

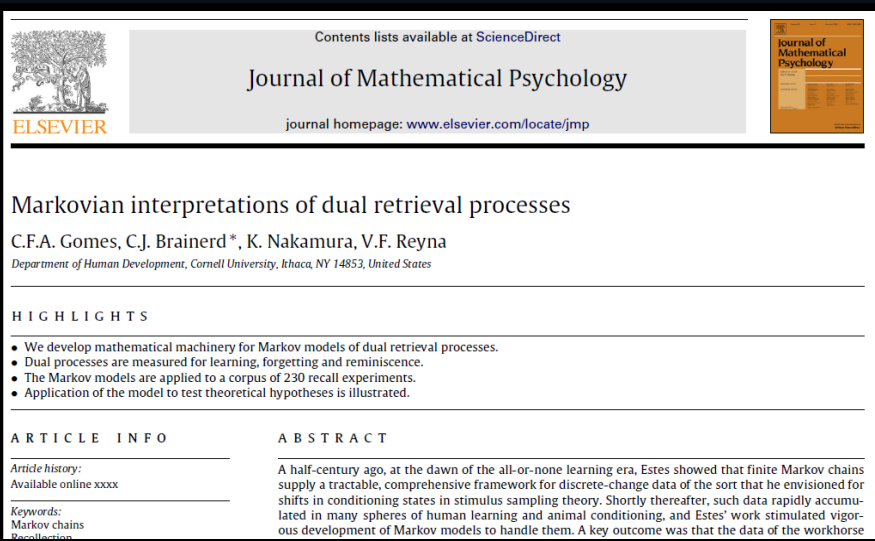
Processos de recordação durante comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer (DA)

Carlos F. A. Gomes

(carlos.fagomes@gmail.com)

26 de Outubro, 2018

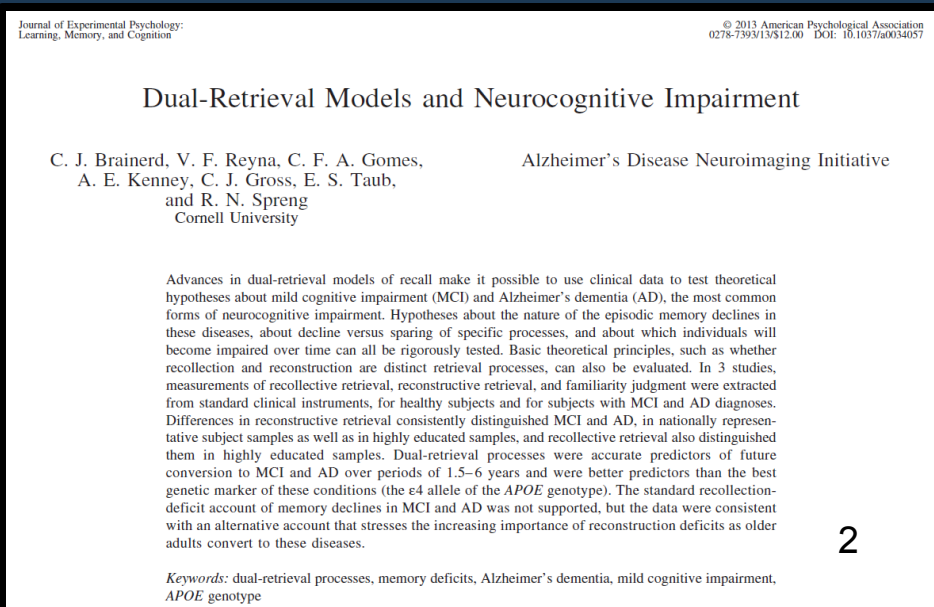
Artigos da apresentação



Brainerd, C.J., Reyna, V.F., Gomes, C.F.A., Kenney, A.E., Gross, C.J., Taub, E.S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Dual-retrieval models and neurocognitive impairment. *JEP:LMC*, 40, 41-65.

Gomes, C.F.A., Brainerd, C.J., Nakamura, K., & Reyna, V.F. (2014). Markovian interpretations of dual retrieval processes. *JMP*, 59, 50-64.*

*Special issue in honor of Bill Estes (1919-2011):
<https://www.psychologicalscience.org/observer/r-emembering-william-k-estes>



Take-home messages

1. É possível obter medidas quantitativas simples de processos de recordação com testes clínicos de memória rotineiramente utilizados
 - A solução proposta é analítica ao invés de metodológica (modelo de recordação dupla)

2. Nem todos declínios de memória são iguais...
 - Alguns estão mais fortemente relacionados com doença do que outros: Declínios na operação de reconstrução estão mais associados com CCL e DA do que declínios na operação de acesso direto

Roteiro

1. Comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer
2. Incerteza sobre a natureza dos declínios de memória em CCL e DA
 - Limitações de técnicas tradicionais (validade, alta-demanda cognitiva)
3. Buscar por uma solução de baixa-demanda cognitiva que permita estudo sistemático dos processos de memória em CCL e DA
 - Modelo de recordação dupla
4. O que já se aprendeu através da aplicação do modelo em amostras de populações clínicas

Envelhecimento e doenças de memória

Envelhecimento e memória

- Diminuição na velocidade de processamento de informações (Salthouse and colleagues)
- Declínios em habilidade numérica (Hedden & Gabrielli, 2004)
- Declínios de memória no envelhecimento saudável (Park et al., 2002)
 - Podem começar a partir da metade dos 30 anos
 - São de natureza episódica ao invés de semântica

CCL e doença de Alzheimer

→ Declínios de memória durante CCL e DA são diferentes

- DA: Natureza episódica & semântica (Nebes, 1989)
- CCL: Pouco documentado...

→ O que é CCL e DA?

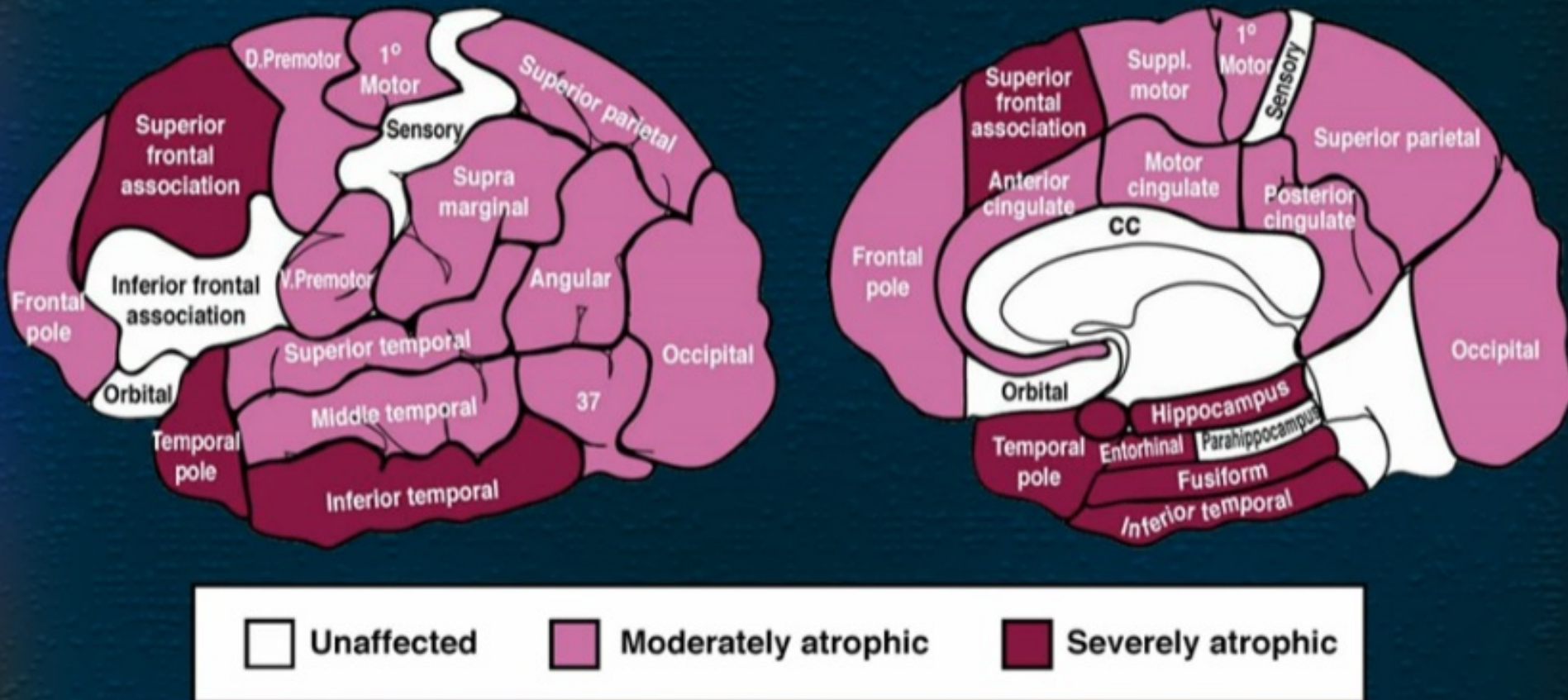
- CCL (tipo amnésico) / mild neurocog. disorder* é um estágio clínico que usualmente precede DA (uma versão amena de DA)
- DA é a principal causa de demência / major neurocog. disorder* :
 - Placas de A β e presença de emaranhados neurofibrilares (hyperphosphorylated τ proteins)
 - Provável DA e possível DA (trajetória atípica, outras pathos)
 - Começo tardio ou precoce

* DSM-5

Doença de Alzheimer

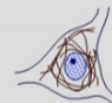
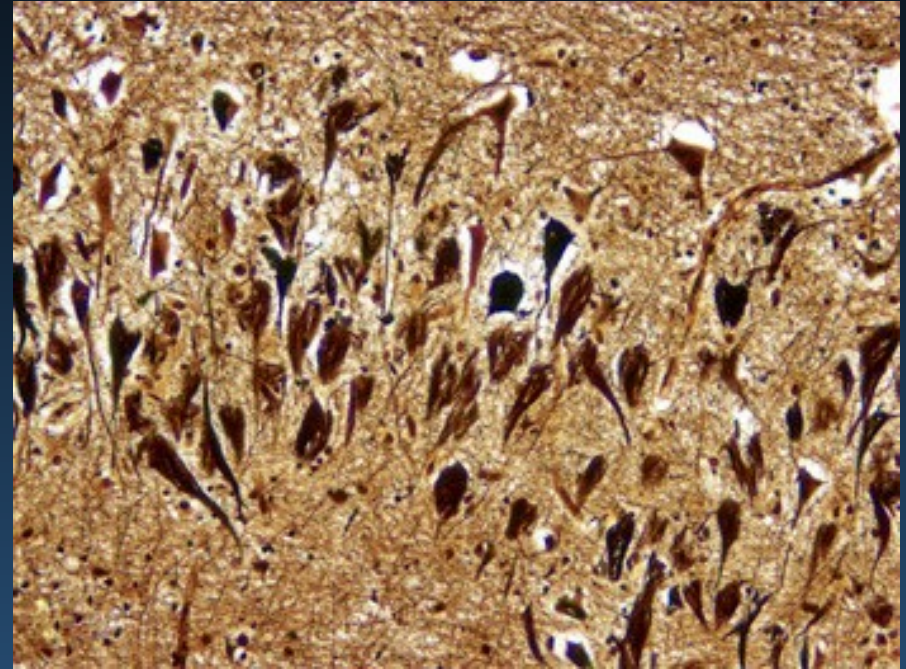
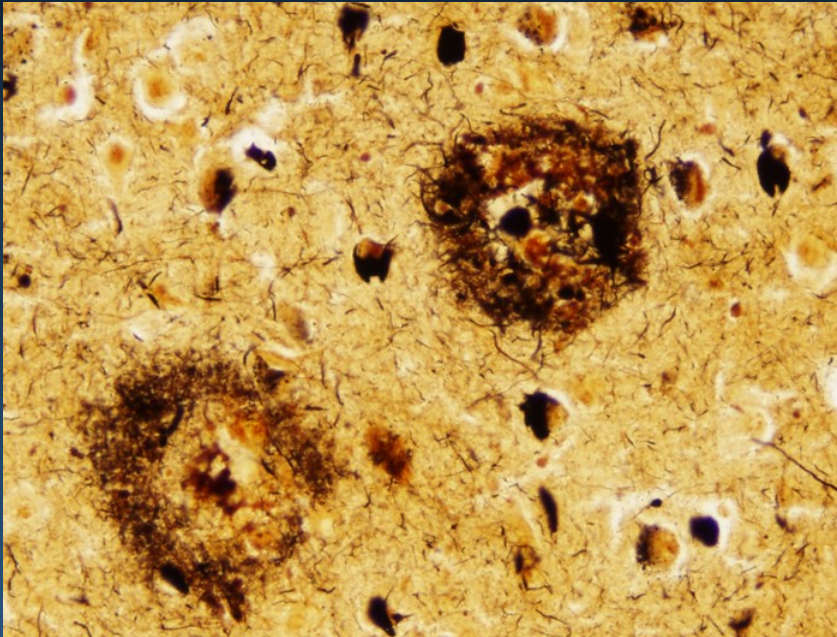
→ Brain atrophy in AD

Halliday et al. 2003



Doença de Alzheimer

→ A β plaques and hyperphosphorylated τ



pre-tangle

early

mature

ghost

Teorias de processo duplo

- Segundo teorias de processo duplo (Brainerd & Reyna, 2001; Wixted & Mickes, 2010; Yonelinas, 2002), existem três possíveis loci para declínios de memória episódica:
 - Declínios em processos de recuperação/literal:
 - Ativação de traços que preservam a forma superficial de um evento do passado (usualmente acompanhada pela fenomenologia de re-experiência do evento)
 - Declínios em processos de familiaridade/essência:
 - Ativação de traços que preservam o significado ou compreensão de um evento do passado (usualmente acompanhada pela sensação de familiaridade)
 - Declínios em ambos processos

Teorias de processo duplo

- Entretanto, existe pouca investigação sistemática sobre a natureza dos declínios de memória observados no envelhecimento saudável e não-saudável (CCL, DA)
- Duas possíveis causas:
 1. Técnicas tradicionais geram demanda cognitiva maior do que indivíduos de populações clínicas conseguem fornecer, como adultos com demência. (Incerteza sobre a validade das técnicas ao longo do desenvolvimento em função de diferenças no nível de compreensão das instruções.)
 2. Maioria das técnicas tradicionais foram elaboradas para testes de reconhecimento, mas diferenças ao longo do desenvolvimento são maiores em recordação do que reconhecimento

Teorias de processo duplo

→ Uma solução proposta recentemente (modelo de recordação dupla; Gomes et al., 2014) envolve extrair medidas quantitativas simples de processos duplos...

1. sem necessidade de usar julgamentos metacognitivos, mas apenas olhando para padrões de recordação ao longo de múltiplos testes (baixa demanda cognitiva);
2. usando o formato de teste que produz maiores diferenças em memória episódica ao longo do desenvolvimento (recordação);
3. usando o mesmo procedimento já adotado em testes clínicos de memória (RAVLT, CVLT, CERAD, ADAS, etc.)

Modelo de recordação dupla

→ Pressuposto de que processos duplos podem ser mapeados através da ocupação de dois estados no qual a probabilidade de recordação é maior do que 0:



recuperação de traços literais é mapeado com a ocupação do estado L (learned) □ operação de acesso direto



recuperação de traços de essência é mapeado com a ocupação do estado P (partially learned) □ operações de reconstrução + familiaridade

Ilustração do procedimento e modelo

Modelo de recordação dupla

Estudo de uma lista de
itens
(e.g., palavras, objetos,
imagens, etc)

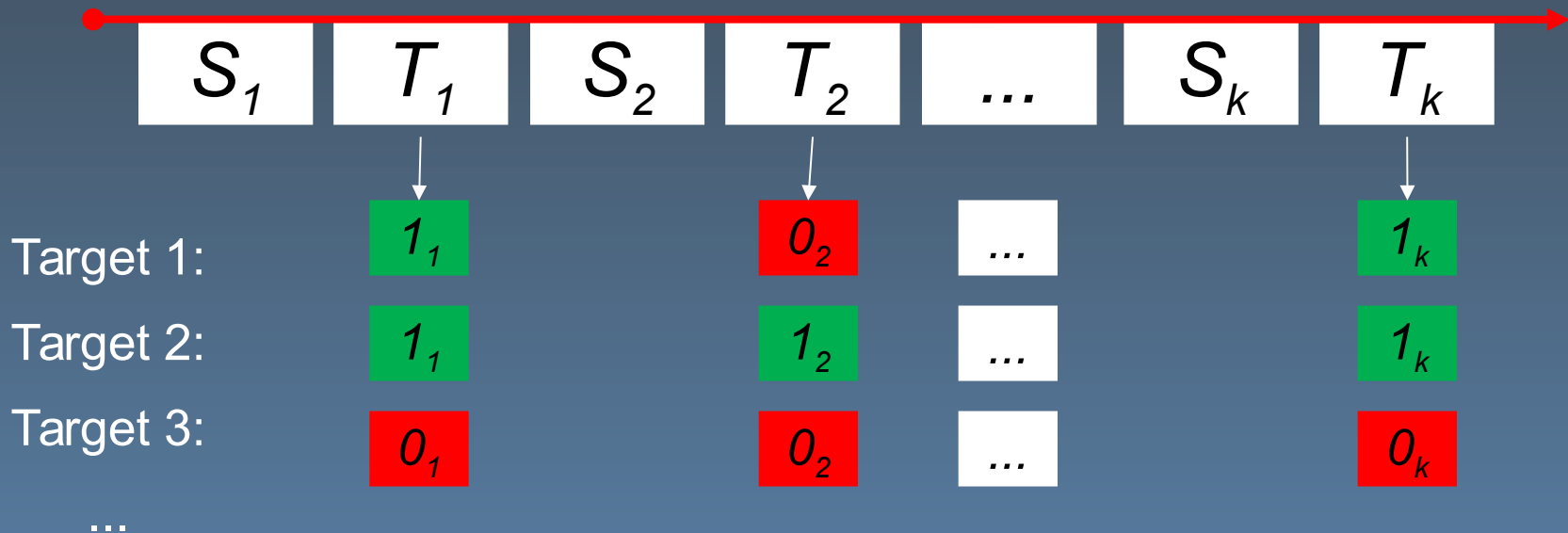
Uva
Casa
Árvore
Bola
Lápis
Sapato

BA, 30"

Teste de recordação:
“Escreva o maior
número possível de
palavras que você viu
anteriormente”

Modelo de recordação dupla

- Acesso direto (D), reconstrução (R), e julgamento de familiaridade (F) são medidos através da aplicação de uma cadeia finita de Markov a dados de recordação (livre, associativa, com pista, etc) ao longo de **múltiplos testes**

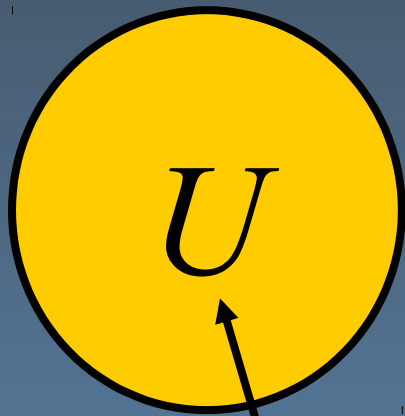


- 2^k padrões de erro (0) e sucesso (1) ao longo dos testes

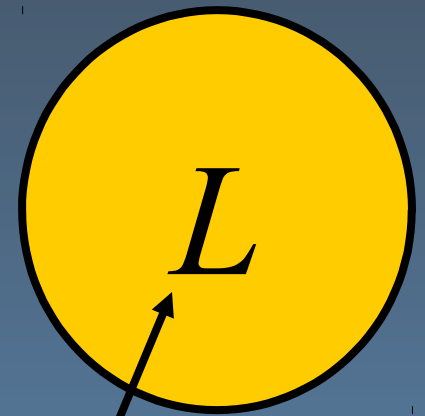
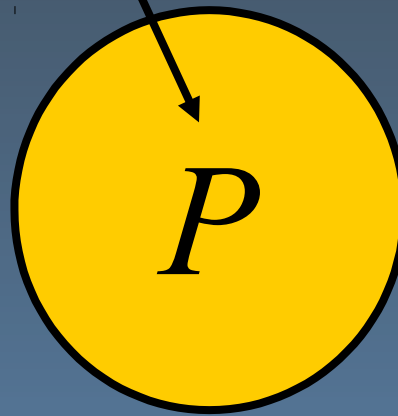
Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo
 - Transições em um espaço finito de estados

Partially learned
state



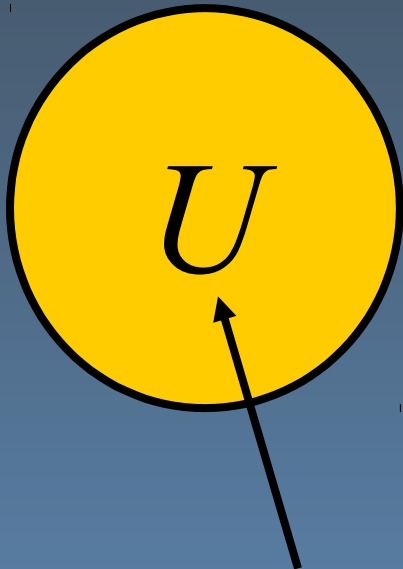
Unlearned state



Learned state

Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo
 - Transições em um espaço finito de estados



Unlearned state

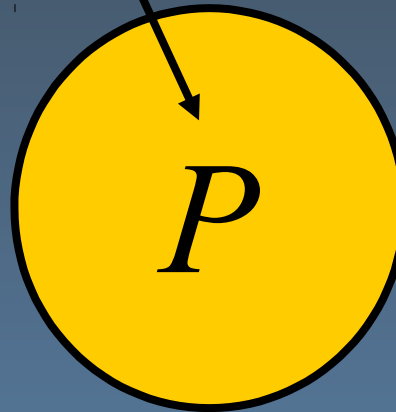
Um item no **estado U**
não pode ser
recordado, $p = 0$

Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo
 - Transições em um espaço finito de estados

Partially learned
state

Um item no estado P
pode é recordado com
 $0 < p < 1$

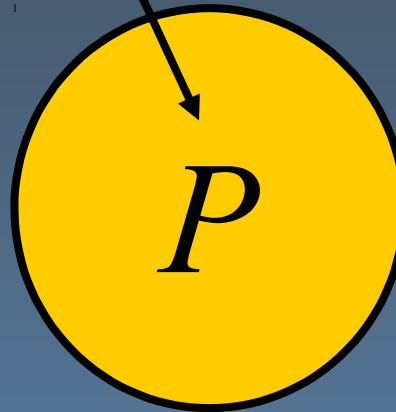


- Itens são **reconstruídos** através de informações parciais
- Itens reconstruídos geram um sinal de familiaridade
Se o sinal for forte o suficiente para passar um critério interno de resposta, o item é recordado

Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo
 - Transições em um espaço finito de estados

Partially learned
state



- Parâmetros do **estado P**:
 - Reconstrução (R)
 - Julgamento de familiaridade (J)

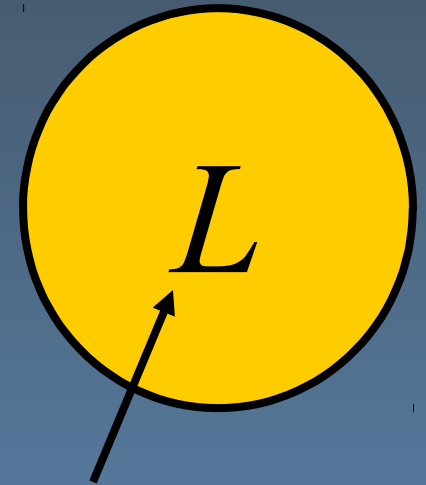
Recuperação não-vívica

Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo
 - Transições em um espaço finito de estados

Um item no estado L
é recordado com
 $p = 1$

- **Acesso direto** aos traços literais do item sem procurar através dos traços de outros itens
- Absorção de itens no estado L



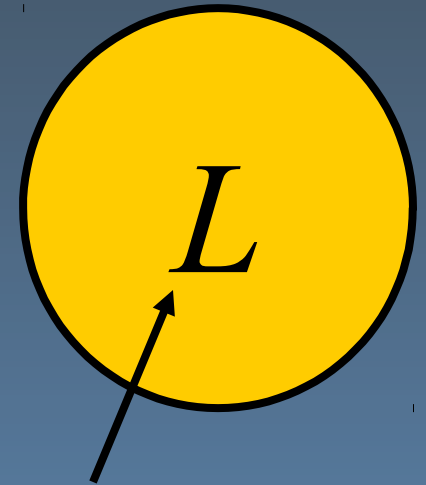
Learned state

Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo
 - Transições em um espaço finito de estados

- Parâmetros do estado L :
 - Acesso direto (D)

Recuperação vívida

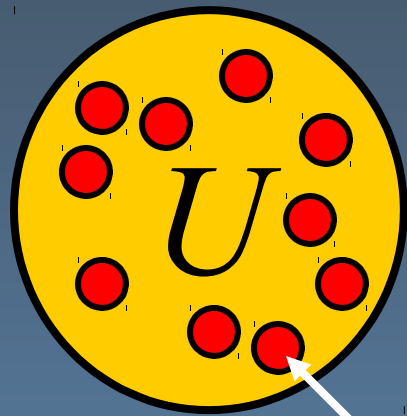


Learned state

Modelo de recordação dupla

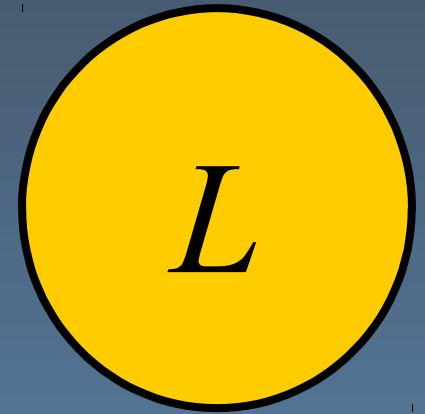
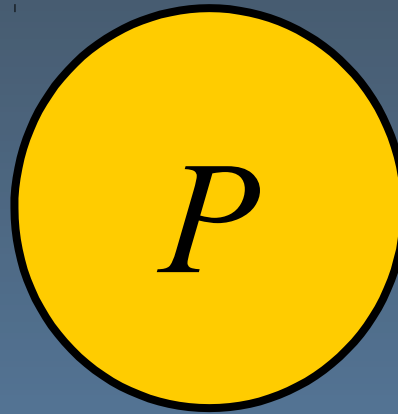
- Cadeia de Markov do modelo

antes da 1a
fase de estudo



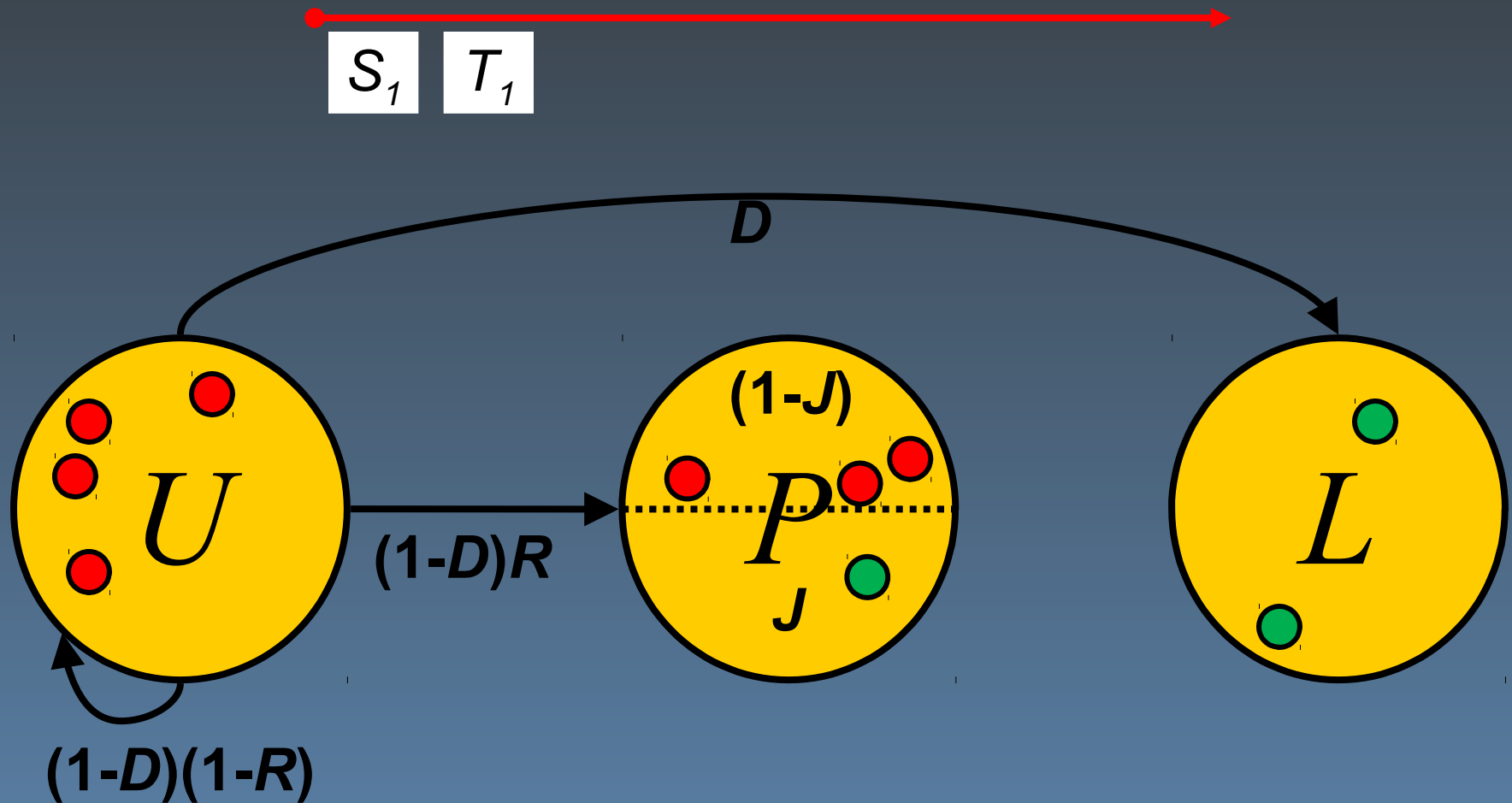
1 item

(e.g., Casa)



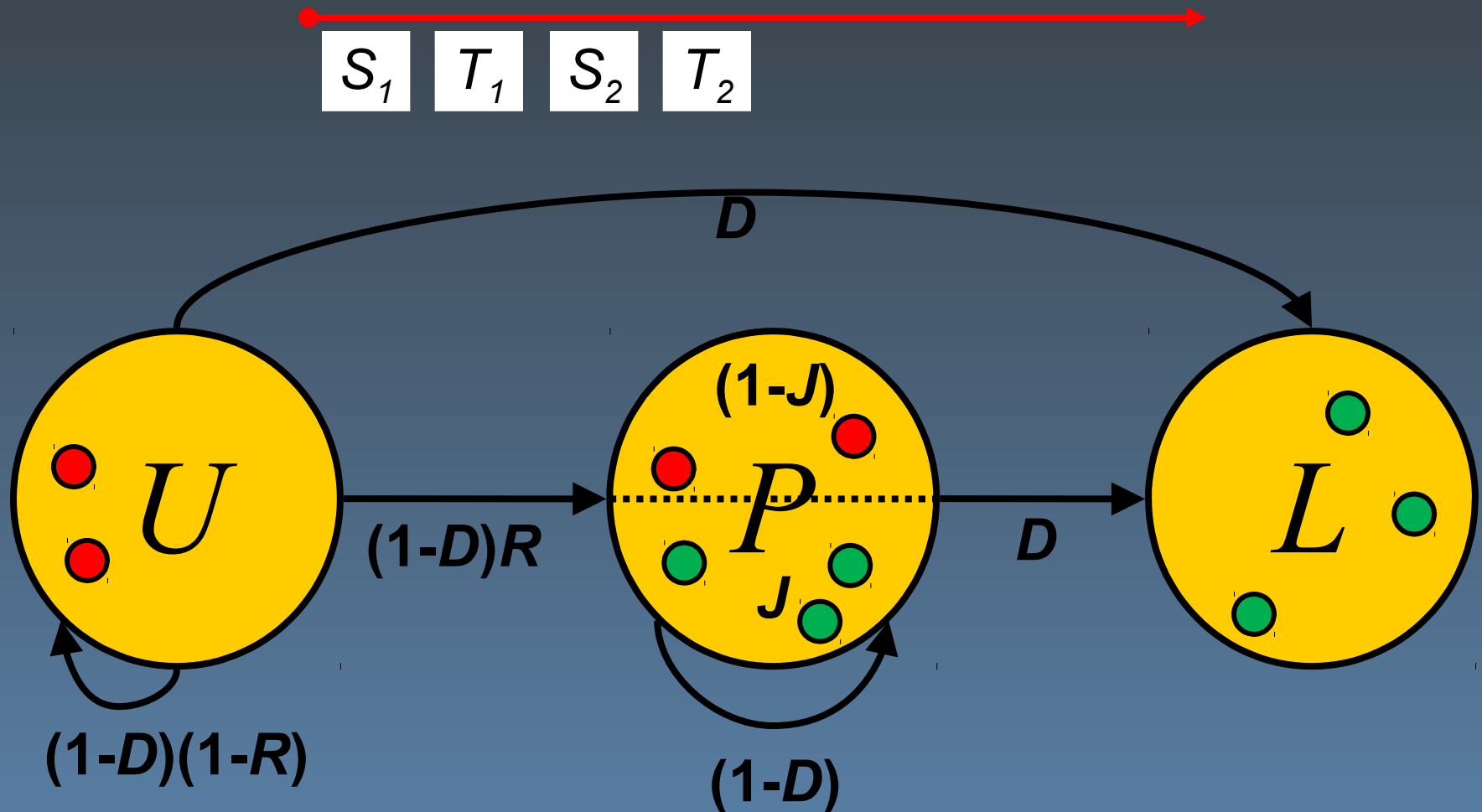
Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo



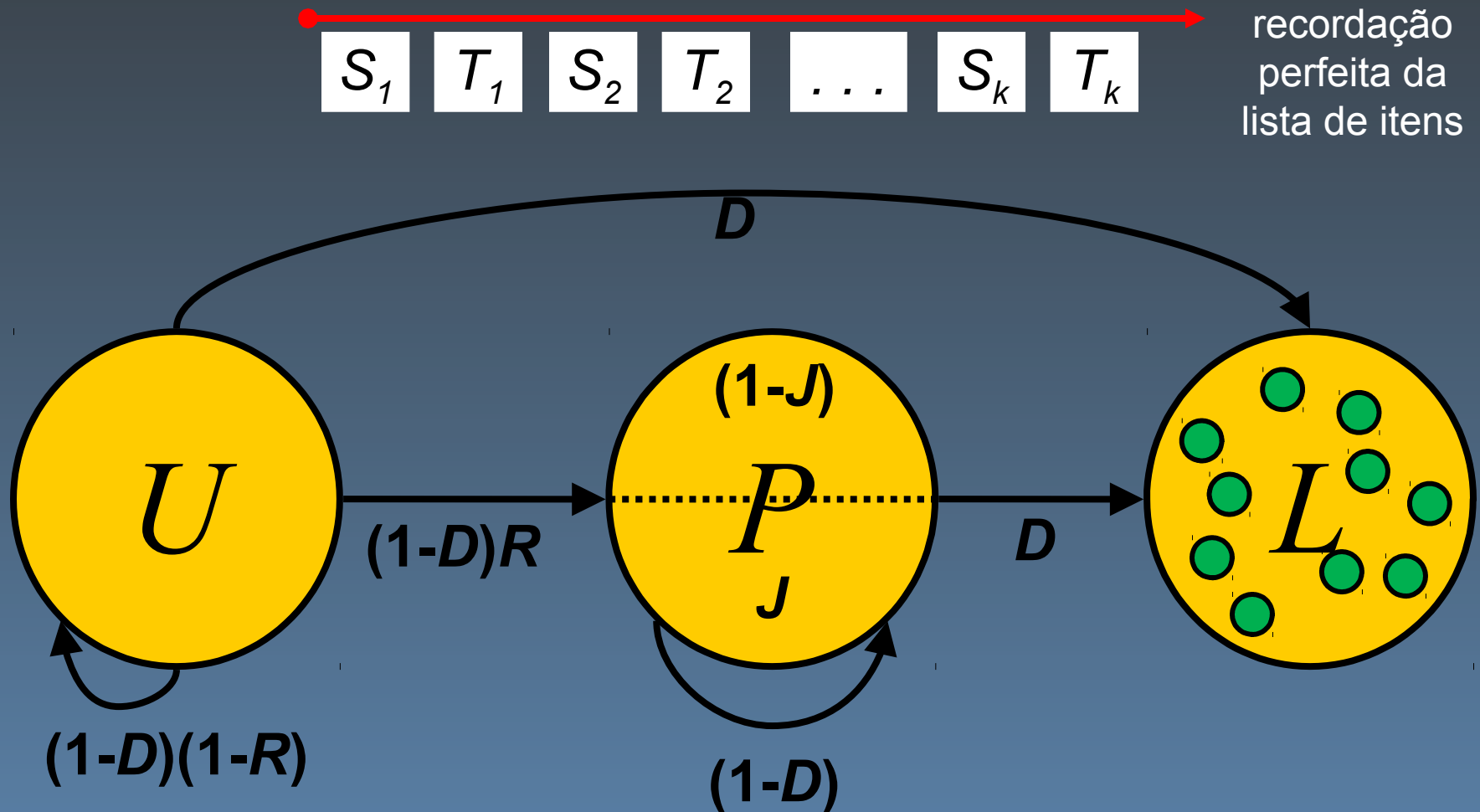
Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo



Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo



Modelo de recordação dupla

- O modelo mede processos de recuperação (D , R , J) durante:



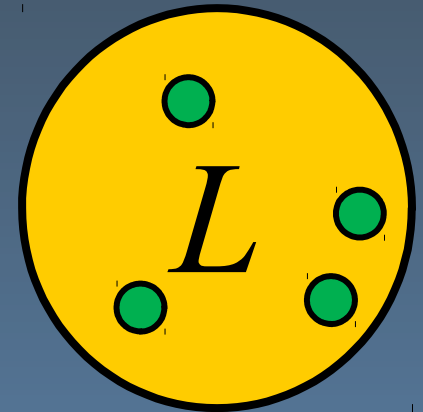
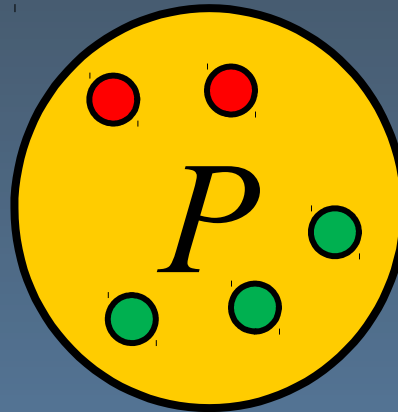
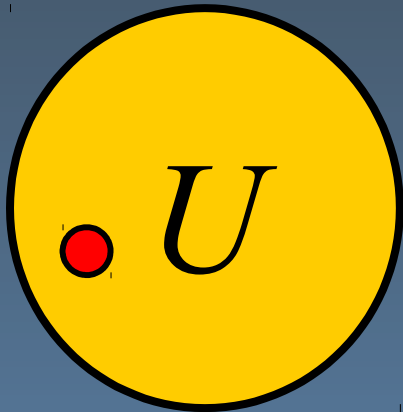
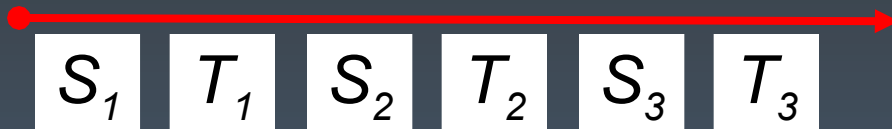
- E processos de esquecimento durante:



- Esquecimento de acesso direto (F_D):** Itens que ocupavam o estado L em T_k podem voltar ao estado U em T_{k+1} se as representações literais não são mais acessíveis
- Esquecimento de reconstrução (F_R):** Itens que ocupavam o estado P em T_k podem voltar ao estado U em T_{k+1} se as representações parciais não são mais acessíveis

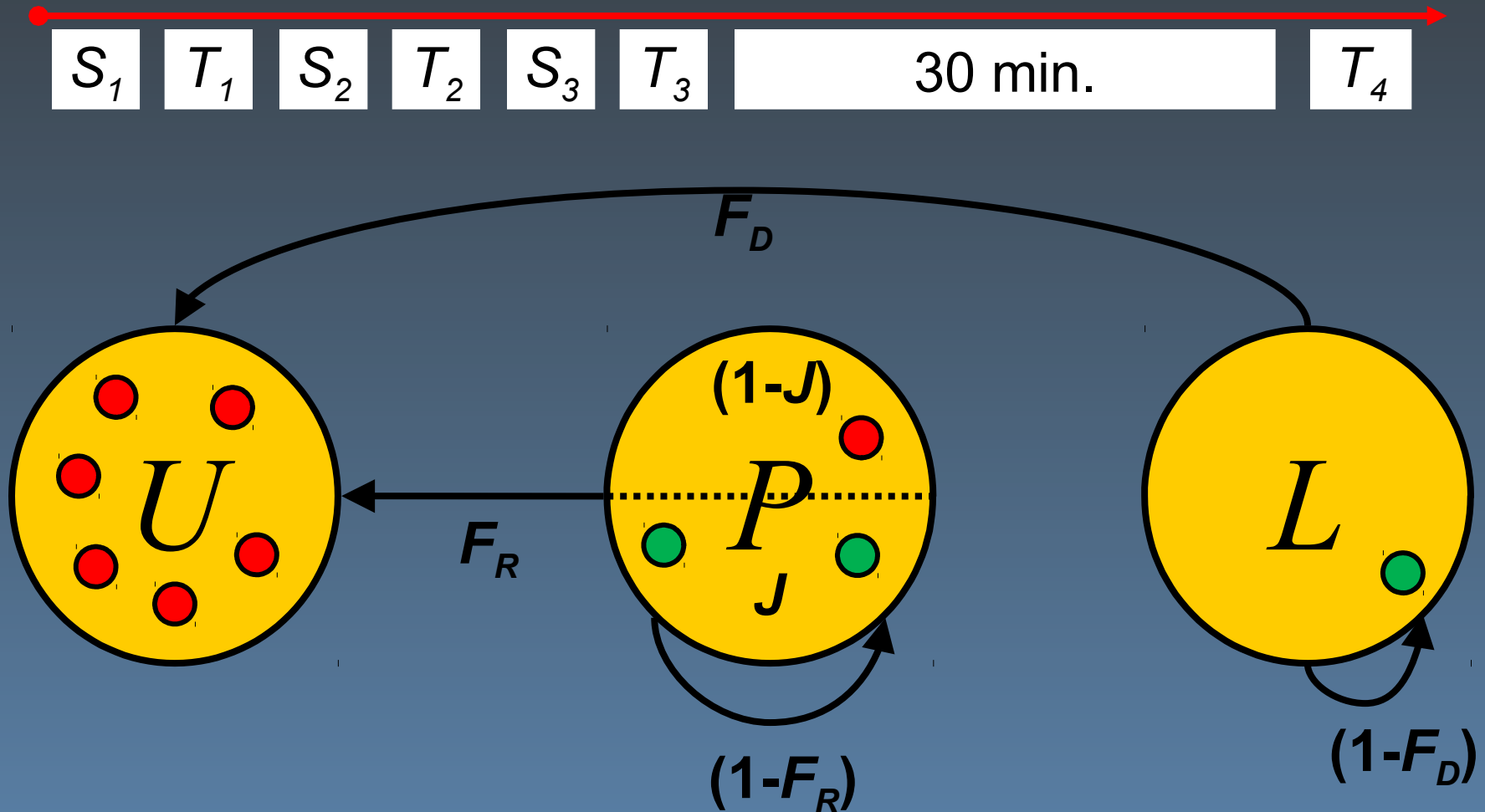
Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo



Modelo de recordação dupla

- Cadeia de Markov do modelo



Modelo de recordação dupla

- Todo o aparato matemático e estatístico do modelo já foi bem desenvolvido
- Tutoriais e programas para estimar parâmetros e rodar testes de ajuste estão disponíveis no site do Memory & Neuroscience lab da Cornelli:

<http://www.human.cornell.edu/hd/brainerd/research.cfm>

Extensão para testes neuropsicológicos

Extensão para testes neuropsi

- Testes clínicos de recordação (e.g., RAVLT, CVLT, CERAD, ADAS) fazem parte de baterias de testes para avaliação de comprometimento neurocognitive
- Desde que exista um mínimo de 3 ciclos de estudo-teste, ou até mesmo 3 testes separados após 1 única fase de estudo, é possível obter estimativas identificáveis dos parâmetros D , R , e J
- Desde que exista 1 teste adicional após um intervalo qualquer, é possível obter estimativas identificáveis dos parâmetros F_D e F_R

Extensão para testes neuropsi

- A solução é analítica ao invés de procedural:
 - Nenhuma parte do procedimento dos testes clínicos de recordação mais utilizados (e.g., RAVLT) precisa ser modificada
- Possibilidade de usar bancos de dados clínicos para avançar conhecimento sobre a natureza de comprometimentos neurocognitivos que afetam aprendizagem e esquecimento em populações de interesse
- O modelo separa os processos que são afetados por doença (o sinal) de processos que não são (o ruído), garantindo melhor capacidade de distinção de grupos clínicos e predição de surgimento de doença em relação a métodos usuais (e.g., número de palavras recordadas)

ADAMS e ADNI

Estudos longitudinais

- Estudos longitudinais de larga escala:

1. Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS):

- N = 856 idosos
- Amostra representativa de idosos nos US
- Resultados a nível de grupo (CERAD)

2. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

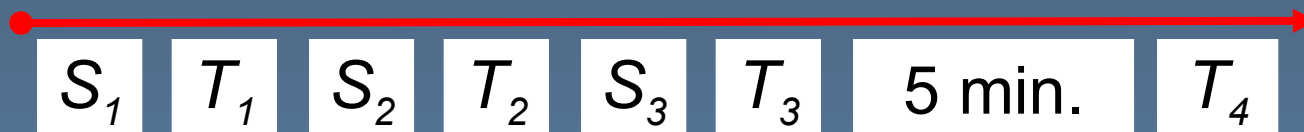
- N = 748 idosos
- Amostra não representativa (centros nos US e Canada, educação avançada)
- Resultados a nível individual (RAVLT)

ADAMS

Diagnóstico e predição de CCL e DA

ADAMS

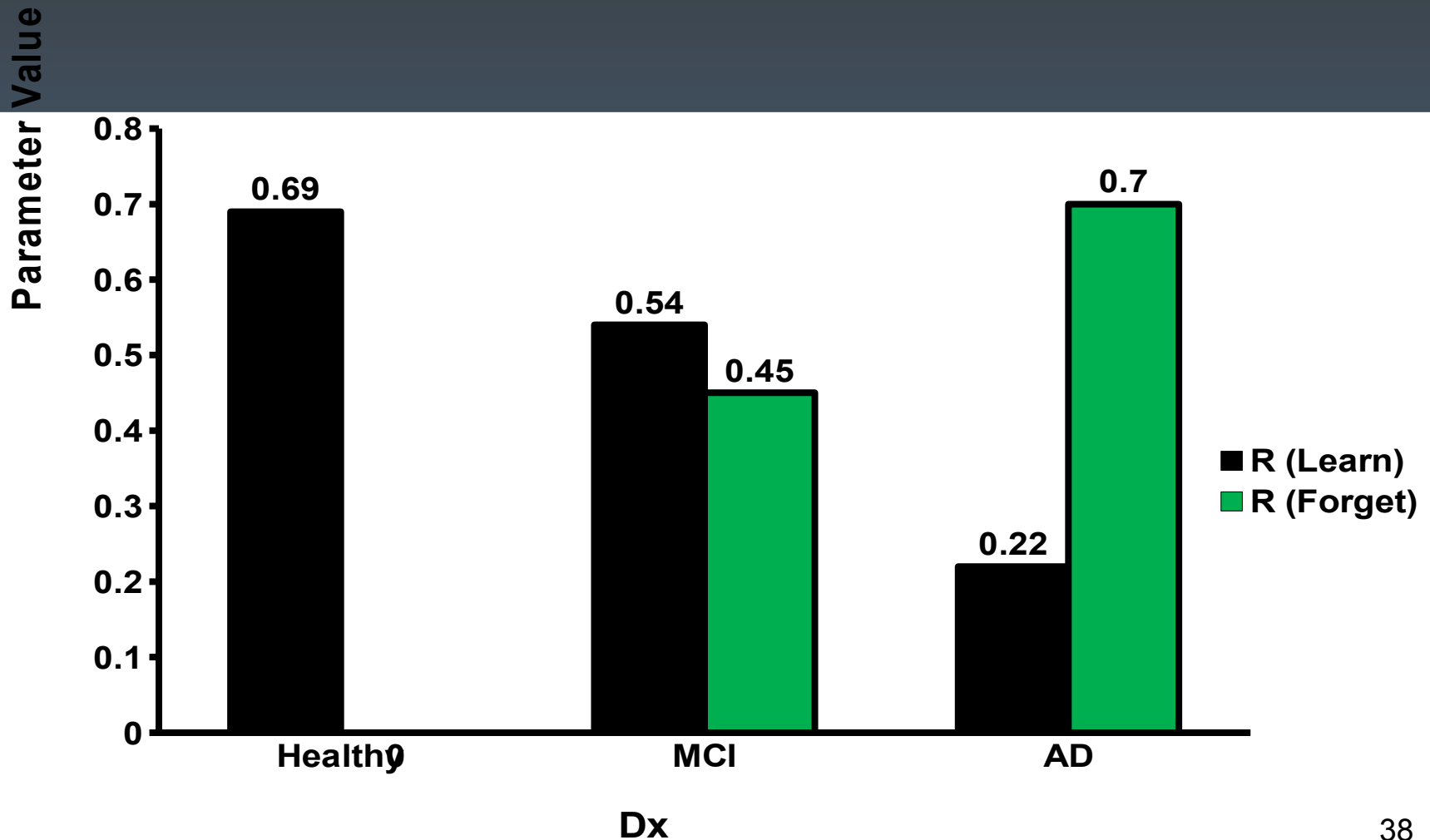
- Quatro seções longitudinais (A, B, C, D) ao longo de 6 anos
- N dos grupos clínicos (70-110 anos) na seção A:
 - 304 HC
 - 98 CCL amnésico
 - 224 DA
- Bateria possui um teste clínico com 3 ciclos de estudo-teste em uma lista de 10 palavras e 1 teste após intervalo: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)



- D , R , J , F_D e F_R podem ser estimados para cada grupo clínico

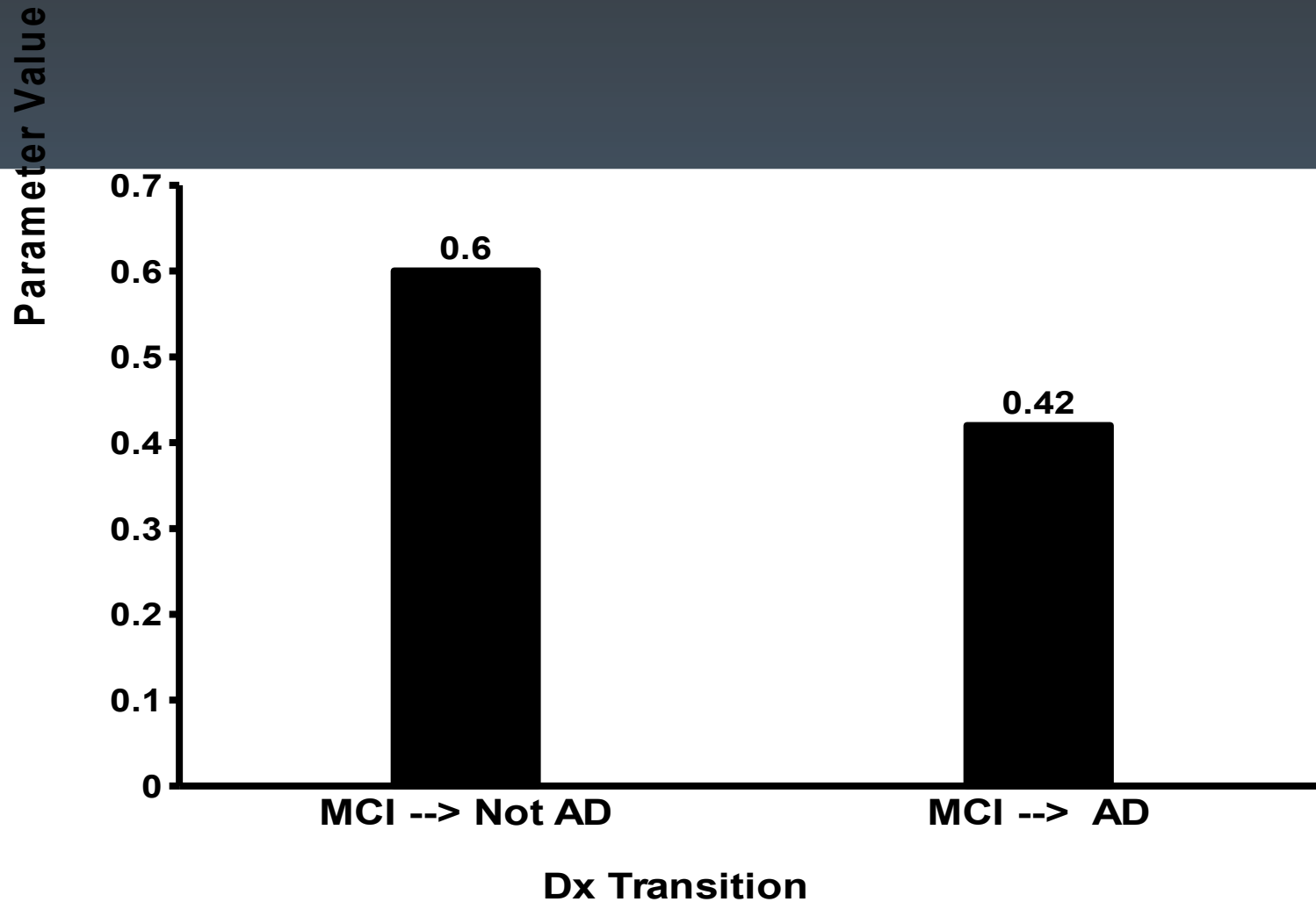
ADAMS

- Processos de reconstrução diferenciam grupos clínicos



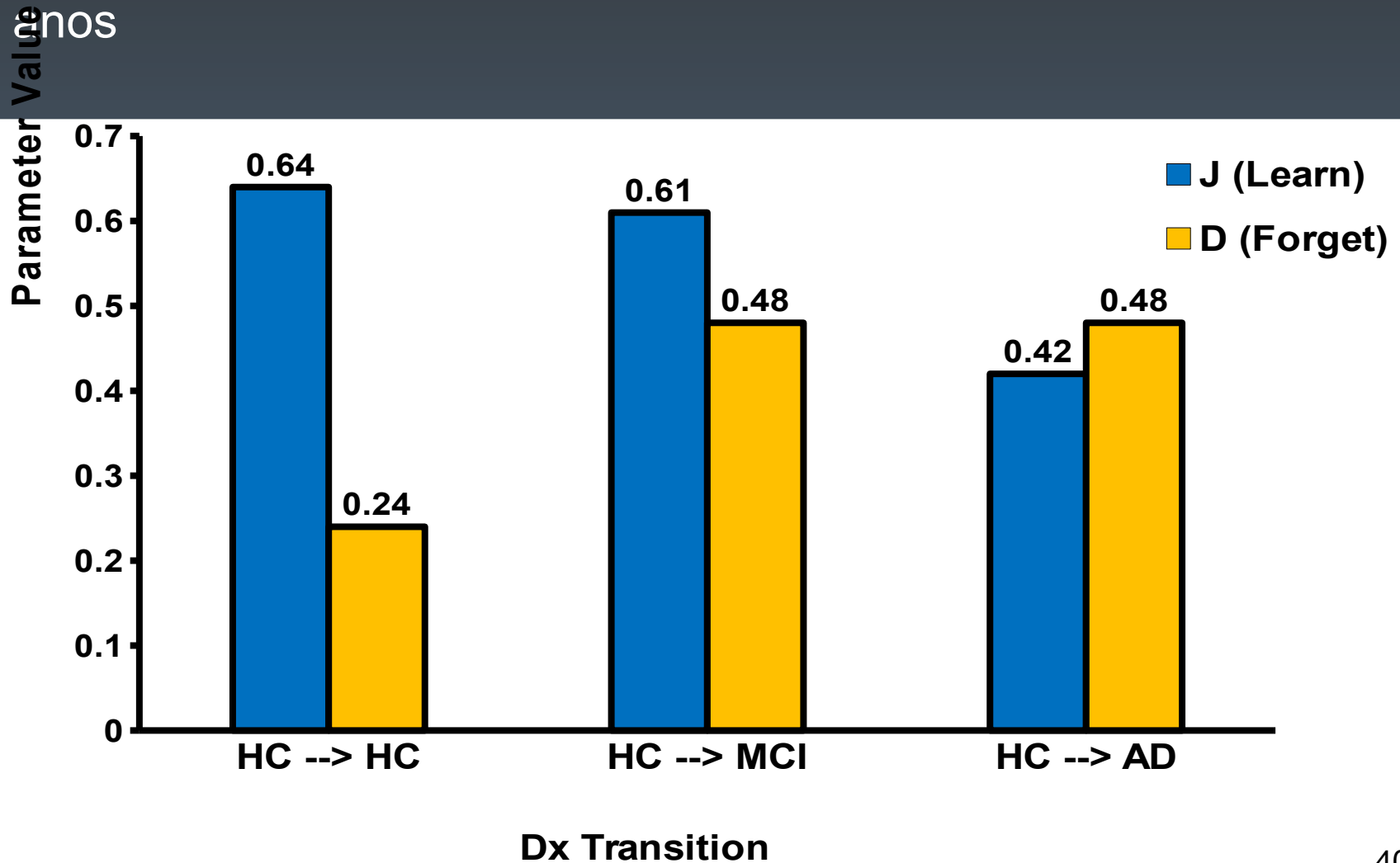
ADAMS

- Reconstrução prediz conversão CCL \rightarrow DA ao longo de 6 anos



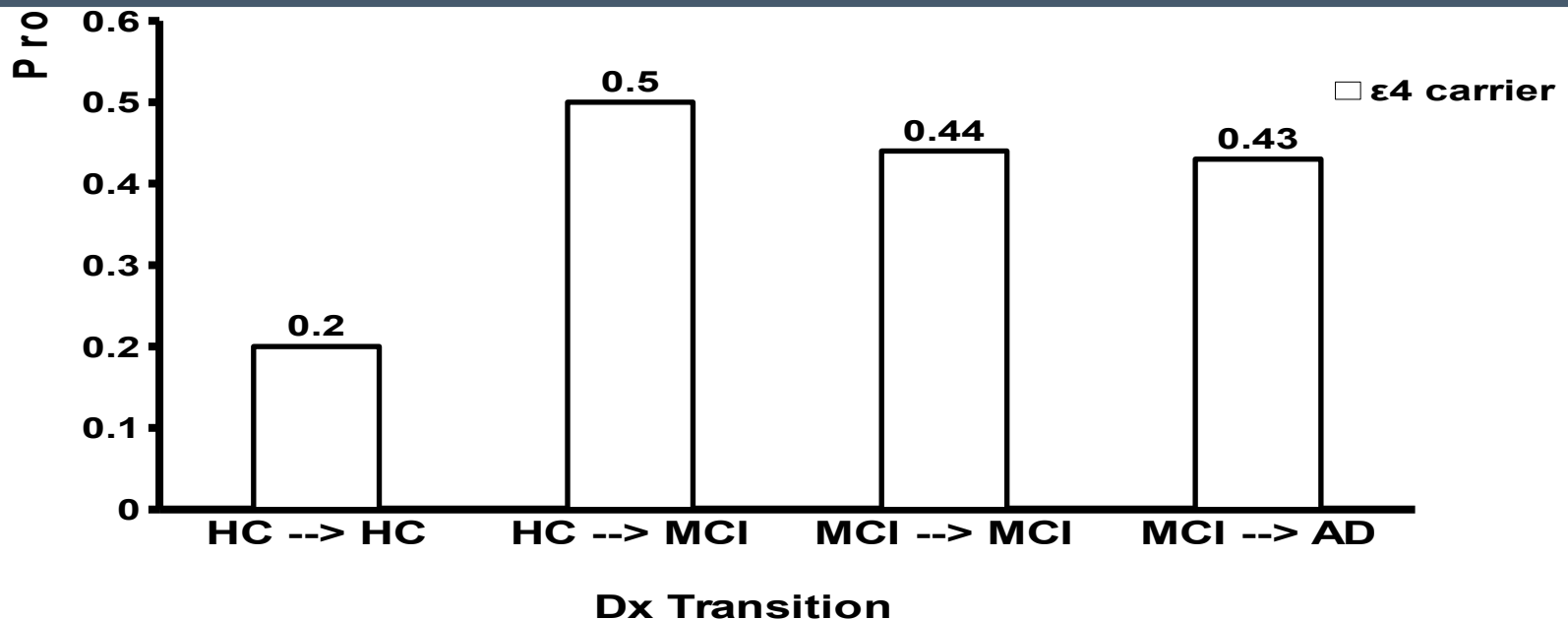
ADAMS

- Outros processos predizem conversão de HCs ao longo de 6 anos



ADAMS

- Predição de conversões com dados genéticos (APOE)
- Prediz apenas a conversão HC \rightarrow CCL



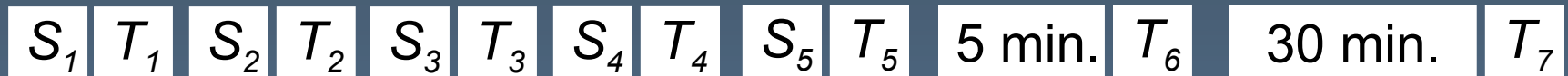
- **Resumo:**
- Processos de reconstrução (recuperação, R , e esquecimento, F_R):
 - Diferenciam grupos HC, CCL, e DA
 - Predizem futura conversão CCL \rightarrow DA
- Processos diferentes predizem conversões futuras de idosos saudáveis:
 - HC \rightarrow CCL: Esquecimento de acesso direto (F_d)
 - HC \rightarrow DA: Esquecimento de acesso direto (F_d) e julgamento de familiaridade (J)
- ϵ_4 não prediz futura conversão CCL \rightarrow DA

ADNI

Diagnóstico e predição de CCL e DA

ADNI

- Alguns testes clínicos de recordação fornecem muito mais dados de recordação para cada indivíduo do que outros
- Dos testes que são amplamente utilizados, o **Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)** é o que fornece mais dados:
 - 5 ciclos de estudo-teste com lista de 15 palavras
 - 2 testes após intervalos de retenção



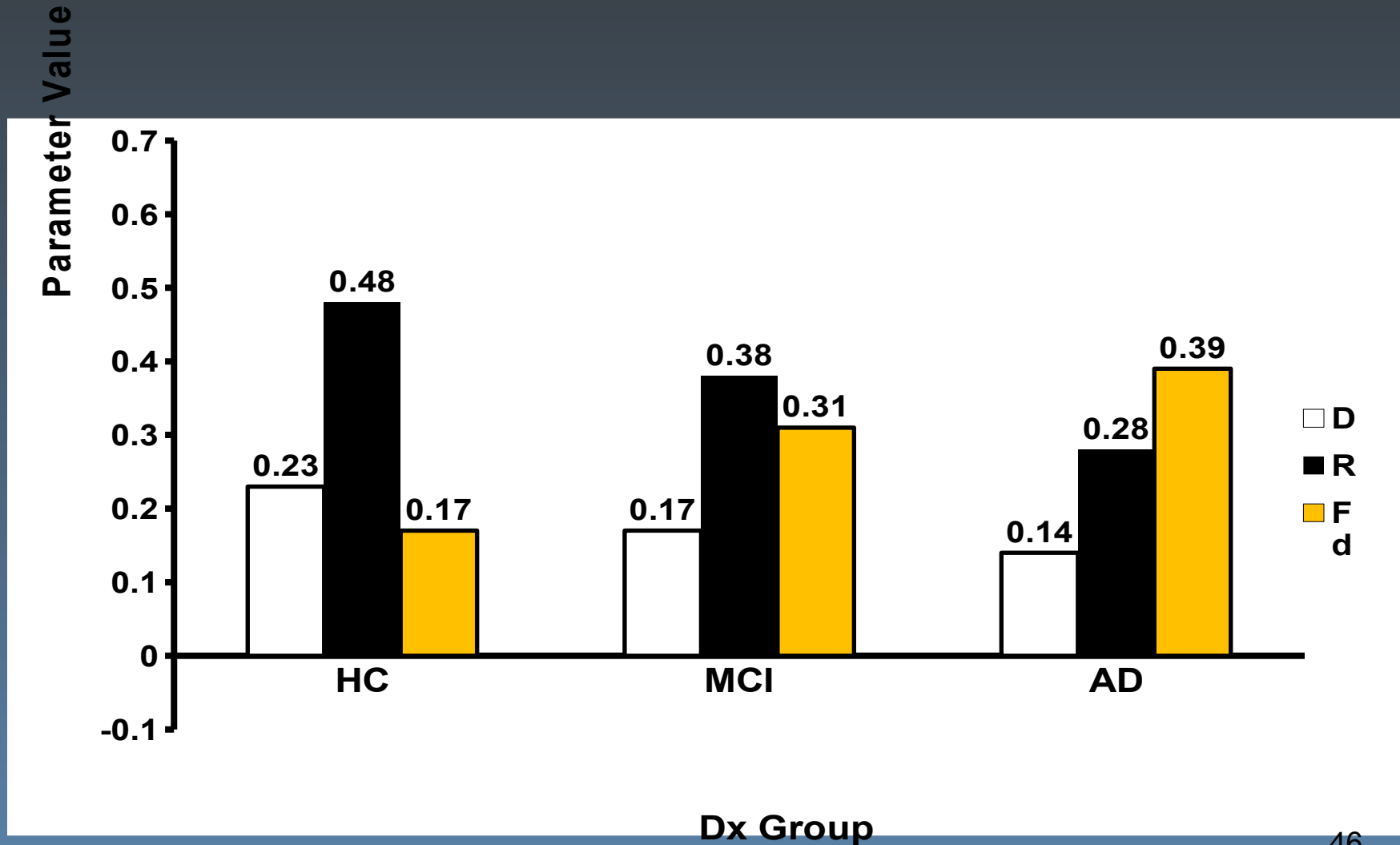
- Procedimento de bootstrapping para testes de ajuste e estimação de parâmetros para cada indivíduo – Análise preliminar com dados de envelhecimento saudável da Mayo clinic:
 - Ótimos ajustes aos dados de recordação individuais
 - D , R , J , F_D e F_R individuais são fidedignos

ADNI

- N = 748 indivíduos > 70 anos na seção inicial:
 - 207 HC
 - 368 CCL amnésico
 - 173 DA
- RAVLT esta na bateria do ADNI: De 5 a 7 administrações ao longo de 3 anos
- Diversos indicadores disponíveis no ADNI para subgrupos:
 - Sangue (e.g., glucose, insulina, amyloid- β 40 e 42)
 - Fluído cerebrospinal (e.g., proteínas τ e amyloid- β)
 - MRI (e.g., volume do hipocampo, ventrículos, córtex fusiforme e entorhinal)

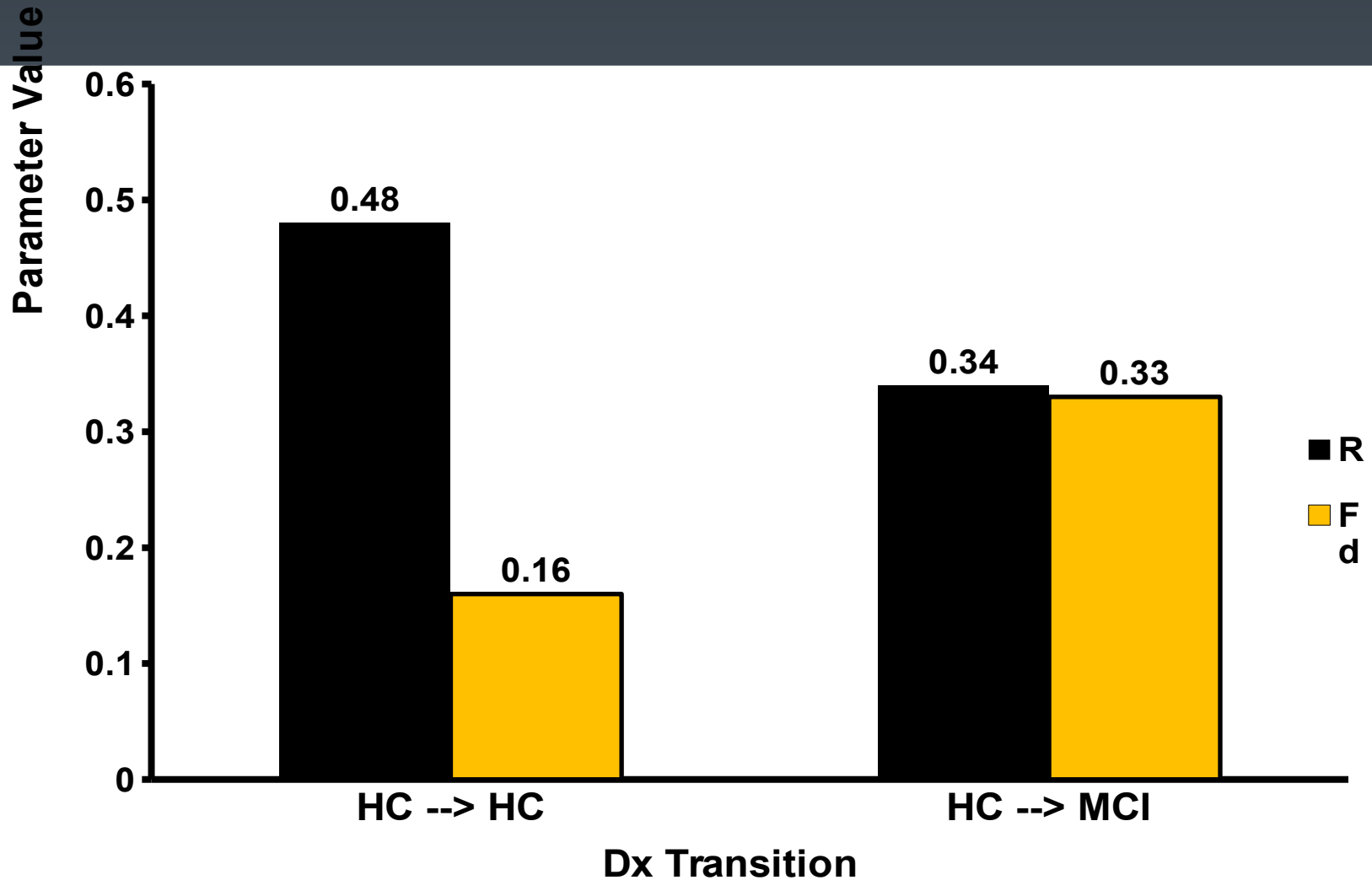
ADNI

- Processos de recuperação e esquecimento diferenciam grupos



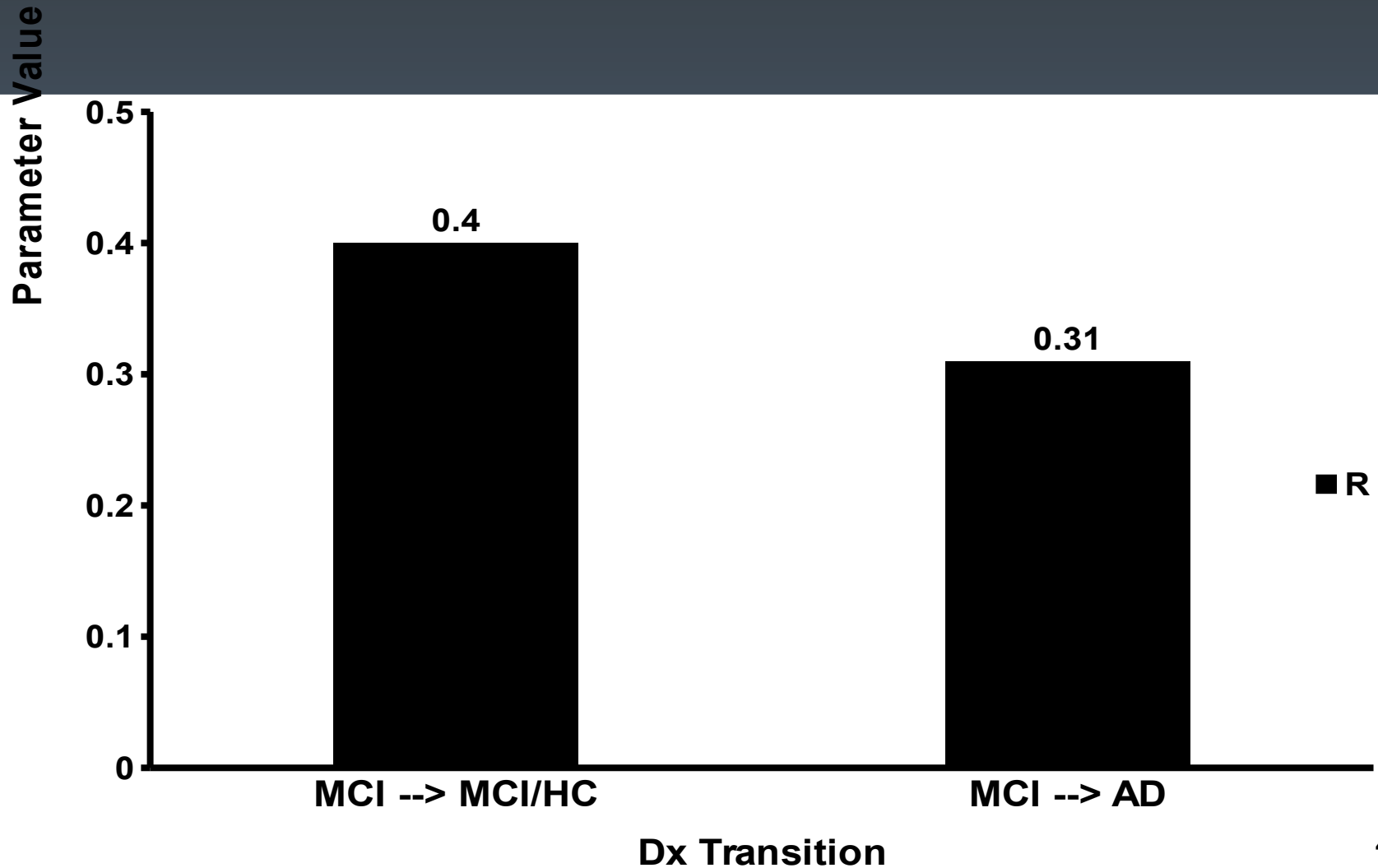
ADNI

- Modelo prediz futura conversão HC \rightarrow CCL



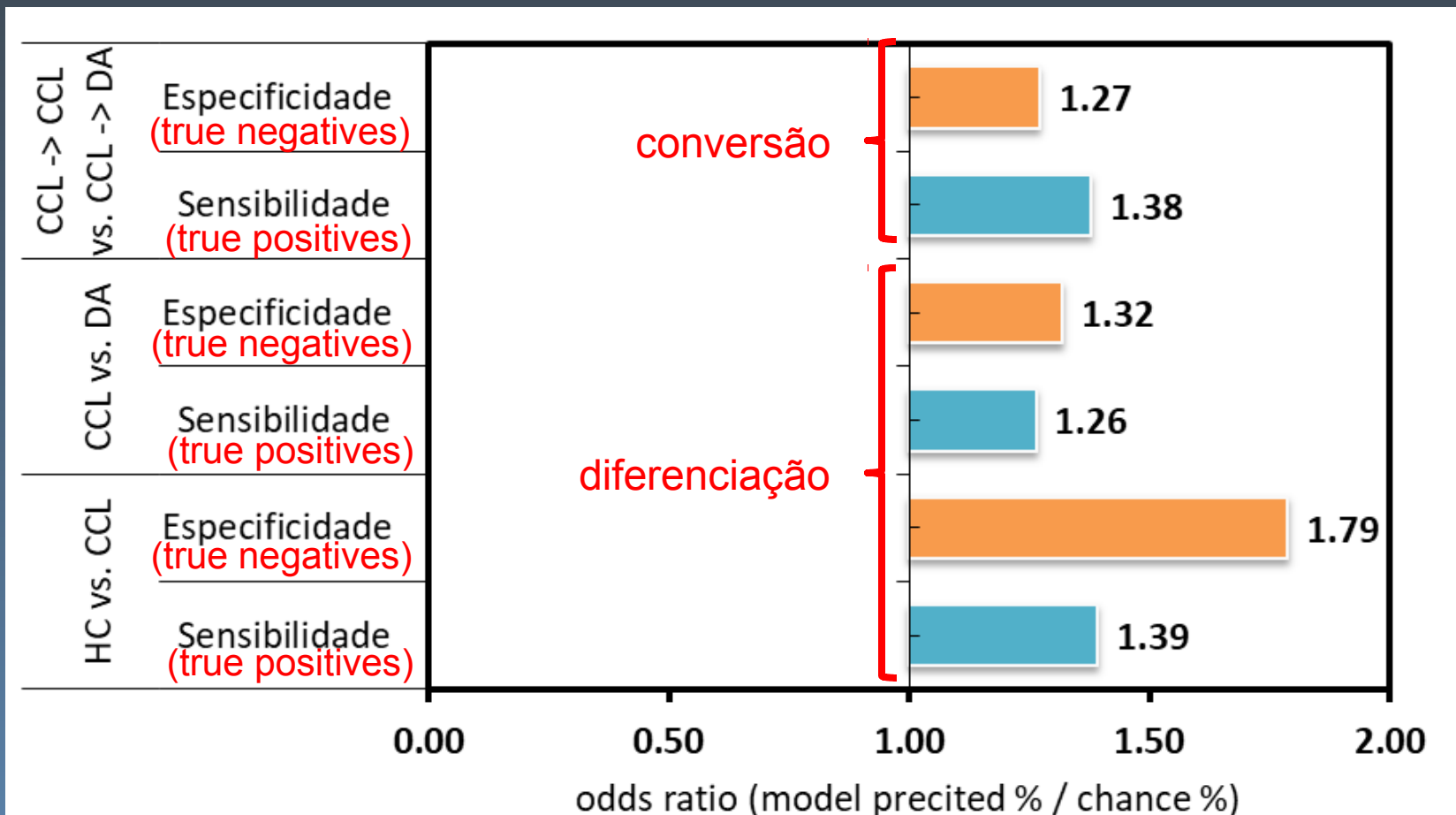
ADNI

- Modelo prediz futura conversão CCL → DA



ADNI

- Com medidas individualizadas, é possível realizar testes rigorosos sobre a precisão do modelo em diferenciar grupos clínicos e prever conversão de CCL para DA



ADNI

- APOE não melhora valores de sensibilidade e especificidade
- Indicadores biológicos do ADNI diferenciam grupos clínicos
 - Exemplos: tau proteins; β -amyloid protein; volume of ventricles, hippocampus, entorhinal & fusiform cortices
- Entretanto, indicadores biológicos não predizem conversões tão bem quanto o modelo de recordação dupla
- Outros testes neuropsicológicos (e.g., MMSE) também diferenciam grupos clínicos, mas não predizem futuras conversões diagnósticas

- **Resumo:**
- Assim como no ADAMS, reconstrução (R) separa HC, CCL, e DA de forma consistente
 - Processos de acesso direto (recuperação, D , e esquecimento, F_D) são preditores adicionais de CCL e DA em idosos com escolaridade acima da média (ADNI vs. ADAMS)
- $\epsilon 4$ prediz futuras conversões diagnósticas
 - Dispensável se medidas de processos de recuperação e esquecimento são obtidas com o modelo de recordação dupla

Resumo e Conclusões

Resumo e conclusões

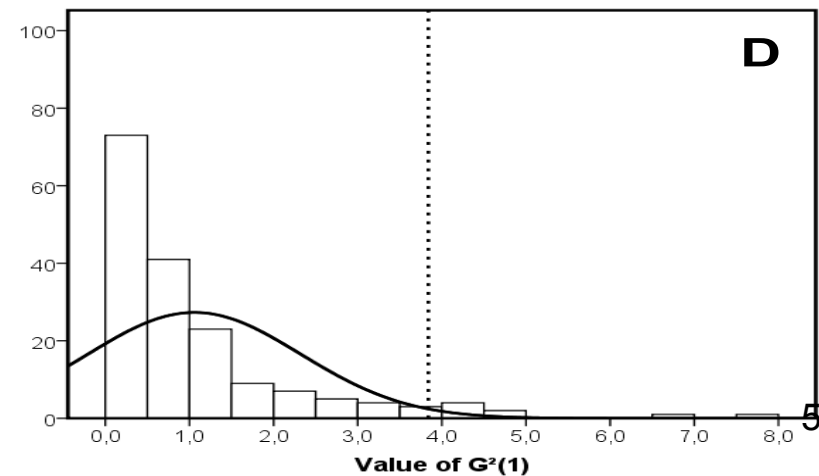
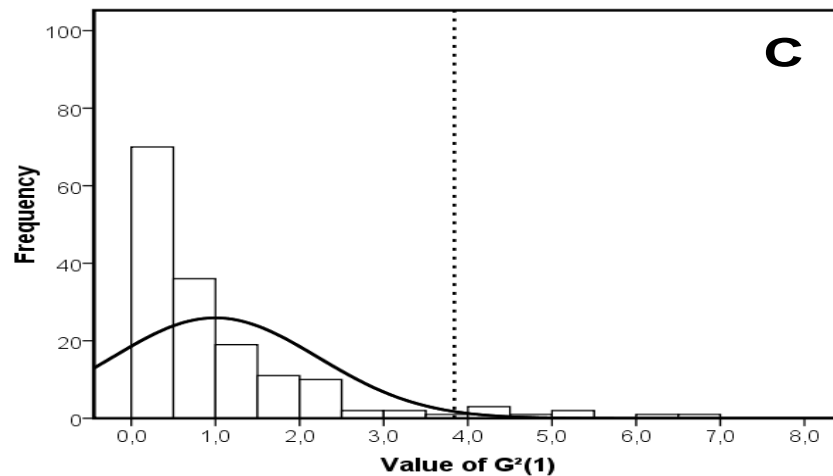
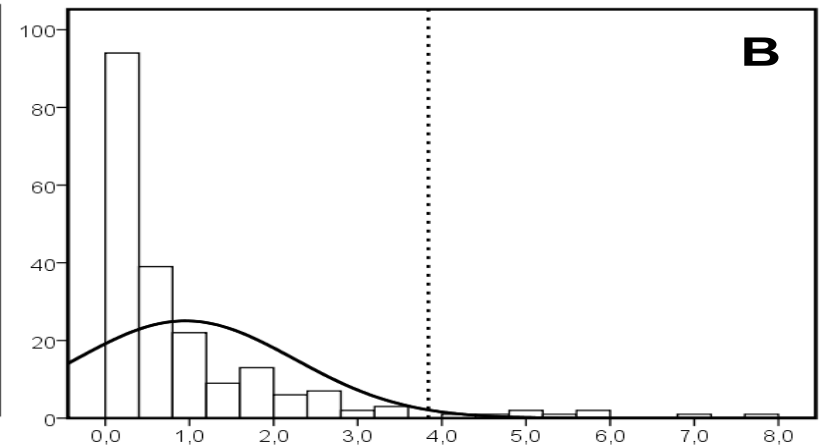
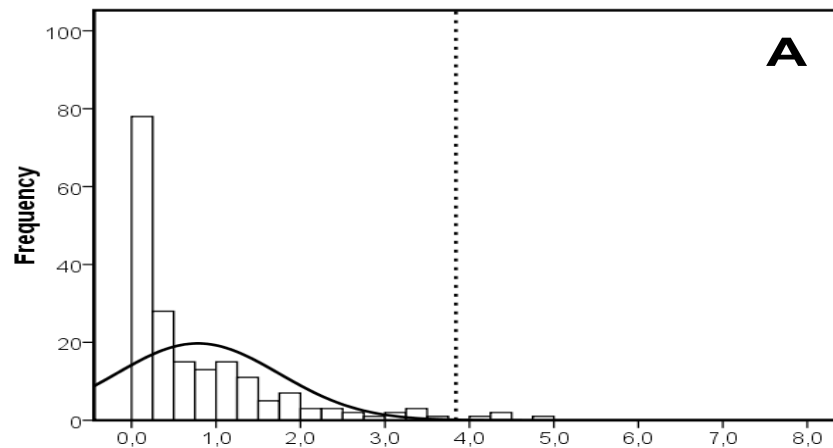
- O modelo de recordação dupla é facilmente aplicado a dados clínicos de pacientes com comprometimento neurocognitivo:
 - Solução analítica
 - Testes de recordação já são rotineiramente utilizados em baterias neuropsicológicas
- Diferenciação e predição podem ser investigadas
 - A nível de grupo com breve testes de recordação (CERAD, ADAS)
 - A nível individual com testes mais longos (RAVLT, CVLT)

Resumo e conclusões

- Resultados principais do ADAMS e ADNI:
 - Um processo (reconstrução, \mathbf{R}) diferencia todos grupos clínicos e prediz a maior parte das conversões diagnósticas
 - Em menor escala, esquecimento de acesso direto (F_D) também diferencia grupos clínicos e prediz conversões
 - Parâmetros do modelo de recuperação dupla predizem futuras conversões diagnósticas
 - Melhor do que dados genéticos (APOE)
 - Melhor do que indicadores de CSF e MRI

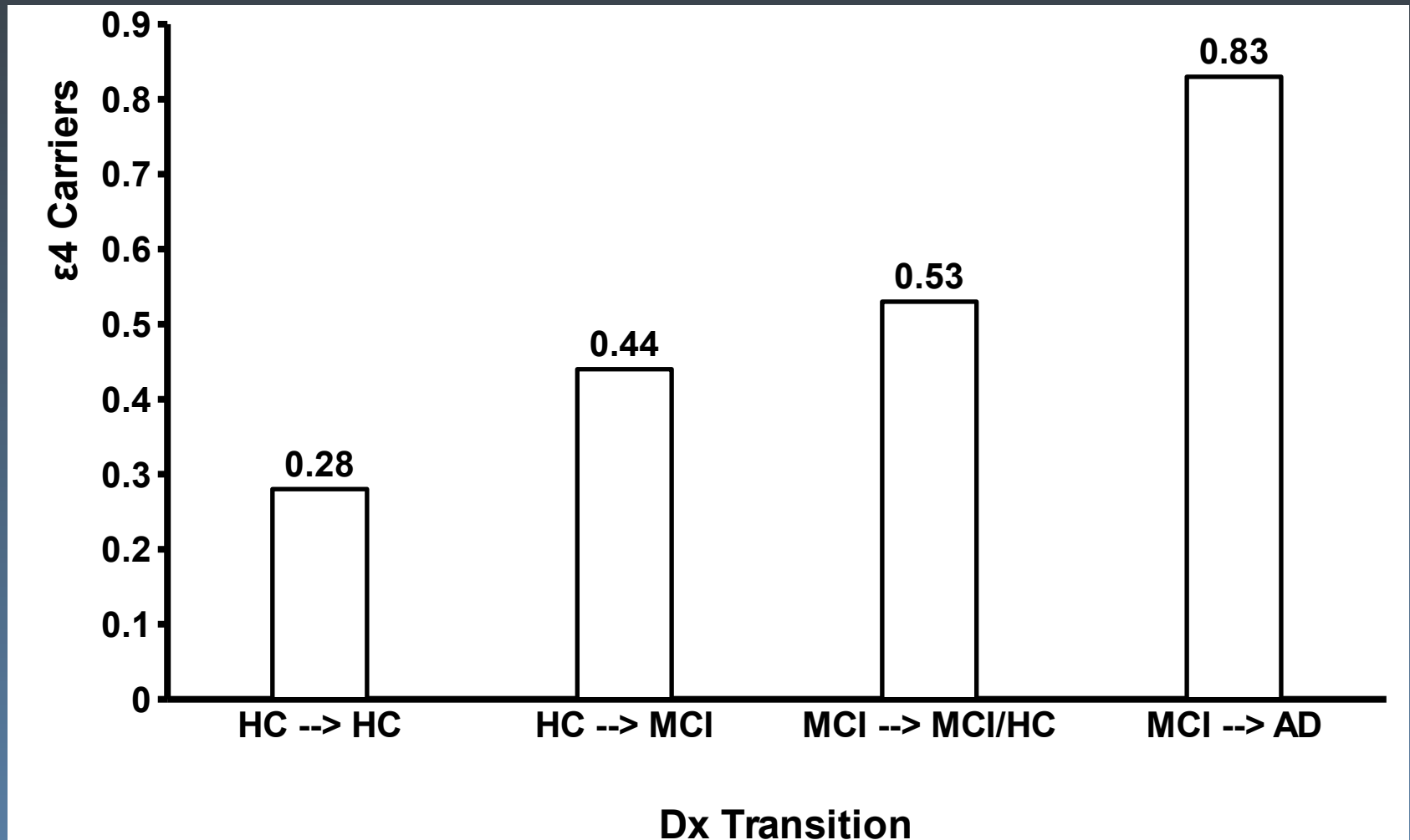
ADNI

- Distribuições das estatísticas de ajuste do modelo
(A = HC, B = CCL \square CCL, C = CCL \square DA, D = DA)



ADNI

- Dados genéticos (APOE) também predizem conversões no ADNI



ADAMS

- Idosos saudáveis x idade

Process/parameter	Age group (years)					
	71.5	73.5	75.5	79	81	89
Recollection						
D_1	.08	.07	.22	.11	.14	.09
D_2	.00	.00	.35	.04	.00	.10
M_D	.04	.04	.29	.07	.07	.04
Reconstruction:						
R	.69	.69	.91	.66	.83	.63
Familiarity judgment						
J_1	.60	.57	.32	.50	.40	.54
J_2	.67	.69	.40	.63	.60	.63
J_3	.71	.74	.44	.71	.67	.67
M_J	.66	.67	.39	.61	.54	.61
Forgetting: Recollection						
F_D	.30	.21	.38	.33	.32	.36
Forgetting: Reconstruction						
F_R	.00	.00	.00	.00	.00	.00

Note. ADAMS = Aging, Demographics, and Memory Study.

ADNI

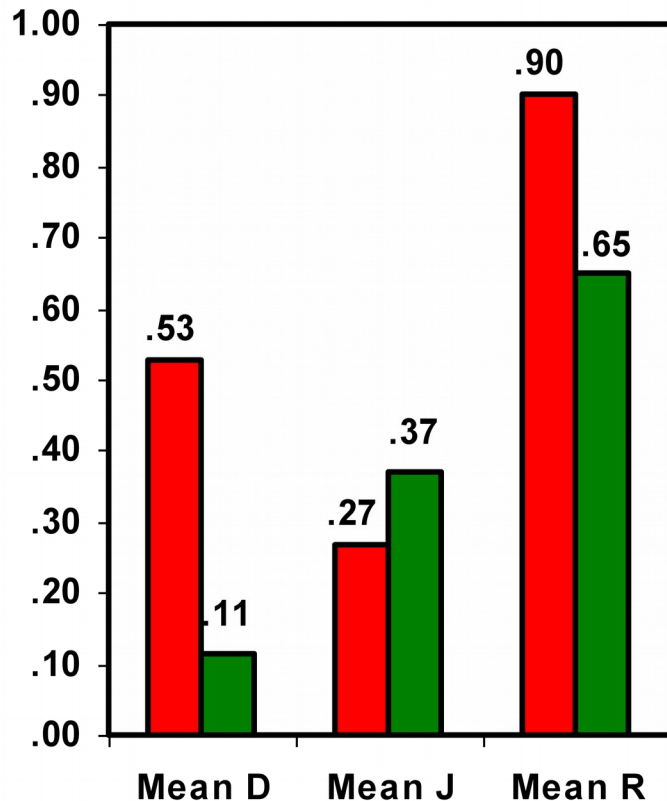
- Idosos saudáveis x idade

Process/parameter	Age group (years)			
	70.4	73.7	76.9	82.6
Recollection				
D_1	.28	.28	.25	.24
D_2	.23	.19	.20	.16
M_D	.26	.24	.23	.20
Reconstruction				
R	.48	.51	.47	.47
Familiarity judgment				
J_1	.72	.69	.72	.73
J_2	.51	.50	.51	.52
J_3	.43	.44	.43	.44
M_J	.55	.54	.55	.56
Forgetting: Recollection				
F_D	.16	.13	.16	.18
Forgetting: Reconstruction				
F_R	0	.01	.02	.01

Note. ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

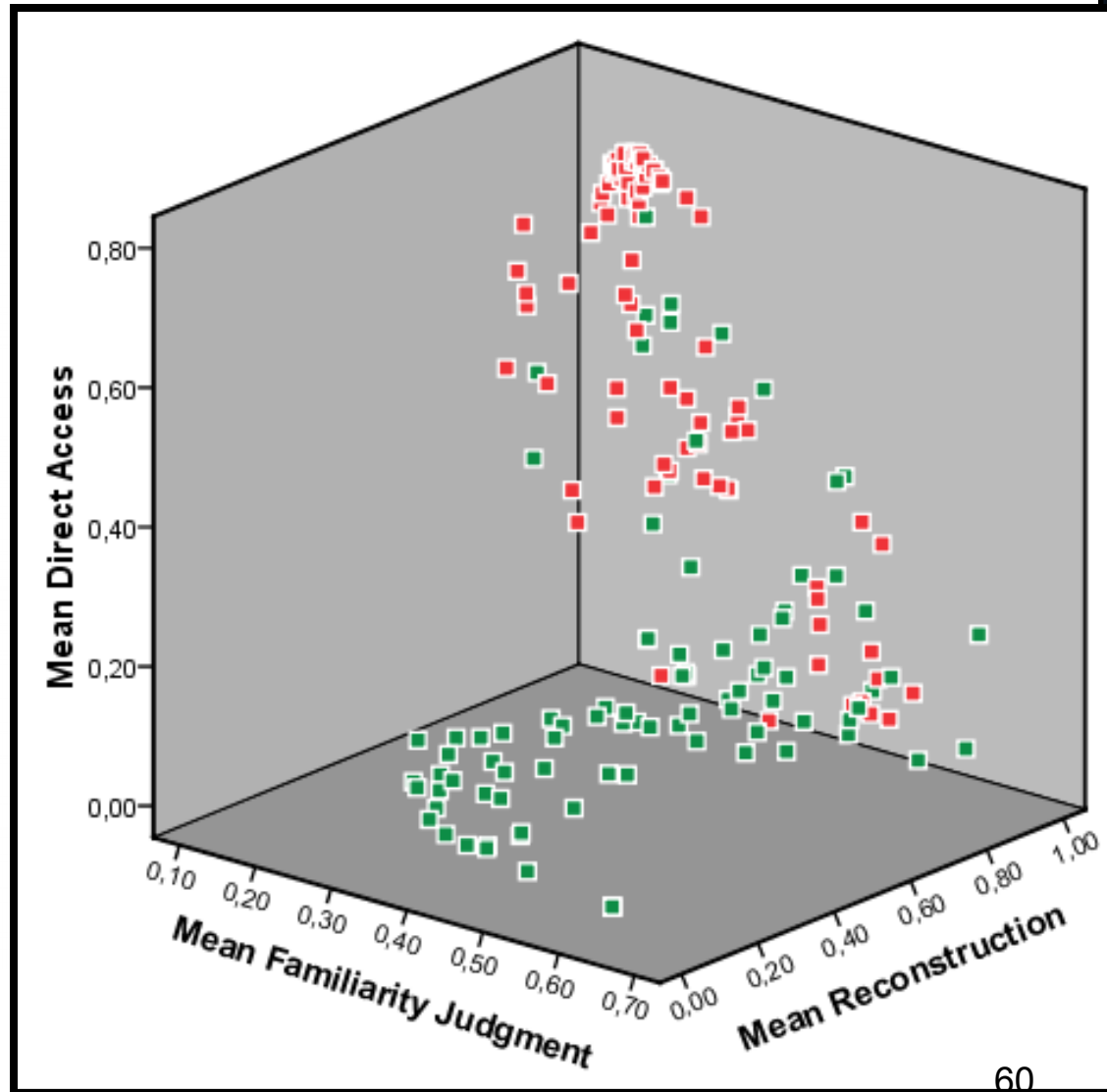
Memory, Aging, and Cognitive Impairment Study

Younger and older adults



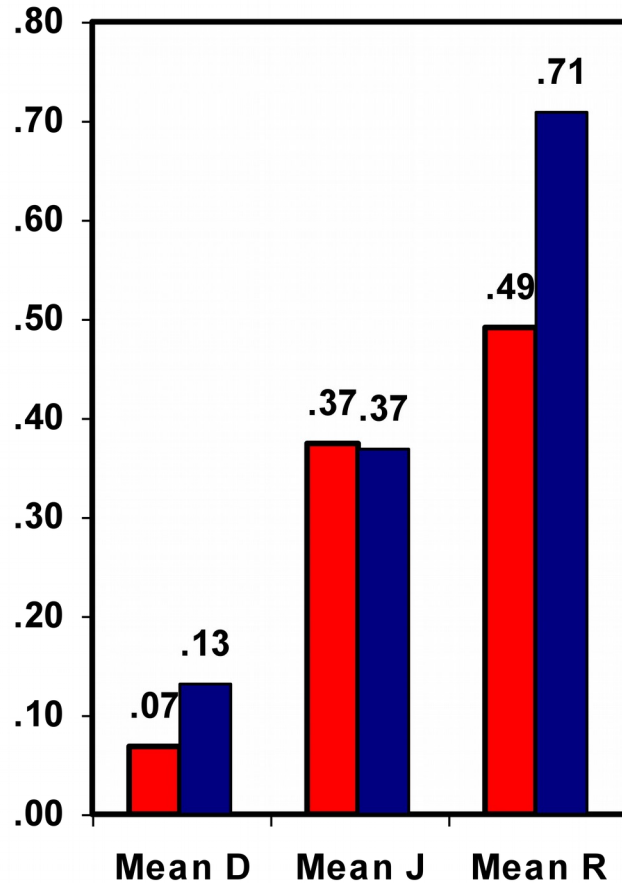
Younger adults (N = 90)

Older adults (N = 92)



Memory, Aging, and Cognitive Impairment Study

Older adults



High **MMSE** ($M = 28$) ■
Low **MMSE** ($M = 23$) ■

