.

LO, R. Y. The borderland between normal aging and dementia. **Tzu-Chi Medical Journal**, India, v. 29, n. 2, p. 65-71, 2017. ISSN 1016-3190.

MAK, E. et al. Longitudinal whole-brain atrophy and ventricular enlargement in nondemented Parkinson's disease. **Neurobiol Aging**, v. 55, p. 78-90, Jul 2017. ISSN 1558-1497.

MATSUZAWA, J. et al. Age-related Volumetric Changes of Brain Gray and White Matter in Healthy Infants and Children. **Cerebral Cortex**, v. 11, n. 4, p. 335-342, 2001. ISSN 1047-3211.

MAYEUX, R. Epidemiology of neurodegeneration. **Annu Rev Neurosci**, v. 26, p. 81-104, 2003. ISSN 0147-006X (Linking).

MIN, J. et al. Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment. **Am J Roentgenol**, v. 208, n. 3, p. 617-623, 2017. ISSN 1546-3141.

MORTAZAVI, M. M. et al. The ventricular system of the brain: a comprehensive review of its history, anatomy, histology, embryology, and surgical considerations. **Childs Nerv Syst**, v. 30, n. 1, p. 19-35, 2014. ISSN 1433-0350 (Electronic).

MORTAZAVI, M. M. et al. The choroid plexus: a comprehensive review of its history, anatomy, function, histology, embryology, and surgical considerations. **Childs Nerv Syst**, v. 30, n. 2, p. 205-14, 2014. ISSN 1433-0350 (Electronic).

MOZAFFARIAN, D. et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 131, n. 4, p. e29-322, 2015. ISSN 1524-4539.

NESTOR, S. M. et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. **Brain**, v. 131, n. Pt 9, p. 2443-54, 2008. ISSN 1460-2156.

PERSSON, K. et al. Fully automated structural MRI of the brain in clinical dementia workup. **Acta Radiol**, v. 58, n. 6, p. 740-747, Jun 2017. ISSN 1600-0455.

POLANCO, J. C. et al. Amyloid- β and tau complexity — towards improved biomarkers and targeted therapies. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, p. 22, 2017.

QIU, A. et al. Regional shape abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Neuroimage**, v. 45, n. 3, p. 656-61, 2009. ISSN 1095-9572.

RESNICK, S. M. et al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. **Cerebral Cortex**, v. 10, n. 5, p. 464-72, 2000. ISSN 1047-3211.

RHOTON, A. L., JR. The lateral and third ventricles. **Neurosurgery**, v. 51, n. 4 Suppl, p. S207-71, Oct 2002. ISSN 0148-396X (Print).

RIZZI, L.; ROSSET, I.; RORIZ-CRUZ, M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 908915, 2014. ISSN 2314-6133.

ROUSSOTTE, F. F. et al. The apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with ventricular expansion rate and surface morphology in dementia and normal aging. **Neurobiology of aging**, v. 35, n. 6, p. 1309-1317, 2014. ISSN 0197-4580.

SAAD, P. M. Envelhecimento populacional: demandas e possibilidades na área de saúde. **Séries Demográficas**, v. 3, p. 153-166, 2016.

SAKKA, L.; COLL, G.; CHAZAL, J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. **Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis**, v. 128, n. 6, p. 309-16, Dec 2011. ISSN 1879-730X (Electronic).

SAMTANI, M. N. et al. An Improved Model for Disease Progression in Patients From the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 52, n. 5, p. 629-644, 2012. ISSN 1552-4604.

SHEIKH-BAHAEL, N.; SAJJADI, S. A.; PIERCE, A. L. Current Role for Biomarkers in Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia. **Curr Treat Options Neurol**, v. 19, n. 12, p. 46, Nov 14 2017. ISSN 1092-8480 (Print).

SIBENER, L. et al. Alzheimer's Disease prevalence, costs, and prevention for military personnel and veterans. **Alzheimer's & Dementia**, v. 10, n. 3, p. S105-S110, 2014. ISSN 1552-5260.

SILVA JÚNIOR, M. L. M. et al. Age-related cerebral ventricular volume changes in healthy elderly humans. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 53, n. 3, p. 41-46, 2017. ISSN 2447-2573.

SILVERBERG, G. D. et al. The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type. **Neurology**, v. 57, n. 10, p. 1763-1766, 2001.

SINDI, S. et al. The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 1, n. 3, p. 328-333, 2015. ISSN 2352-8729.

SMAILOVIC, U. et al. Quantitative EEG power and synchronization correlate with Alzheimer's disease CSF biomarkers. **Neurobiology of Aging**, v. 63, p. 88-95, 2017. ISSN 0197-4580.

SNYDER, H. M. et al. Developing Novel Blood-Based Biomarkers for Alzheimer's Disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 10, n. 1, p. 109-114, 2014. ISSN 1552-5260.

SPECTOR, R. et al. A balanced view of choroid plexus structure and function: Focus on adult humans. **Exp Neurol**, v. 267, p. 78-86, May 2015. ISSN 1090-2430 (Electronic).

STUDART, A. N.; NITRINI, R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? **Dement Neuropsychol**, v. 10, n. 3, p. 170-177, Jul-Sep 2016. ISSN 1980-5764 (Print).

TANG, M. et al. Neurological manifestations of autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a comparison of the published literature with the Dominantly Inherited Alzheimer Network observational study (DIAN-OBS). **The Lancet Neurology**, v. 15, n. 13, p. 1317-1325, 2016. ISSN 1474-4422.

TANG, X. et al. Shape abnormalities of subcortical and ventricular structures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: detecting, quantifying, and predicting. **Hum Brain Mapp**, v. 35, n. 8, p. 3701-25, 2014. ISSN 1097-0193.

TERRY, D. P.; MILLER, L. S. Repeated mild traumatic brain injuries is not associated with volumetric differences in former high school football players. **Brain Imaging Behav**, Apr 22 2017. ISSN 1931-7565.

THANOS, C. G.; BINTZ, B.; EMERICH, D. F. Microencapsulated choroid plexus epithelial cell transplants for repair of the brain. **Adv Exp Med Biol**, v. 670, p. 80-91, 2010. ISSN 0065-2598 (Print).

THONG, J. Y. et al. Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 84, n. 11, p. 1219-25, Nov 2013. ISSN 1468-330X.

VAN DER FLIER, W. M.; SCHELTENS, P. Epidemiology and risk factors of dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. suppl 5, p. v2-v7, 2005.

VAN DER VEEN, P. H. et al. Brain volumes and risk of cardiovascular events and mortality. The SMART-MR study. **Neurobiol Aging**, v. 35, n. 7, p. 1624-31, Jul 2014. ISSN 1558-1497.

VOEVODSKAYA, O. et al. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. **Front Aging Neurosci**, v. 6, p. 264, 2014. ISSN 1663-4365.

VRENKEN, H. et al. Validation of the automated method VIENA: an accurate, precise, and robust measure of ventricular enlargement. **Hum Brain Mapp**, v. 35, n. 4, p. 1101-10, 2014. ISSN 1097-0193.

WALHOVD, K. B. et al. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. **Neurobiol Aging**, v. 32, n. 5, p. 916-32, 2011. ISSN 1558-1497.

WOLLENWEBER, F. A. et al. Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner: results from a longitudinal study on 500 subjects. **Psychiatry Res**, v. 191, n. 3, p. 212-6, 2011. ISSN 0165-1781.

WOSTYN, P.; AUDENAERT, K.; DE DEYN, P. P. Alzheimer's disease-related changes in diseases characterized by elevation of intracranial or intraocular pressure. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 110, n. 2, p. 101-109, 2008. ISSN 0303-8467.

YANG, X.; TAN, M. Z.; QIU, A. CSF and brain structural imaging markers of the Alzheimer's pathological cascade. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p. e47406, 2012. ISSN 1932-6203.

YE, B. S. et al. Posterior Ventricular Enlargement to Differentiate Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**, v. 52, n. 4, p. 1237-43, Apr 21 2016. ISSN 1875-8908 (Electronic).

APÊNDICE A – AGE-RELATED CEREBRAL VENTRICULAR VOLUME CHANGES IN HEALTHY ELDERLY HUMANS

Rev Bras Neurol. 53(3):41-46, 2017

AGE-RELATED CEREBRAL VENTRICULAR VOLUME CHANGES IN HEALTHY ELDERLY HUMANS

ALTERAÇÕES VOLUMÉTRICAS DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS RELACIONADAS A IDADE EM IDOSOS SAUDÁVEIS

Mário Luciano de Melo Silva Júnior^{1,2}, Paula Rejane Beserra Diniz^{1,3}, Daniella Araújo de Oliveira^{1,4}, Luciana Patrícia Alves de Andrade Valença^{1,2,5}, Antonio Carlos dos Santos⁶, Marcelo Moraes Valença^{1,5}

ABSTRACT

Introduction: Normal aging is associated with morphological alterations in brain. Ventricular system is located deep inside brain and reflect the overall process of parenchymal atrophy. Once neurodegenerative disorders course with more prominent dilatation of brain ventricles, to establish normative volumetric parameters from Brazilian healthy old individuals is necessary, and it may be an additional tool on differentiation from the normal to pathological. **Objective:** To investigate brain ventricular volume changes in Brazilian healthy elderly people. **Methods:** Transversal study using magnetic resonance imaging (1.5T) of the brain from 21 elderly healthy volunteers (67±6 years old). Data were assessed with manual segmentation technique. Regions of interest were the brain ventricles and intracranial volumes. Old (60-69 years old, 15 women) and Older (>69 years old) groups were created for analysis. **Results:** Volume of all ventricular compartments significantly increased ($p<.001$) with age, with exception of the fourth ventricle. The third and lateral ventricles increased between groups 2.1- and 2.8-fold, respectively. Mean total ventricular volume was $1.2\pm.4\%$ of intracranial volume in Old and $3.2\pm1.8\%$ in Older group ($p<.001$), which represents $15\pm6\text{ml}$ and $40\pm24\text{ml}$ ($p=.001$), respectively. We observed a moderate to strong positive correlation between ventricular volume and age, with the best correlation in the third ventricle ($r=.710$). Total intracranial volume diminished with age, but without statistical significance. **Conclusions:** Brain ventricles volume increased significantly with age in healthy old individuals, with exception of the fourth ventricle.

Keywords: brain atrophy; third ventricle; fourth ventricle; aging; magnetic resonance imaging

RESUMO

Introdução: O envelhecimento normal está associado a alterações morfológicas do cérebro. O sistema ventricular está localizado profundamente no encéfalo e reflete o processo global de atrofia do parênquima. Uma vez que doenças neurodegenerativas cursam com dilatação mais proeminente dos ventrículos cerebrais, estabelecer parâmetros volumétricos de normalidade em nossa população idosa saudável se faz necessário, podendo ser uma ferramenta a mais para diferenciar o normal do patológico. **Objetivo:** Investigar alterações volumétricas dos ventrículos cerebrais em brasileiros idosos saudáveis. **Métodos:** Estudo transversal com imagens de ressonância magnética (1,5T) do encéfalo de 21 idosos saudáveis (68±6 anos, 15 mulheres). Os dados foram examinados por técnicas de segmentação manual. As regiões de interesse foram os ventrículos cerebrais e o volume intracraniano. Criamos os subgrupos Idosos (60-69 anos) e Mais idosos (>69 anos) para a análise. **Resultados:** O volume de todos os ventrículos aumentou com a idade ($p<.001$), com exceção do quarto ventrículo. O terceiro e os ventrículos laterais aumentaram 2,1 e 2,8 vezes, respectivamente, entre os grupos. O volume ventricular médio foi de $1,2\pm0,4\%$ do volume intracraniano nos Idosos e de $3,2\pm1,8\%$ nos mais idosos, o que representa $15\pm6\text{ml}$ e $40\pm24\text{ml}$, respectivamente. Observamos correlação positiva de moderada a forte entre volume ventricular e idade, com a melhor correlação no terceiro ventrículo ($r=0,710$). O volume intracraniano diminuiu com a idade, sem significância estatística. **Conclusão:** os ventrículos cerebrais aumentam significativamente com o envelhecimento em idosos saudáveis, exceto o quarto ventrículo.

Palavras-chave: atrofia cerebral; terceiro ventrículo; quarto ventrículo; envelhecimento; imagem por ressonância magnética

¹Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e ciências do comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

²Programa de Residência Médica em Neurologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

³Núcleo de Telessaúde, Hospital das Clínicas, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

⁴Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

⁵Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

⁶Departamento de Clínica Médica, Escola de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

Endereço para correspondência: Mário Luciano de Melo Silva Júnior, Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e ciências do comportamento, Universidade Federal de Pernambuco, Avenida da Engenharia, Cidade Universitária, 50740-600, Recife, Pernambuco, Brasil; telefone +55 81 2126-3822; mariolucianom@gmail.com

INTRODUCTION

Brain is a dynamic organ, and its dimensions vary in the lifespan of healthy individuals^{1,2}. The volume reduction rates during the aging process are different in the various areas of the brain³ and increase with age⁴, the atrophy being more intense in the parietal, pre-frontal and temporal areas than in the occipital area^{5,6}. Routinely visual and linear evaluation of brain imaging is commonly used to identify changes in both parenchyma and ventricles, as this qualitative type of approach is an easy and reliable method in the hands of well-trained radiologists. On the other hand, quantitative volumetric studies are more accurate in detecting subtle changes and are highly important in the experimental evaluation of specific differences between groups of healthy subjects and between healthy and unhealthy individuals⁷.

Imaging studies of normal adult aging consistently show age-related enlargement of brain ventricles and the proportional reduction of gray and white matter volumes. Brain ventricles are well-delimited structures that are surrounded by brain parenchyma. Because of the more central location of ventricles in the brain, changes in their volumes could provide reliable information on the aging process. There is a consensus that in old people the enlargement of brain ventricles occurs as age increases and it reflects atrophy in the entire parenchyma.

Volumetry of the brain ventricles as an investigative technique probably began with the *postmortem* studies of Harvey⁸. Subsequently, *in vivo* data from computed tomography were used, but there were still some limitations that may bias data precision. There is now general agreement that magnetic resonance imaging provides the best relationship between anatomical representation and imaging definition simultaneously¹⁰. These advances in medical tools, especially in neuroinformatics, have contributed new data for the understanding of brain changes in healthy and nonhealthy elderly individuals.

In this study we set out to assess the changes in volume of brain ventricles in healthy elderly subjects, considering the scarcity of data on volumetric variation in ventricular volume of healthy subjects in the Brazilian population, the result of this study may be very important as a comparative reference providing normative data in healthy individuals to support the diagnosis of diseases with both brain and ventricular volume changes, such as idiopathic normal-pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease.

METHODS

Volunteers

We assessed magnetic resonance images from 21 Brazilian volunteers over 60 years of age (67.7 ± 6.3 years, 15 women), in a cross-sectional study. These subjects were considered healthy based on clinical and laboratory findings. Images from patients with a history of central nervous system disease, traumatic brain injury, psychiatric disorders, chronic alcoholism, delirium, GH deficiency, anemia, acute myocardium infarction, and uncontrolled hypertension were excluded, as well those with a history of use of central nervous system-action drugs.

Magnetic resonance imaging

Brain images were acquired on a 1.5 Tesla RM machine. The acquisition protocol included a sagittal echo-gradient T1-weighted sequence, with an isotropic voxel of 1 millimeter (MPRAGE 3D, repetition time of 9.7 ms, echo time of 4 ms) and 160 slices. Brain malformations, cysts or midline deviations observed in the images were exclusion criteria.

Manual segmentation process and anatomical limits

The manual segmentation was performed employing Display software (McGill University). This software allows assessing the regions of interest (ROIs) in the three anatomical planes and in a voxel-by-voxel manual technique, which results in a more precise study. Total intracranial volume (ICV) was calculated from magnum foramen to vertex. The volume is automatically calculated based on the number of voxels segmented as ROI. Age and gender of the volunteers were blinded to the observer during the segmentation process and reliability test.

ROIs in this study were brain ventricles. We assessed each ventricular compartment in sequence: left lateral ventricle (LLV), right lateral ventricle (RLV), third ventricle (ThV) and fourth ventricle (FV). For statistical purposes the sum of both lateral ventricles (BLV) was used. The transitional limits were (a) Monroe's foramen was classified as part of the lateral ventricles; (b) the end of the third ventricle was the pons-mesencephalic junction; and (c) the end of the fourth ventricle was an imaginary line from the obex to the cerebellar tonsils. The choroid plexus and partial volume voxels were not regarded as ROI.

Statistical analysis

Based on age, we created two groups: O (O, 60-69 years old, 64.2 ± 3.1 , $n = 15$, 13 women) and "older" (OO, 70-79 years old, 76.3 ± 2.7 , $n = 6$, 2 women). We used linear regression and Pearson's or Spearman's correlation to assess changes in ventricle volumes with age, and Mann-Whitney's or Student's t-test for group comparisons and consonant applicability. Data analysis was performed using GraphPad Prism 5.0 software. A significance level of 5% was adopted.

In order to minimize the volunteers' individual anatomic-physiological normal variabilities, we used corrected volumes, *i.e.*, ROI absolute volume percentage of the total ICV (corrected volume = ROI volume $\times$ 100 / ICV). The data are expressed as mean $\pm$ standard deviation.

Ethical aspects

This study was approved by Federal University of Pernambuco's Ethics Committee. All volunteers gave their informed agreement to participate.

RESULTS

Reliability

Three months after the first segmentation, we randomly reassessed 20% of our sample and observed an intra-observer correlation of .986 (95% CI = .955-.995, $p < .001$, Spearman).

Total intracranial volume

The intracranial total volume mean was higher in the O group, but with no statistical significance (O: $1,304 \pm 106$ ml; OO: $1,241 \pm 181$ ml; $p = .312$, Student's t-test). The correlation age vs. total intracranial volume was weakly negative, also without statistical significance ($r = -.204$, $p = .363$, Spearman).

Lateral ventricles

We observed that there was a statistically significantly positive correlation between the corrected volume of the lateral ventricles and age (Table 1). When we compared corrected ventricular volumes between age groups, LLV was insignificantly smaller than the RLV (.77 vs. .80, $p = .211$, Wilcoxon) and we noticed a 2.9-, 2.7- and 2.8-fold volume increase between O and OO groups in the RLV, LLV and BLV (Table 3).

Table 1 – Linear regression and correlation of corrected volume vs. age

Variable		Lateral			Third	Fourth	TVV
		Left	Right	Both			
Linear regression	Slope F	15.2	16.5	14.5	26.9	0.9	16.7
	p	.001	< .001	.001	< .001	.369	< .001
	r ²	.444	.465	.434	.587	.043	.468
Correlation	r	.542	.612	.559	.710	.207	.596
	p	.011	.003	.008	< .001	.369	.004

r = Spearman. For Fourth ventricle, Pearson correlation was used. TVV = total ventricular volume.

Table 2 – Linear regression and correlation of absolute volume vs. age

Variable		Lateral			Third	Fourth	TW
		Left	Right	Both			
Linear regression	Slope F	13.1	15.5	14.5	19.7	0.3	14.7
	p	.001	< .001	.001	< .001	.569	.001
	r ²	.408	.449	.434	.509	.017	.437
Correlation	r	.479	.579	.559	.651	.132	.566
	p	.030	.006	.008	.001	.569	.007

r = Spearman. For Fourth ventricle, Pearson correlation was used. TVV = total ventricular volume.

The absolute volumes of the LLV, RLV and BLV compartments were significantly larger in the OO group (Table 3) and also had a positive correlation with age (Table 2). The mean absolute volumes were 9.7 ml, 10.1 ml and 19.8 ml for LLV, RLV and BLV, respectively.

Third ventricle

Third ventricle, although a small and difficult ROI in manual segmentation, showed an intra-observer correlation of .998 (95% CI .934-.999, $p = .001$, Pearson). The absolute and corrected volumes of this ROI were 2.1- and 2.3-fold, respectively, and larger in the OO group (Table 3), with statistical significance. Corrected volume linear regression was significantly and strongly positively correlated with age (Table 1). Regarding the 21 individuals the mean absolute volume was 1.1 ± 6 ml.

Fourth ventricle

This ROI is also difficult to manually segment, but showed an intra-observer correlation of .998 (95% CI .904-1.000, $p = .002$, Pearson). In spite of the fourth ventricle having shown an enlargement with aging (Tables 1

to 3) in corrected and absolute volumes, it was the only ventricular compartment that did not attain statistical significance in any of our analyses.

Total ventricular volume

Total ventricular volume (TVV) was the sum of all ventricular compartments. This ROI showed increases of 2.7- and 2.6-fold, respectively, in corrected and absolute volumes when we compared O with OO groups. This enlargement was statistically significant in correlation and linear regression with a moderate association between age and volume increment. We observed that there was an enlargement of around 2.0 ml per year in our sample. Figure 1 summarizes our data.

Table 3 – Old vs. Older groups comparisons for corrected and absolute volume

Group	Lateral ventricles			Third	Fourth	TW	
	Left	Right	Both				
Corrected volume	O	0.48±0.22	0.52±0.24	0.99±0.44	0.06±0.02	0.09±0.02	1.2±0.45
	OO	1.5±.88	1.5±.86	3.0±1.7	0.14±.05	0.11±.03	3.2±1.8
	p	< .001	< .001	< .001	< .001	.216	< .001
Absolute volume	O	6.3±3.2	6.8±3.2	13.1±6.2	.82±.33	1.2±.3	15.1±6.4
	OO	18.3±11.9	18.2±11.1	36.4±22.9	1.7±.7	1.3±.5	39.5±23.8
	p	.002	.001	.001	.001	.439	.001

p = Student's t test. Absolute volume in ml.

DISCUSSION

We assessed brain ventricles for the purpose of evaluating the aging effects on these structures and identifying which one has the best correlation with the healthy aging process. Our data showed that brain ventricles enlarge with age. Lateral ventricles are asymmetrical, and RLTV is slightly larger than LLTV. The third ventricle showed the best correlation with age in absolute and corrected volume measurements, and the fourth ventricle was the only compartment in which statistical significance was not observed. The use of corrected volumetric data provided a better fitness in linear regressions than absolute measurements.

Brain hypotrophy is a physiologic and multifactorial process and courses with proportional ventricular dilatation. This hypotrophy is secondary to neuronal size contraction¹¹, activation of glia and synaptic diminishing¹², myelin loss and deposition of neurofibrillary tangles¹³. We found a significant increase in the volume of the brain ventricular system in healthy elderly people. This findings has already been described by others^{4,14-18}, but we did not find any study focusing on the enlargement of ventricu-

lar compartments in Brazilians. Studies on the Brazilian population are important since environmental, toxic and ethnic factors may be associated with ventricular volume changes¹⁹. Furthermore, others²⁰ concluded that individual genetics plays a central role in ventricular volume increase in elderly people.

We show a significant enlargement in all ventricular compartments except for the fourth ventricle. Similar findings^{4,21} and also an insignificant reduction in fourth ventricle volume² throughout life have been described. The fourth ventricle may be less susceptible to atrophy since it has a direct relationship with older evolutionary structures or, as it is the only ventricle located in the posterior fossa, this region may create a different fluid dynamic or express a predominantly longitudinal (rather than centrifugal) pattern of atrophy, or the sum of these hypotheses. More studies are required to further understand this matter.

The volume of the third ventricle showed the best correlation in both corrected and absolute volumes vs. age in our data. In support to this, studies have shown an intense thalamic atrophy in healthy aging^{11,22}, and the best correlation between ventricular compartment and age², especially in men. Assessing this structure may be an important tool in the evaluation of aging; it is a relatively small ROI with a short time of segmentation and has an excellent intra-class correlation. In addition, others²³ have shown that the size of the thalamus did not differ in function of cerebral dominant side or sex. These data converge to draw more attention to third ventricle volume as an important parameter in the evaluation of healthy aging.

Some studies report significant asymmetry in brain structures^{3,23}, probably secondary to lateralized functions, while others do not²⁴. In our data, lateral ventricles, showed a slight asymmetry in which the left side was smaller than the right; however, in the literature both similar²⁵ and opposite³ findings are found. Although there are asymmetries, researchers³ have shown that aging effects are equal on both sides; in support of that, our data show a difference of less than 5% between r²-scores (.444 vs. .465; and .408 vs. .449 for corrected and absolute volume of left and right lateral ventricles, respectively). While different parenchymal areas have distinct rates of atrophy¹¹, the position of the ventricles and their plasticity to grow in any direction, depending on the tissue in contact with

them, tends to smooth those differences and represent the overall process of aging (parenchymal atrophy and ventricular system dilatation). Also, reports²⁶ show an increase in ventricular volume prior to detectable changes in the parenchyma.

Total ventricular volume is often assessed by researchers, and similar results have been obtained (Table 4). Indeed, the main variable associated with different results was age, but the male/female ratio and methodological differences may yield discrepant volumes. Our data on TVV was comparable with that of others and is an *ex vacuo* effect of parenchymal atrophy, even in healthy subjects. Studies suggest that in pathological conditions such as Alzheimer's, the tissue loss is more prominent and a consequently greater ventricular enlargement¹⁸; this makes normative data relevant in differentiating the physiological aging process from pathological changes of brain tissue. Also, quantitative analysis of neuroimaging is progressively acquiring more diagnostic value²⁷⁻²⁹. Consonant with other authors¹⁷, there is no significant change in total ICV.

As limitations, our sample, although quantitatively similar to that of others¹⁷, is a small one and may not represent the entire elderly population. Likewise, the-

re is no 1:1 male:female ratio that prevented an analysis by sex. Sex-related differences in brain structures is not unanimous²⁴, a good example of this is that Evan's index, a measure for normal-pressure hydrocephalus³⁰ does not consider sex.

Table 4 – Ventricular volumes (absolute in ml and corrected in %) in different studies

Reference	n	Age	Technique	TW	CV
Amarki et al. 2010	46	71.0±6.0	RM 3.0 T – Manual	37.0±18.0	2.5±1.2
Blatter et al., 1995*	15	59.8±2.2	RM 1.5 T – Manual	24.2±12.2	–
Matsumae et al., 1996	22	72.0±5.0	RM 1.5 T – Semiautomatic	33.0±10.0	2.4±0.6
Carmichael et al., 2010*	52	83.6±4.4	RM 1.5 T – Automatic	30.7±12.6	–
Resnick et al., 2000	63	64.6±3.2	RM 1.5 T – Semiautomatic	25.2±10.8	–
This study	21	67.7±6.3	RM 1.5 T – Manual	22.1±17.3	1.8±1.4

TVV = total ventricular volume; CVV = corrected ventricular volume. *Only women data were used. *Prospectively healthy subjects.

CONCLUSIONS

Healthy aging occurs with a significant enlargement of the brain ventricles. All ventricular compartments, except for the fourth ventricle, increase in volume.

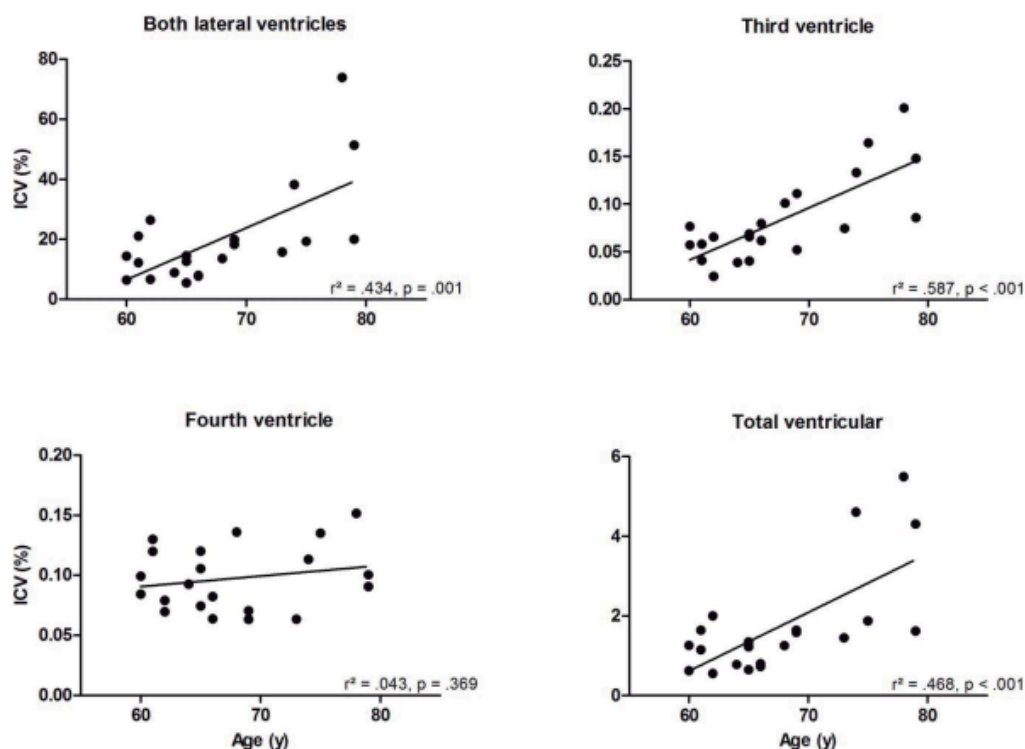


Figure 1. Linear regressions of both lateral, third and fourth ventricles and total ventricular volumes. ICV = intracranial volume.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank to FACEPE – Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco.

REFERENCES

- Ferrarini L, Palm WM, Olofsen H, van Buchem MA, Reiber JH, Admiraal-Behloul F. Shape differences of the brain ventricles in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2006 Sep;32(3):1060-9. PubMed PMID: 16839779.
- Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1995 Feb;16(2):241-51. PubMed PMID: 7726068.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, Soady SA, Sullivan RJ, Patterson LJ, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):527-36. PubMed PMID: 1549213.
- Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ, Holland D, et al. One-year brain atrophy evident in healthy aging. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009 Dec 02;29(48):15223-31. PubMed PMID: 19955375. Pubmed Central PMCID: 2827793.
- Guimaraes RM, Schaufelberger MS, Santos LC, Duran FL, Menezes PR, Scazufca M, et al. Longitudinal brain volumetric changes during one year in non-elderly healthy adults: a voxel-based morphometry study. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2012 Jun;45(6):516-23. PubMed PMID: 22450370. Pubmed Central PMCID: 3854293.
- Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003 Apr 15;23(8):3295-301. PubMed PMID: 12716936.
- Ambarki K, Israelsson H, Wahlén A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Brain ventricular size in healthy elderly: comparison between Evans index and volume measurement. *Neurosurgery*. 2010 Jul;67(1):94-9; discussion 9. PubMed PMID: 20559096.
- Chung SC, Tack GR, Yi JH, Lee B, Choi MH, Lee BY, et al. Effects of gender, age, and body parameters on the ventricular volume of Korean people. *Neuroscience letters*. 2006 Mar 06;395(2):155-8. PubMed PMID: 16300889.
- Harvey RW. The volume of the ventricles of the brain. *The Anatomical Record*. 1911;5(6):301-5.
- Cramer GD, Allen DI, DiDio LJ. Volume determinations of the encephalic ventricles with CT and MRI. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*. 1990;12(1):59-64. PubMed PMID: 2345898.
- Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the neurosciences*. 2010;21(3):187-221. PubMed PMID: 20879692.
- Lynch AM, Murphy KJ, Deighan BF, O'Reilly JA, Gun'ko YK, Cowley TR, et al. The impact of glial activation in the aging brain. *Aging and disease*. 2010 Dec;1(3):262-78. PubMed PMID: 22396865. Pubmed Central PMCID: 3295033.
- Anderton BH. Ageing of the brain. *Mechanisms of ageing and development*. 2002 Apr;123(7):811-7. PubMed PMID: 11869738.
- Carmichael OT, Kuller LH, Lopez OL, Thompson PM, Dutton RA, Lu A, et al. Cerebral ventricular changes associated with transitions between normal cognitive function, mild cognitive impairment, and dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2007 Jan-Mar;21(1):14-24. PubMed PMID: 17334268. Pubmed Central PMCID: 2879163.
- Lemaitre H, Crivello F, Grassiot B, Alperovitch A, Tzourio C, Mazoyer B. Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *NeuroImage*. 2005 Jul 01;26(3):900-11. PubMed PMID: 15955500.
- Long X, Liao W, Jiang C, Liang D, Qiu B, Zhang L. Healthy aging: an automatic analysis of global and regional morphological alterations of human brain. *Academic radiology*. 2012 Jul;19(7):785-93. PubMed PMID: 22503890.
- Matsumae M, Kikinis R, Morocz IA, Lorenzo AV, Sandor T, Albert MS, et al. Age-related changes in intracranial compartment volumes in normal adults assessed by magnetic resonance imaging. *Journal of neurosurgery*. 1996 Jun;84(6):982-91. PubMed PMID: 8847593.
- Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, Smith M, Accomazzi V, Wells JL, et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain : a journal of neurology*. 2008 Sep;131(Pt 9):2443-54. PubMed PMID: 18669512. Pubmed Central PMCID: 2724905.
- Brickman AM, Schupf N, Manly JJ, Luchsinger JA, Andrews H, Tang MX, et al. Brain morphology in older African Americans, Caribbean Hispanics, and whites from northern Manhattan. *Archives of neurology*. 2008 Aug;65(8):1053-61. PubMed PMID: 18695055. Pubmed Central PMCID: 2692286.
- Kremen WS, Panizzon MS, Neale MC, Fennema-Notestine C, Prom-Wormley E, Eyer LT, et al. Heritability of brain ventricle volume: converging evidence from inconsistent results. *Neurobiology of aging*. 2012 Jan;33(1):1-8. PubMed PMID: 20363053. Pubmed Central PMCID: 3221930.
- Walhovd KB, Westlye LT, Amlie N, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, et al. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiology of aging*. 2011 May;32(5):916-32. PubMed PMID: 19570593. Pubmed Central PMCID: 4040218.
- Sullivan EV, Rosenbloom M, Serventi KL, Pfefferbaum A. Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiology of aging*. 2004 Feb;25(2):185-92. PubMed PMID: 14749136.
- Szabo CA, Lancaster JL, Xiong J, Cook C, Fox P. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in normal persons. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2003 Apr;24(4):644-7. PubMed PMID: 12695196.
- Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, Gottlieb GL, Kohn M, Zimmerman R, et al. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991 Apr 01;88(7):2845-9. PubMed PMID: 2011592. Pubmed Central PMCID: 51336.
- Aukland SM, Odberg MD, Gunny R, Chong WK, Eide GE, Rosendahl K. Assessing ventricular size: is subjective evaluation accurate enough? New MRI-based normative standards for 19-year-olds. *Neuroradiology*. 2008 Dec;50(12):1005-11. PubMed PMID: 18622601.
- Resnick SM, Goldszal AF, Davatzikos C, Golski S, Kraut MA, Metter EJ, et al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cerebral cortex*. 2000 May;10(5):464-72. PubMed PMID: 10847596.
- Min J, Moon WJ, Jeon JY, Choi JW, Moon YS, Han SH. Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment. *AJR American journal of roentgenology*. 2017 Mar;208(3):617-23. PubMed PMID: 28075620.
- Szczepiek E, Czerwoski L, Nowinski K, Jurkiewicz J, Czernicki Z. Evaluation of volumetric changes in differential diagnosis of brain atrophy and active hydrocephalus. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015;840:59-67. PubMed PMID: 25310958.
- Ishii K, Soma T, Shimada K, Oda H, Terashima A, Kawasaki R. Automatic volumetry of the cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2013 Jan;3(1):489-96. PubMed PMID: 24516417. Pubmed Central PMCID: 3919424.
- Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005 Sep;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v. PubMed PMID: 16160425.

ANEXO A – CARTA DE ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br



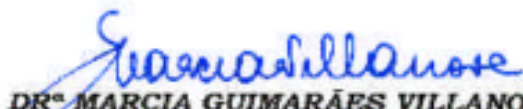
Ribeirão Preto, 30 de agosto de 2006

Ofício nº 2451/2006
CEP/MGV

Prezada Senhora,

O trabalho intitulado **“VOLUMETRIA DE ESTRUTURAS MESIAIS DO LOBO TEMPORAL PARA A DIFERENCIAÇÃO ENTRE PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER, COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E IDOSO NORMAL”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 232ª Reunião Ordinária realizada em 28/08/2006, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 9815/2006.

Atenciosamente,


DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Secretária do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora
LUCIANA RODRIGUES PINTO DANTAS
PROF. DR. ANTÔNIO CARLOS DOS SANTOS (Orientador)
Depto. de Clínica Médica
Centro de Ciências das Imagens e Física Médica