

RESUMO

Demência por doença de Alzheimer (DA) é uma síndrome neurodegenerativa progressiva caracterizada por múltiplos problemas cognitivos, que incluem deterioração da memória de curto e longo prazo, e também uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais que se agravam ao longo do tempo. Essa doença é a forma mais comum de demência neurodegenerativa em pessoas de idade, sendo responsável por mais da metade dos casos de demência nessa população. Um dos procedimentos mais promissores para a detecção de biomarcadores da DA é o processamento de neuroimagens, no qual é possível obter padrões e características específicas dessa doença. Este trabalho de conclusão de curso utilizará técnicas de Inteligência Artificial (IA) para obter uma predição de uma pessoa ter ou não a DA baseada em diferentes tipos de dados, utilizando os dados da base Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). O objetivo é melhorar a eficiência do diagnóstico com rapidez e precisão, auxiliando os profissionais de saúde.

Palavras-chave: Conclusão. Trabalho. Curso. NBR. ABNT.

ABSTRACT

Versão em língua estrangeira do resumo. Obrigatório, pela ABNT. O título é ABSTRACT, em inglês, RESUMEN, em espanhol castelhano, e RÉSUMÉ, em francês.

Keywords: Work. Course. NBR. ABNT.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagens do cérebro com os métodos RM, DTI, PET e fMRI, respectivamente.	17
Figura 2 – Localização das regiões importantes do cérebro para separar grupos DA e CN	18
Figura 3 – Modelo de um neurônio	21
Figura 4 – Exemplo de topologia da Rede Neural Convolucional	21
Figura 5 – Arquitetura do projeto	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
API	Application Programming Interfaces
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CN	Cognitivamente Normal
DA	Doença de Alzheimer
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluorodeoxyglucose
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
IA	Inteligência Artificial
HTTP	Hypertext Transfer Protocol
NIA	National Institute on Aging
NIBIB	National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering
PET	Positron Emission Tomography
RI	Regiões de interesse
RM	Ressonância Magnética
RNA	Redes Neurais Artificiais

LISTA DE SÍMBOLOS

Σ	Somatório
φ	Função de ativação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Objetivo Geral	15
1.2	Objetivo Específico	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1	Alzheimer	16
2.2	Neuroimagens	16
2.2.1	Ressonância Magnética	17
2.3	Processamento de Imagens	18
2.3.1	Regiões de Interesse Relacionadas à DA	19
2.3.2	Normalização Espacial	19
2.4	Machine Learning	19
2.4.1	Deep Learning	20
2.5	Redes Neurais Artificiais	20
2.5.1	Redes Neurais Convolucionais	21
2.6	Trabalhos Correlatos	22
2.7	Ferramentas	23
2.7.1	ADNI	23
2.7.2	Python	23
2.7.3	Angular	24
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, estima-se que existam mais de 45 milhões de pessoas que possuem algum tipo de demência no mundo, sendo a doença de Alzheimer (DA) o tipo mais frequente de demência. No Brasil, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), acredita-se que 2 milhões de pessoas têm demências, sendo que cerca de 40% a 60% são do tipo Alzheimer. Apesar de existir uma estimativa dos números de pessoas com esse tipo de demência, ainda é difícil de obter com exatidão, já que muitas pessoas não recebem o diagnóstico correto ou não chegam ao médico para um diagnóstico.

A DA é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais (CLÍNICO; TERAPÊUTICAS, 2002). A doença se desenvolve de forma lenta e continuamente por vários anos e, de modo geral, as alterações neuropatológicas e bioquímicas podem ser divididas em duas áreas: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores.

O diagnóstico definitivo da DA só pode ser realizado por necropsia ou biópsia, que não é recomendada para diagnóstico, com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro (CLÍNICO; TERAPÊUTICAS, 2002). Apesar disso, existem outras formas de diagnosticar a doença, como a análise de regiões de interesse (RI) através de imagens cerebrais.

A ressonância magnética (RM) é uma técnica de imagem médica que cria imagens em alta definição em três planos: horizontal, vertical e com o corpo dividido em camadas. As imagens de RM têm capacidade de demonstrar diferentes estruturas no cérebro e têm facilidade em demonstrar mínimas alterações na maioria das doenças (JÚNIOR; YAMASHITA, 2001). Dessa forma, é possível identificar as RI em uma imagem 3D do cérebro e obter informações sobre determinadas áreas que possuem influência na DA.

Atualmente, técnicas de machine learning (ML), mais especificamente, deep learning (DL), têm mostrado um grande potencial no diagnóstico da DA com a utilização de imagens de RM (GUAN et al., 2019). Para isso, é realizado um pré-processamento nas imagens de entrada para criar uma máscara para recorte das RI, com isso, não são detectados outros padrões do cérebro que não estão relacionados com a DA.

1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do trabalho é desenvolver uma aplicação que classifique indivíduos cognitivamente normais (CN), com comprometimento cognitivo leve (CCL) e com DA, baseado em imagens médicas. O desenvolvimento tem como base conceitos de processamento de imagens, DL e redes neurais convolucionais (RNC).

1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Realizar o alinhamento das imagens para todas ficarem padronizadas
- Criar uma máscara para recorte das principais regiões do cérebro afetadas pela DA
- Aplicar algoritmos de DL para capturar uma imagem na entrada e diferenciar os aspectos de cada imagem
- Utilizar métricas para avaliar o desempenho da classificação e a acurácia obtida

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ALZHEIMER

A DA é uma patologia que representa a forma mais comum de demência em idosos. De maneira geral, a DA compromete as capacidades cognitivas dos indivíduos e aumenta de forma progressiva com o passar dos anos. A memória recente geralmente é a primeira a ser afetada, porém, com o progresso da doença, outras habilidades podem ser comprometidas.

Os critérios atuais para o diagnóstico patológico da DA requerem a presença de placas neuríticas, que são alterações extracelulares com acumulação do peptídeo *beta amiloide A/4* (SAYEG, 2019), e de emaranhados neurofibrilares, que são lesões intraneuronais compostas por agregados de proteína TAU (precursora do amiloide) em estado hiperfosforilado (JESUS et al., 2009). O peptídeo *beta amiloide A/4* normalmente é produzida no cérebro, e na DA, sua produção aumenta de forma significativa e as moléculas se acumulam, levando à alteração nas sinapses.

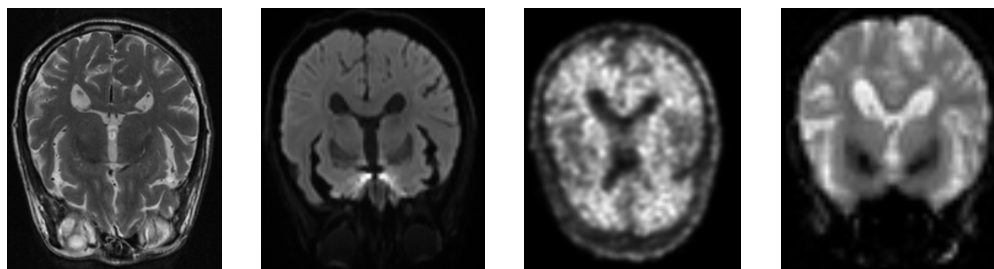
O peptídeo *beta-amiloide A/4* se espalha por todo o cérebro em um estágio inicial, décadas antes de o paciente perceber sinais da doença. TAU, por outro lado, começa a se espalhar em um estágio posterior, dos lobos temporais para outras partes do cérebro, que identifica os primeiros sintomas da doença.

O advento dos ligamentos específicos da TAU para uso na tomografia por emissão de pósitrons (PET), tornou possível a investigação de deposição da tau nos estágios iniciais de vários distúrbios neurodegenerativos, incluindo a DA (LEUZY et al., 2019).

2.2 NEUROIMAGENS

As neuroimagens contém informações sobre a estrutura e a função do cérebro, sendo muito relevantes para o estudo de determinadas doenças. Existem algumas classes de métodos para avaliar o cérebro humano, sendo as principais: RM, imagem de tensor de difusão (DTI), PET e imagem por ressonância magnética funcional (fMRI).

Figura 1 – Imagens do cérebro com os métodos RM, DTI, PET e fMRI, respectivamente.



Fonte: (ADNI, 2019)

A RM é um teste diagnóstico que captura imagens detalhadas dos tecidos moles do corpo, o que permite a visualização do cérebro em fatias. Esse tipo de ressonância magnética atraiu pesquisadores devido à sua natureza completamente não invasiva, disponibilidade, alta resolução espacial e bom contraste entre diferentes tecidos moles (MORADI et al., 2015).

A DTI é uma sonda sensível da estrutura celular que funciona medindo a difusão das moléculas de água (O'DONNELL; WESTIN, 2011). Com isso, é possível obter imagens de feixes neurais e informações sobre a estrutura anatômica e conectividade funcional nas regiões do cérebro (GUO et al., 2016).

A PET é uma modalidade de imagens em 3D da distribuição espacial de marcadores bioquímicos no corpo humano. As imagens são formadas com base na detecção de radiação resultante da emissão de pósitrons (LEAHY; QI, 2000).

A fMRI é uma classe de métodos de imagem desenvolvidos para demonstrar alterações regionais e variáveis no tempo no metabolismo cerebral (GLOVER, 2011). Sua natureza não invasiva, que não requer injeção de um radioisótopo ou outro agente farmacológico, custo relativamente baixo e boa resolução espacial a tornam muito popular.

2.2.1 Ressonância Magnética

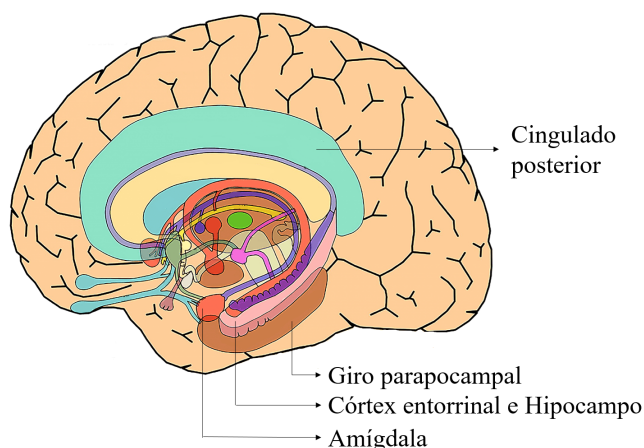
Em termos gerais, a RM estrutural na DA pode ser dividida em avaliação de atrofia e de alterações nas características dos tecidos que causam alterações de sinal em certas sequências (JOHNSON et al., 2012). A atrofia cerebral progressiva é uma característica da neurodegeneração que pode ser visualizada com a RM, sendo as perdas dendríticas e neuronais as maiores contribuidoras.

Emaranhados neurofibrilares são uma das características patológicas da DA e estão associados à perda neuronal e à redução do volume cerebral (WESTMAN et al., 2011).

De acordo com (BRAAK; BRAAK, 1991), os neurofibrilares se espalham em um padrão definido e específico composto por seis estágios diferentes. Nos dois primeiros estágios, a patologia está relacionada ao córtex entorrinal/córtex transentorrinal com envolvimento mínimo do hipocampo. Já no terceiro e quarto estágios, a doença se espalha para o hipocampo e para as áreas límbicas temporais temáticas. Nos dois estágios finais, a patologia se estende às áreas de associação isocortical.

Em (WESTMAN et al., 2011), foram descritas as áreas de maior importância para a separação de grupos de sujeitos DA e CN. A região mais importante é o córtex entorrinal. A segunda e terceira regiões mais importantes são o hipocampo e a amígdala. Outras áreas límbicas temporais medianas também são importantes, como o giro parapocampal e o cíngulo posterior.

Figura 2 – Localização das regiões importantes do cérebro para separar grupos DA e CN



Fonte: Adaptado de (D'ALMEIDA, 2016)

2.3 PROCESSAMENTO DE IMAGENS

Os algoritmos de ML funcionam de forma a encontrar padrões nos dados fornecidos, utilizando as características de cada dado individual como referência para que assim, dados de interesse possam ser induzidos de dados desconhecidos. Por esse motivo, dados que não possam ser usados para a inferência das características de interesse devem ser removidos, uma vez que poderiam oferecer padrões não relacionados ao problema principal, diminuindo assim a acurácia do algoritmo (HALL, 1999).

Uma técnica bastante comum no pré-processamento de imagens é a extração por regiões de interesse (RI), que nada mais é do que especificar as regiões da imagem que podem ajudar o algoritmo a inferir a informação que se deseja obter. Tais regiões

são destacadas da imagem e utilizadas para o treinamento, enquanto o resto do arquivo é descartado.

2.3.1 Regiões de Interesse Relacionadas à DA

A DA implica em mudanças estruturais e funcionais do cérebro (MOSCONI et al., 2007), ou seja, mudanças que podem ser perceptíveis utilizando as técnicas de neuroimageamento disponíveis hoje. A partir das regiões do giro para-hipocampal e do hipocampo como RI, (CHU et al., 2012) foi capaz de obter uma acurácia de classificação maior do que utilizando toda a região do cérebro, ou seja, tais áreas estão diretamente relacionadas com a DA, tendo papel maior da detecção do que o cérebro por completo.

2.3.2 Normalização Espacial

De acordo com (KOCHUNOV et al., 2002), o objetivo principal da normalização espacial é reduzir a variabilidade anatômica entre os diferentes sujeitos, de forma ajustar sua posição, orientação e tamanho em relação a uma imagem de referência. Uma vez normalizado, as diferentes áreas do cérebro ocuparão, na média, a mesma posição espacial. A aplicação da técnica é de suma importância para que a extração por regiões de interesse possa funcionar de forma correta, uma vez que, dada a posição de um segmento cerebral em uma imagem de referência, é esperado que o mesmo segmento esteja na mesma posição em um conjunto de imagens onde foi aplicada a normalização.

Uma vez normalizada, a imagem estará alinhada conforme um *template* anatômico genérico, ou seja, poderá ser comparada com outras imagens que estiverem no mesmo *template*. Atualmente, os dois *templates* mais utilizados (LAIRD et al., 2010) são o *MNI* (EVANS et al., 1993) (COLLINS et al., 1994) e o *Talairach* (TALAIRACH, 1988).

2.4 MACHINE LEARNING

Machine Learning (ML) é uma área da Inteligência Artificial (IA) que é uma etapa do processo de descoberta de conhecimento. Essa área se concentra em algoritmos de indução e em outros algoritmos de aprendizado (PROVOST; KOHAVI, 1998) para otimizar um critério baseado em dados de exemplo ou experiências anteriores (ALPAYDIN, 2009). O marco inicial mais significativo de ML foi o estudo de (SAMUEL, 1967), que a utilizou no jogo de damas.

ML usa a teoria da estatística na construção de modelos matemáticos, porque a tarefa principal é inferência de uma amostra (ALPAYDIN, 2009). Existem três paradigmas mais comuns nos algoritmos de ML: aprendizado supervisionado, não-supervisionado e por reforço (HAYKIN, 1994).

No aprendizado supervisionado, o objetivo é aprender um mapeamento da entrada para uma saída cujos valores corretos são fornecidos por um supervisor, que possui conhecimento dos dados (ALPAYDIN, 2009).

Já no aprendizado não-supervisionado, não existe um supervisor e só temos dados de entrada. O objetivo é encontrar as regularidades na entrada de dados (ALPAYDIN, 2009).

O aprendizado por reforço é utilizado quando a saída do sistema é uma sequência de ações. Nesse caso, uma única ação não é importante, o que importa é a sequência de ações corretas para alcançar o objetivo (ALPAYDIN, 2009).

2.4.1 Deep Learning

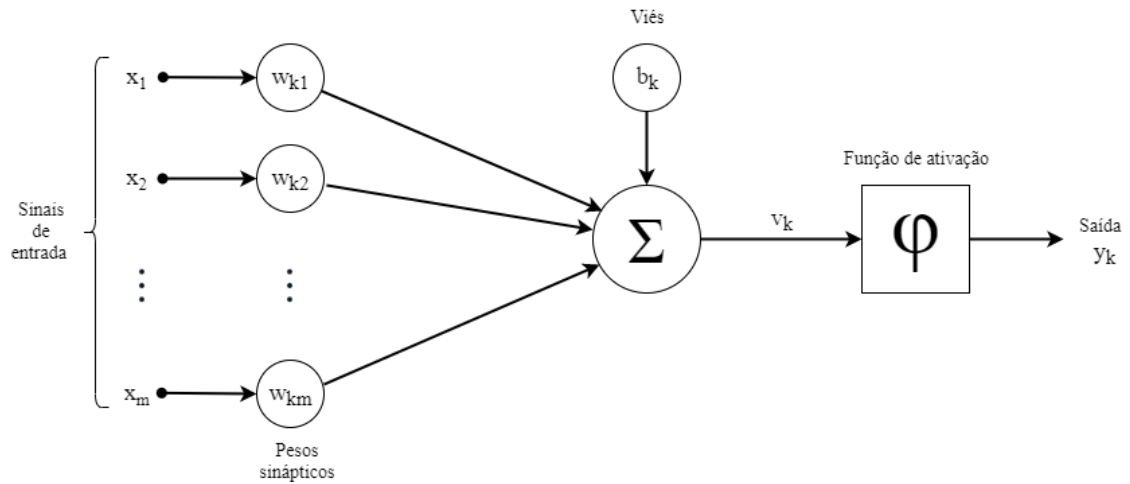
2.5 REDES NEURAIS ARTIFICIAIS

De acordo com (HAYKIN, 1994), redes neurais artificiais (RNA) são processadores distribuídos de forma paralela, compostos de unidades simples de processamento, que armazenam conhecimento experimental e o disponibilizam para uso.

As RNA foram baseadas no sistema nervoso central dos seres humanos, e foram feitas analogias com base na sua formação. Os neurônios são formados pelos dendritos, que são um conjunto de terminais de entrada, pelo corpo central, e pelos axônios que são longos terminais de saída (CARVALHO, 2003).

O neurônio é fundamental para a operação de uma RNA. A figura 3 demonstra o modelo de um neurônio, que possui três elementos básicos:

1. Um conjunto de sinapses caracterizado por um peso. Especificamente, um sinal de entrada x_j na sinapse j , que é conectada pelo neurônio k , é multiplicado pelo peso w_{kj} .
2. Uma soma dos sinais de entrada, ponderada pelas respectivas sinapses do neurônio.
3. Uma função de ativação para limitar a amplitude da saída de um neurônio.

Figura 3 – Modelo de um neurônio

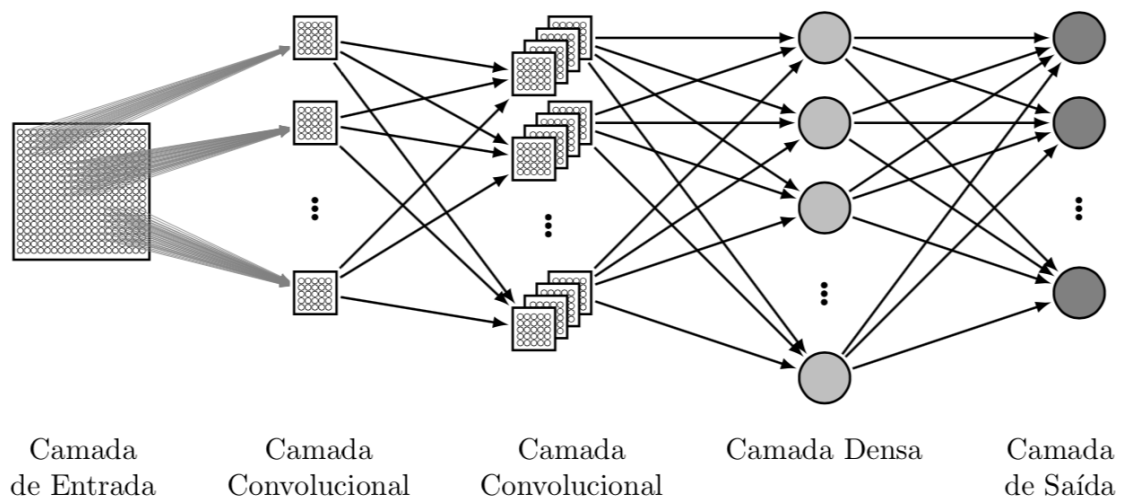
Fonte: Adaptado de (HAYKIN, 1994)

Em termos matemáticos, um neurônio, conforme representado na figura 3, pode ser descrito pelo seguinte par de equações:

$$v_k = \sum_{j=1}^m x_j w_{kj} \quad (1)$$

$$y_k = \varphi(v_k + b_k) \quad (2)$$

2.5.1 Redes Neurais Convolucionais

Figura 4 – Exemplo de topologia da Rede Neural Convolucional

Fonte: (SAKURAI, 2019)

2.6 TRABALHOS CORRELATOS

Foram feitos alguns trabalhos com diferentes técnicas de inteligência artificial e processamento de neuroimagens para detecção de padrões e prognóstico da DA.

Em (FÔLEGO GUILHERME ADRIANO, 2018) foi realizada uma pesquisa para identificar biomarcadores estruturais da DA em imagem por RM, considerando os seguintes grupos: cognitivamente normal (CN), comprometimento cognitivo leve (CCL) e DA. Nesse trabalho, foram utilizados os dados do *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) para adaptar as redes convolucionais, e não foram utilizadas outras informações da DA para extrair padrões relevantes da região do cérebro automaticamente. Como resultado final, foi obtida uma acurácia de 52.3% nos dados de teste e, como não foi utilizado um domínio específico para a DA, o *software* pode ser utilizado para o diagnóstico de outras doenças que utilizam RM como dados de entrada.

(LIU et al., 2018) realizou um estudo focado em pesquisas existentes da última década que utilizaram métodos estatísticos de aprendizado de máquina e inteligência artificial para analisar de forma quantitativa os dados para diagnóstico e prognóstico da DA no CCL ou estágios pré-clínicos. Um dos resultados obtidos foi que existem poucas pesquisas relacionadas ao CCL, o que dificulta a predição da DA nos estágios iniciais. Também foi observado que a análise de diferentes tipos de imagens patológicas, como RM, FDG-PET e florbetapir-PET, ajuda no prognóstico da doença.

Em (SHREE; SHESHADRI, 2018), os autores focam no diagnóstico da DA para testes neuropsicológicos utilizando o algoritmo *Naive Bayes*. Nesse trabalho, foram coletados dados de 466 médicos, contendo testes cognitivos de 32 itens acessando orientação, compreensão, memória, nomeação e expressão da linguagem. Como resultado final, foi obtida uma acurácia da classificação no algoritmo *Naive Bayes* de 96.69%.

Em (LIU et al., 2014), foi projetada uma arquitetura de *deep learning* que contém auto-codificadores empilhados e uma camada de saída *softmax*, utilizada para superar o gargalo e auxiliar no diagnóstico de DA no estágio CCL. Esse método foi capaz de analisar várias classes e requer menos amostras de treinamento rotuladas. Nessa pesquisa, foi provado que o modelo de aprendizado de várias camadas pode ser aplicado em conjuntos de dados biomédicos com tamanho menor para extrair biomarcadores de alto nível.

(PAYAN; MONTANA, 2015) fizeram um estudo para discriminar um cérebro saudável de um cérebro com algum tipo de doença. Essa pesquisa foi realizada com base em redes neurais convolucionais e a principal abordagem da pesquisa foi a utilização de

convoluções 3D em toda a imagem da RM, que produziram um desempenho maior do que as convoluções 2D nos experimentos realizados. Os experimentos realizados nesse estudo mostraram que uma abordagem 3D tem o potencial de capturar padrões 3D locais, que podem aumentar o desempenho da classificação dos indivíduos.

(GUAN et al., 2019) exploraram as variáveis que se deve considerar ao selecionar uma configuração de uma RNC para classificar a DA, sendo elas: a diferença de performance entre modelos 3D e 2D; pré-treinar o modelo na tarefa de reconstrução antes de treiná-lo na tarefa de classificação e o ganho de performance comparando dois modelos distintos. Como resultados, houve uma melhoria de cerca de 1% no desempenho usando um modelo 3D em relação a um modelo 2D. Já a vantagem de pré-treinar o modelo em exames de RM antes de treiná-lo para a classificação não era perceptível, e todas as atuais arquiteturas populares da RNC em 2D tiveram desempenho semelhante.

2.7 FERRAMENTAS

As ferramentas utilizadas no trabalho foram escolhidas com base no suporte da comunidade, atualização de versões, facilidade de uso e utilização em trabalhos correlatos.

2.7.1 ADNI

O conjunto de dados ADNI foi lançado em 2003 com a parceria dos institutos *National Institute on Aging* (NIA), *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering* (NIBIB), *Food and Drug Administration* (FDA), com outras empresas farmacêuticas privadas e com organizações sem fins lucrativos.

O objetivo principal do ADNI foi testar se a RM, PET e outros marcadores são úteis para o reconhecimento clínico de indivíduos MCI e DA. Os marcadores específicos nesses tipos de imagens do cérebro visam ajudar pesquisadores e clínicos a desenvolver novos tratamentos e monitorar sua eficácia, além de diminuir o tempo e o custo das avaliações clínicas.

2.7.2 Python

Python é uma linguagem de programação de alto nível, que possui uma tipagem dinâmica e pode ser utilizada como linguagem funcional ou orientada a objetos. O *Python* foi escolhido no projeto devido à sua versatilidade, ao fato de possuir uma comunidade muito presente em fóruns online e à existência de diversas bibliotecas e *frameworks* que facilitam a implementação de algoritmos.

O *Flask-RESTful* adiciona suporte para a construção rápida de *Application Programming Interfaces* (APIs) *Rest*, que são modelos para projetar arquitetura de *software* distribuído, baseado em comunicação via rede. Esse tipo de arquitetura é frequentemente aplicado em *web services*, fornecendo *APIs* para acesso a um serviço na *web* e utilizam o *Hypertext Transfer Protocol* (HTTP) para se comunicar.

O *TensorFlow* é uma biblioteca de código aberto para ajudar a desenvolver e treinar modelos de ML. Sua principal característica é a flexibilidade, já que pode ser utilizado para expressar uma ampla variedade de algoritmos, de treinamento e inferência para modelos de RNAs, sendo possível realizar pesquisas e implantar sistemas de aprendizado de máquina (ABADI et al., 2016).

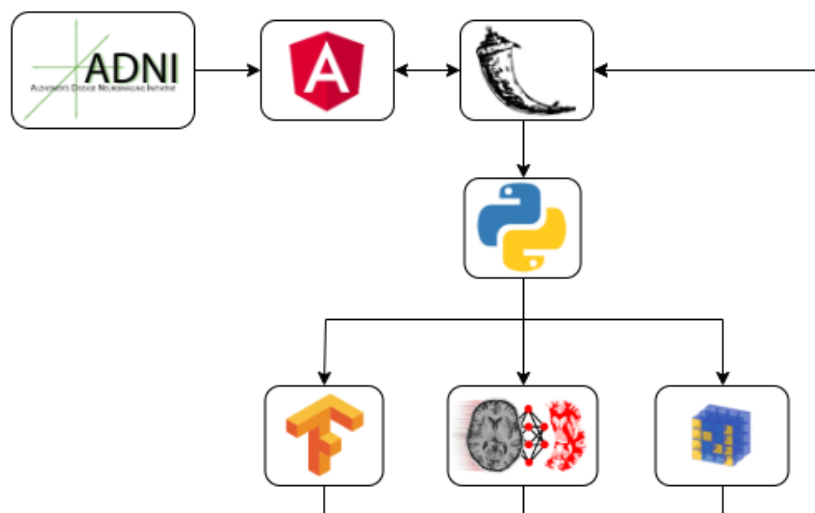
O NiftyNet é uma plataforma de RNAs de código aberto, baseada em *TensorFlow* para pesquisa em análise de imagens médicas e terapia guiada por imagens (GIBSON et al., 2018). Sua infraestrutura permite desenvolver e distribuir rapidamente soluções de aprendizado para segmentação, regressão, geração de imagens e representação de aplicações de aprendizado.

2.7.3 Angular

O Angular é uma ferramenta multiplataforma, que pode ser utilizada para projetos web, mobile ou desktop, e foi desenvolvida pela Google. Além disso, é um serviço de alta velocidade e performance, e utilizado globalmente.

Sua arquitetura é definida por componentes, que contém uma classe que contém os dados e a lógica da aplicação. Os componentes contém arquivos em Typescript, onde estão declarados os métodos, e um template HTML5, que define a tela para ser exibida no ambiente. A estilização das páginas foi feita com SASS, que é uma plataforma para desenvolver CSS de forma mais proveitosa e produtiva, e também foram utilizados componentes do Angular Material.

Figura 5 – Arquitetura do projeto



Fonte: Elaborado pelo autor

REFERÊNCIAS

- ABADI, M.; AGARWAL, A.; BARHAM, P.; BREVDO, E.; CHEN, Z.; CITRO, C.; CORRADO, G. S.; DAVIS, A.; DEAN, J.; DEVIN, M. et al. **Tensorflow: Large-scale machine learning on heterogeneous distributed systems**. *arXiv preprint arXiv:1603.04467*, 2016. Citado na página 24.
- ADNI. **Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative**. 2019. <<http://adni.loni.usc.edu/>>. Acesso em: 2019-10-27. Citado na página 17.
- ALPAYDIN, E. **Introduction to machine learning**. [S.l.]: MIT press, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 19, 20.
- BRAAK, H.; BRAAK, E. **Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes**. *Acta neuropathologica*, Springer, v. 82, n. 4, p. 239–259, 1991. Citado na página 18.
- CARVALHO, A. P. de Leon F. de. **Redes Neurais Artificiais**. p. 1, 2003. Citado na página 20.
- CHU, C.; HSU, A.-L.; CHOU, K.-H.; BANDETTINI, P.; LIN, C.; INITIATIVE, A. D. N. et al. **Does feature selection improve classification accuracy? Impact of sample size and feature selection on classification using anatomical magnetic resonance images**. *Neuroimage*, Elsevier, v. 60, n. 1, p. 59–70, 2012. Citado na página 19.
- CLÍNICO, P.; TERAPÊUTICAS, D. **Doença de Alzheimer**. *Portaria SAS/MS*, n. 1.298, 2002. Citado na página 14.
- COLLINS, D. L.; NEELIN, P.; PETERS, T. M.; EVANS, A. C. **Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space**. *Journal of computer assisted tomography*, v. 18, n. 2, p. 192–205, 1994. Citado na página 19.
- D'ALMEIDA, A. **The Limbic System**. 2016. <<https://www.thescienceofpsychotherapy.com/the-limbic-system>>. Acesso em: 2019-10-30. Citado na página 18.
- EVANS, A. C.; COLLINS, D. L.; MILLS, S.; BROWN, E.; KELLY, R.; PETERS, T. M. **3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes**. In: IEEE. **1993 IEEE conference record nuclear science symposium and medical imaging conference**. [S.l.], 1993. p. 1813–1817. Citado na página 19.
- FÓLEGO GUILHERME ADRIANO, e. a. **ADNet: computer-aided diagnosis for Alzheimer's disease using whole-brain 3D convolutional neural network**. 2018. Citado na página 22.
- GIBSON, E.; LI, W.; SUDRE, C.; FIDON, L.; SHAKIR, D. I.; WANG, G.; EATON-ROSEN, Z.; GRAY, R.; DOEL, T.; HU, Y. et al. **NiftyNet: a deep-learning platform for medical imaging**. *Computer methods and programs in biomedicine*, Elsevier, v. 158, p. 113–122, 2018. Citado na página 24.
- GLOVER, G. H. **Overview of functional magnetic resonance imaging**. *Neurosurgery Clinics*, Elsevier, v. 22, n. 2, p. 133–139, 2011. Citado na página 17.

GUAN, Z.; KUMAR, R.; FUNG, Y. R.; WU, Y.; FITERAU, M. **A Comprehensive Study of Alzheimer's Disease Classification Using Convolutional Neural Networks.** *arXiv preprint arXiv:1904.07950*, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 14, 23.

GUO, Z.; WANG, Y.; LEI, T.; FAN, Y.; ZHANG, X. **DTI image registration under probabilistic fiber bundles tractography learning.** *BioMed research international*, Hindawi, v. 2016, 2016. Citado na página 17.

HALL, M. A. **Correlation-based feature selection for machine learning.** University of Waikato Hamilton, 1999. Citado na página 18.

HAYKIN, S. **Neural Networks: A Comprehensive Foundation.** 1st. ed. Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice Hall PTR, 1994. ISBN 0023527617. Citado 3 vezes nas páginas 19, 20, 21.

JESUS, R. Vanessa de; GUIMARÃES, F. M.; DINIZ, B. S.; FORLENZA, O. V. **Neurobiological pathways to Alzheimer's disease: amyloid-beta, TAU protein or both? Dementia & neuropsychologia**, Association of Cognitive and Behavioral Neurology, v. 3, n. 3, p. 188, 2009. Citado na página 16.

JOHNSON, K. A.; FOX, N. C.; SPERLING, R. A.; KLUNK, W. E. **Brain imaging in Alzheimer disease. Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, Cold Spring Harbor Laboratory Press, v. 2, n. 4, p. a006213, 2012. Citado na página 17.

JÚNIOR, E. A.; YAMASHITA, H. **Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, SciELO Brasil, v. 23, p. 2–3, 2001. Citado na página 14.

KOCHUNOV, P.; LANCASTER, J.; THOMPSON, P.; TOGA, A.; BREWER, P.; HARDIES, J.; FOX, P. **An optimized individual target brain in the Talairach coordinate system.** *Neuroimage*, Elsevier, v. 17, n. 2, p. 922–927, 2002. Citado na página 19.

LAIRD, A. R.; ROBINSON, J. L.; MCMILLAN, K. M.; TORDESILLAS-GUTIÉRREZ, D.; MORAN, S. T.; GONZALES, S. M.; RAY, K. L.; FRANKLIN, C.; GLAHN, D. C.; FOX, P. T. et al. **Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: validation of the Lancaster transform.** *Neuroimage*, Elsevier, v. 51, n. 2, p. 677–683, 2010. Citado na página 19.

LEAHY, R. M.; QI, J. **Statistical approaches in quantitative positron emission tomography.** *Statistics and Computing*, Springer, v. 10, n. 2, p. 147–165, 2000. Citado na página 17.

LEUZY, A.; CHIOTIS, K.; LEMOINE, L.; GILLBERG, P.-G.; ALMKVIST, O.; RODRIGUEZ-VIEITEZ, E.; NORDBERG, A. **Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge.** *Molecular psychiatry*, Nature Publishing Group, p. 1, 2019. Citado na página 16.

LIU, S.; LIU, S.; CAI, W.; PUJOL, S.; KIKINIS, R.; FENG, D. **Early diagnosis of Alzheimer's disease with deep learning.** In: IEEE. **2014 IEEE 11th international symposium on biomedical imaging (ISBI).** [S.l.], 2014. p. 1015–1018. Citado na página 22.

LIU, X.; CHEN, K.; WU, T.; WEIDMAN, D.; LURE, F.; LI, J. **Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease.** *Translational Research*, Elsevier, v. 194, p. 56–67, 2018. Citado na página 22.

MORADI, E.; PEPE, A.; GASER, C.; HUTTUNEN, H.; TOHKA, J.; INITIATIVE, A. D. N. et al. **Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects.** *Neuroimage*, Elsevier, v. 104, p. 398–412, 2015. Citado na página 17.

MOSCONI, L.; BRYNS, M.; GLODZIK-SOBANSKA, L.; SANTI, S. D.; RUSINEK, H.; LEON, M. J. D. **Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging.** *Experimental gerontology*, Elsevier, v. 42, n. 1-2, p. 129–138, 2007. Citado na página 19.

O'DONNELL, L. J.; WESTIN, C.-F. **An introduction to diffusion tensor image analysis.** *Neurosurgery Clinics*, Elsevier, v. 22, n. 2, p. 185–196, 2011. Citado na página 17.

PAYAN, A.; MONTANA, G. **Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks.** *arXiv preprint arXiv:1502.02506*, 2015. Citado na página 22.

PROVOST, F.; KOHAVI, R. **Glossary of terms.** *Journal of Machine Learning*, v. 30, n. 2-3, p. 271–274, 1998. Citado na página 19.

SAKURAI, R. **Implementando a estrutura de uma Rede Neural Convolucional utilizando o MapReduce do Spark.** 2019. <<http://rafaelsakurai.github.io/cnn-mapreduce/>>. Acesso em: 2019-11-16. Citado na página 21.

SAMUEL, A. L. **Some studies in machine learning using the game of checkers. II—Recent progress.** *IBM Journal of research and development*, IBM, v. 11, n. 6, p. 601–617, 1967. Citado na página 19.

SAYEG, N. **Neuropatologia AlzheimerMed.** 2019. <<http://www.alzheimermed.com.br/conceitos/neuropatologia>>. Acesso em: 2019-10-17. Citado na página 16.

SHREE, S. B.; SHESHADRI, H. **Diagnosis of Alzheimer's disease using naive Bayesian classifier.** *Neural Computing and Applications*, Springer, v. 29, n. 1, p. 123–132, 2018. Citado na página 22.

TALAIRACH, J. **Co-planar stereotaxic atlas of the human brain-3-dimensional proportional system. An approach to cerebral imaging,** Georg Thieme Verlag, 1988. Citado na página 19.

WESTMAN, E.; SIMMONS, A.; MUEHLBOECK, J.-S.; MECOCCHI, P.; VELLAS, B.; TSOLAKI, M.; KŁOSZEWSKA, I.; SOININEN, H.; WEINER, M. W.; LOVESTONE, S. et al. **AddNeuroMed and ADNI: similar patterns of Alzheimer's atrophy and automated MRI classification accuracy in Europe and North America.** *Neuroimage*, Elsevier, v. 58, n. 3, p. 818–828, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 17, 18.