UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA

Trabalho de Conclusão de Curso

CLASSIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR MEIO DE PROCESSAMENTO DE IMAGENS E ALGORITMOS DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Aldrén Martins de Queiroz Junior

Natal/RN

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

CENTRO DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA

CLASSIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR MEIO DE PROCESSAMENTO DE IMAGENS E ALGORITMOS DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Engenharia Biomédica da Universidade Federal do Rio Grande do Norte para obtenção do título de Graduado em Engenharia Biomédica.

Graduando: Aldrén Martins de Queiroz Junior

Orientadora: Prof.ª Dra. Heliana Bezerra Soares

Natal/RN

2023

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI
Catalogação de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Central Zila Mamede

Queiroz Junior, Aldren Martins de.
Classificação automática da Doença de Alzheimer por meio de Processamento de Imagens e algoritmos de Inteligência Artificial / Aldren Martins de Queiroz Junior. - 2023.
65 f.: il.

Monongrafia (graduação) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Tecnologia, Curso de Engenharia Biomédica, Natal, RN, 2023.
Orientação: Profa. Dra. Heliana Bezerra Soares.

1. Doença de Alzheimer - Monografia. 2. Inteligência artificial - Monografia. 3. Processamento Digital de imagens. 4. Support Vector Machine - Monografia. I. Soares, Heliana Bezerra. II. Título.

RN/UF/BCZM CDU 004.8:616.892.3

Elaborado por Ana Cristina Cavalcanti Tinoco - CRB-15/262

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE

CENTRO DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA

CLASSIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR MEIO DE PROCESSAMENTO DE IMAGENS E ALGORITMOS DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso:

Prof.ª Dra. Heliana Bezerra Soares _____

UFRN - Orientadora

Prof. Dr. Allan de Medeiros Martins _____

UFRN – Avaliador Interno

Prof. Dr. Luiz Gonzaga de Queiroz Silveira Júnior _____

UFRN – Avaliador Interno

Natal/RN

2023

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todas as pessoas que de alguma forma buscam mudar o mundo por meio da ciência, tecnologia e inovação.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar minha gratidão ao Aldrén Junior do passado, que, em meio aos desafios acadêmicos de Ciência e Tecnologia, fez a escolha certa de cursar Engenharia Biomédica. Essa jornada não apenas aprofundou meu conhecimento na área, mas também me proporcionou encontros significativos com pessoas incríveis

Quero expressar minha gratidão aos meus pais Aldrén Martins e Rita Maria. Eles sempre estiveram ao meu lado, apoiando todas as minhas escolhas acadêmicas, e agora estamos colhendo juntos os frutos desse esforço.

Quero expressar minha gratidão à minha família, que está sempre ao meu lado, apoiando e celebrando cada conquista ao meu lado. A presença de vocês faz toda a diferença, e é incrível compartilhar esses momentos especiais juntos. Obrigado por serem a minha base e por tornarem cada vitória ainda mais significativa.

Quero expressar minha gratidão a profª Dra. Heliana Soares, pela incrível paciência e disposição em trabalhar juntos neste tema. Agradeço por sua orientação valiosa e pela dedicação em colaborar comigo ao longo desse processo.

Quero expressar minha imensa gratidão à minha incrível namorada, Adna Vieira. Mesmo não tendo conhecimento sobre o tema, ela me apoiou de maneira constante e incondicional ao longo desse trabalho. Ainda contribuiu de forma excepcional a produzir as imagens que enriqueceram significativamente este projeto. Agradeço não apenas pelo apoio emocional, mas também pelo valioso esforço e talento que ela trouxe para essa realização.

Para encerrar, gostaria de expressar meu agradecimento especial a você, caro leitor, por dedicar seu tempo a ler este trabalho. Espero sinceramente que consiga absorver ao máximo os conceitos abordados e que esta temática possa agregar valor à sua compreensão.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA v
AGRADECIMENTOS vi
SUMÁRIO vii
LISTA DE FIGURAS ix
LISTA DE TABELAS xi
LISTA DE ABREVIAÇÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS xii
RESUMO xiii
ABSTRACT xiv
1 INTRODUÇÃO 1
1.1 OBJETIVOS 3
1.1.1 OBJETIVOS GERAIS 3
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 3
1.2 ESTADO DA ARTE 4
1.3 ESTRUTURA DO TRABALHO 7
2 DOENÇA DE ALZHEIMER 8
2.1 ANATOMIA DO CÉREBRO 8
2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER E SEU DESENVOLVIMENTO 11
2.3 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR IMAGEM 13
2.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA 13
2.5 IMAGEM DE RESSONÂNCIA DO CÉREBRO 14
3 NEUROIMAGEM 16
4 PROCESSAMENTO DIGITAL DE IMAGENS 20
4.1 PRÉ-PROCESSAMENTO 21
4.1.1 FILTRAGEM E CORREÇÃO 21
4.1.2 TRANSFORMAÇÕES GEOMÉTRICAS 21
4.2 SEGMENTAÇÃO 24
4.3 EXTRAÇÃO E SELEÇÃO DE CARACTERÍSTICAS 26
5 INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA) 28
5.1 SUPPORT VECTOR MACHINE (SVM) 31
6 ALGORITMO DE CLASSIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DE ALZHEIMER 34
6.1 BANCO DE DADOS 35
6.2 PRÉ PROCESSAMENTO 35
6.2.1 REORIENTAÇÃO E RECORTE AUTOMATIZADO 35

6.2.2 CORREÇÃO DO CAMPO DE VIÉS 36
6.2.3 REGISTRO 37
6.2.4 REMOÇÃO DO CRÂNIO 37
6.2.5 SEGMENTAÇÃO SUBCORTICAL 38
6.3 EXTRAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS 39
6.4 CLASSIFICAÇÃO 42
7 RESULTADOS E DISCUSSÕES 43
7.1 CLASSIFICADOR SVM RBF 43
7.2 CLASSIFICADOR SVM POLINOMIAL 44
8 CONCLUSÃO 46
8.1 TRABALHOS FUTUROS 46
REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO 48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação das estruturas neuronais 8
Figura 2 – Representação da substância branca e substância cinzenta no cérebro 9
Figura 3 – Representação de algumas das principais características da anatomia cerebral 10
Figura 4 – Representação das principais estruturas subcorticais do cérebro 10
Figura 5 – Representação das sequências de pulso de radiofrequência 14
Figura 6 – IRM ponderada em T1 mostrando redução do volume de GM em pacientes com DA em comparação com indivíduos controle. 15
Figura 7 – Representação dos principais eixos anatômicos do cérebro 17
Figura 8 – Representação dos eixos anatômicos do cérebro e dos três planos transversais 18
Figura 9 – Representação das convenções radiológicas e neurológicas utilizadas para visualização de neuroimagens 18
Figura 10 – Representação da visão axial de IMR cerebral ponderadas T1 e T2 19
Figura 11 – Translação da imagem. (a) Imagem Original, (b) Imagem deslocada para direita 22
Figura 12 – Rotação da imagem. (a) Imagem Original, (b) Rotação 45º e (c) Rotação 180º 23
Figura 13 – Matrizes de redimensionamento. (a) Matriz de redimensionamento 2D e (b) Matriz de redimensionamento 3D 23
Figura 14 – Inversão de Imagem. (a) Imagem original, (b) Imagem refletida no eixo horizontal, (c) Imagem refletida no eixo vertical e (d) Imagem refletida em ambos os eixos 24
Figura 15 – Segmentação baseada em descontinuidades de intensidade. (a) Imagem original, (b) Imagem da fronteira e (c) Imagem segmentada em duas regiões a partir da descontinuidade 25
Figura 16 – Segmentação baseada similaridades. (a) Imagem original, (b) Histograma da imagem original e (c) Imagem segmentada por um limiar 26
Figura 17 – Generalização de um classificador em aprendizado supervisionado 29
Figura 18 – Representação dos vetores de suporte e hiperplano do SVM 32
Figura 19 – Fluxograma do algoritmo implementado 34
Figura 20 – Representação da IRM de um paciente com Alzheimer nos planos sagital, coronal e axial 36
Figura 21 – Representação das IRM após aplicação da ferramenta robustfov de um paciente AD nos planos sagital, coronal e axial 36
Figura 22 – Representação das IRM corrigidas nos planos sagital, coronal e axial 37

Figura 23 – Representação das IRM após remoção do crânio nos planos sagital, coronal e axial 38
Figura 24 – Representação das IRM após segmentação subcortical nos planos sagital, coronal e axial 39
Figura 25 – Matriz de confusão do modelo SVM com kernel RBF 43
Figura 26 – Matriz de confusão do modelo SVM com kernel Polinomial 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Representação matemática dos kernel SVM 33
Tabela 2 – Regiões subcorticais com seus respectivos rótulos numéricos 39
Tabela 3 – Volume das regiões subcorticais com seus respectivos rótulos numéricos 40
Tabela 4 – Assimetria das regiões subcorticais com seus respectivos rótulos numéricos 41
Tabela 5 – Resultados dos modelos de classificação 45

LISTA DE ABREVIAÇÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

DA – Doença de Alzheimer

OMS – Organização Mundial da Saúde

IMR – Imagem de Ressonância Magnética

IA – Inteligência Artificial

FSL – *FMRIB Software Library*

ADNI – *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

SVM – *Support Vector Machine*

RBF – *Radial Basis Function*

ROI – *Region of interest*

MCI – Comprometimento Cognitivo Leve

CN – Controle Saudável

WM – *White Matter* (Substância Branca)

GM – *Grey Matter* (Substância Cinzenta)

LCR – Líquido Cefalorraqueano

NFTs – Emaranhados Neurofibrilares

fMRI – *Functional Magnetic Resonance Image*

fMRIB – *Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain*

TR – Tempo de Repetição

TE – Tempo de Resposta

LTM – Lobo Temporal Medial

TAE – Teoria de Aprendizado Estatístico

SD – Dependência Estatística

MI – Informação Mútua

PCC – Coeficiente de Correlação de Pearson

FC – Critério de Fisher

GI – Índice de Gini

QUEIROZ JUNIOR, Aldrén Martins. **Classificação automática da Doença de Alzheimer por meio de Processamento de Imagens e algoritmos de Inteligência Artificial.** Trabalho de Conclusão de Curso, Graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 65p., 2023.

RESUMO

A doença de Alzheimer, considerada a causa mais comum de demência, afeta mais de 44 milhões de pessoas no mundo, o diagnóstico consiste em uma avaliação clínica abrangente com processos longos e com custos elevados. No entanto, com os avanços da tecnologia de imagens médicas os profissionais conseguem realizar uma avaliação da anatomia cerebral de forma não invasiva. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo desenvolver um algoritmo automatizado usando processamento digital de imagens e inteligência artificial em imagens de ressonância magnética ponderadas em T1 para auxiliar o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Essa análise foi realizada de classificando de forma binária pacientes com doença de Alzheimer (DA) e controles saudáveis (CN). No processamento digital de imagens foi utilizada a biblioteca FSL para ajustar e segmentar as regiões de interesse, além disso as características extraídas utilizaram a estratégia de análise da redução do volume e assimetria das regiões subcorticais do cérebro, que ocorrem antes dos primeiros sintomas de demência. Para realizar a classificação foi utilizado um modelo de aprendizado de máquinas supervisionado com *Support Vector Machine* (SVM), que obteve 85.71% de acurácia no *kernel* polinomial.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, ressonância magnética, processamento digital de imagens, regiões subcorticais, volume, assimetria, inteligência artificial e SVM.

QUEIROZ JUNIOR, Aldrén Martins. **Automatic classification of Alzheimer's Disease through Image Processing and Artificial Intelligence algorithms**. Conclusion Work Project, Biomedical Enginnering Bachelor Degree, Federal University of Rio Grande do Norte, 65p., 2023

ABSTRACT

Alzheimer's disease, considered the most common cause of dementia, affects more than 44 million people worldwide. Diagnosis consists of a comprehensive clinical assessment with long processes and high costs. However, with advances in medical imaging technology, professionals are able to perform a non-invasive assessment of brain anatomy. In this context, this study aimed to develop an automated algorithm using digital image processing and artificial intelligence on T1-weighted magnetic resonance images to aid the early diagnosis of Alzheimer's disease. This analysis was performed by classifying patients with Alzheimer's disease (AD) and healthy controls (CN) in a binary way. In digital image processing, the FSL library was used to adjust and segment the regions of interest. Furthermore, the extracted features used the analysis strategy of volume reduction and asymmetry of the subcortical regions of the brain, which occur before the first symptoms of dementia. To perform the classification, a supervised machine learning model with Support Vector Machine (SVM) was used, which obtained 85.71% accuracy in the polynomial *kernel*.

Palavras-chave:. Alzheimer's disease, magnetic resonance imaging, digital image processing, subcortical regions, volume, asymmetry, artificial intelligence and SVM.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), considerada a causa mais comum da demência, ocasiona mais da metade dos casos, segundo dados da *Alzheimer's Association* (2023). A demência, uma doença neurodegenerativa progressiva, tem seu início de forma sutil a partir dos 65 anos, mas avança de forma rápida para diversos sintomas que englobam a perda de memória e desafios em aspectos como o raciocínio, a linguagem e a resolução de problemas (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

De acordo com a *Alzheimer's Association* (2023), atualmente a demência afeta mais de 44 milhões de indivíduos em todo o mundo. No cenário brasileiro mais de 1 milhão de pessoas vivem com alguma demência. O panorama global continua a seguir uma trajetória de expansão, como destacado por Lane, Hardy e Schott (2017) conforme a população envelhece, há previsão de um aumento em três vezes até o ano de 2050. Além disso, os autores acrescentam que no Reino Unido, há evidências de um crescimento de 57% no número de pessoas diagnosticadas com demência na Inglaterra e País de Gales entre 2016 e 2040, projetando um total de mais de 1,2 milhões de indivíduos afetados. Nos EUA as previsões são de 15 milhões de pessoas com demência até 2060 (RASMUSSEN; LANGERMAN, 2019).

A doença de Alzheimer está associada a vários fatores de risco, embora não seja possível determinar todos os motivos pelos quais uma pessoa desenvolve a DA, geralmente está associado a uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. Ademais, cerca de 70% do risco da doença está atribuído a fatores genéticos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023; LANE; HARDY; SCHOTT, 2017).

Os principais marcadores neuropatológicos ligados à doença de Alzheimer são as placas amilóides e os emaranhados neurofibrilares. As placas amilóides são concentrações formadas por peptídeos que podem bloquear a sinalização entre as células nas sinapses causando danos celulares. Os emaranhados neurofibrilares, por sua vez, estão relacionados a uma condição anormal da proteína chamada *tau* que interfere na função normal das células nervosas (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023).

A demência requer um diagnóstico clínico e para isso se torna essencial avaliar todas as informações disponíveis para obter sucesso no reconhecimento da doença, que envolve um processo longo com custos elevados, haja vista todo o recurso para coletar informações

detalhadas e o uso de ferramentas sofisticadas em conjunto com a expertise de especialistas experientes (LANE; HARDY; SCHOTT, 2017; RASMUSSEN; LANGERMAN, 2019).

Lane, Hardy e Schott (2017) ressaltam que a base do diagnóstico da DA se fundamenta em uma avaliação clínica abrangente. Essa avaliação engloba entrevistas realizadas com o paciente, familiares ou cuidadores, um exame físico para avaliação da saúde geral e exames cognitivos, que incluem a aplicação de questionários específicos para avaliar diferentes aspectos, como memória, linguagem, atenção e raciocínio. Além da avaliação clínica, esses autores indicam a necessidade de exames de imagem cerebral, como ressonância magnética, tomografia computadorizada ou PET *scan cerebral*.

Os avanços na tecnologia de imagens médicas, especialmente na imagem ressonância magnética (MRI), tornaram possível analisar e estudar a anatomia e a função do cérebro. A segmentação cerebral por ressonância magnética desempenha uma função fundamental em diversas aplicações clínicas, comumente usada para medir e visualizar várias estruturas e subestruturas cerebrais, localizar lesões e analisar o desenvolvimento do cérebro (DESPOTOVIć; GOOSSENS; PHILIPS, 2015). O desafio se torna processar e analisar eficazmente essas imagens médicas para extrair, quantificar e interpretar as informações para melhor compreender a estrutura e função dos órgãos e sistemas de interesse (SILVA; PATROCÍNIO; SCHIABEL, 2019).

Silva, Patrocínio e Schiabel (2019) destacam que as imagens médicas digitais normalmente não são adequadas para visualização direta sem qualquer forma de processamento. Muitas vezes pré-processar uma imagem se torna necessário para que ela possa ser adequadamente corrigida ou destacada. Atualmente, métodos de segmentação, registro e visualização computacional de imagens de ressonância magnética têm sido amplamente utilizados para ajudar os médicos a fazer diagnósticos qualitativos (DESPOTOVIć; GOOSSENS; PHILIPS, 2015).

Dada a propensão a erros e imprecisões associadas à intervenção humana no processo, se torna essencial buscar alternativas mais eficazes, e os sistemas automatizados surgem como uma resposta apropriada. A utilização conjunta de recursos de ressonância magnética e algoritmos de aprendizado de máquina representa uma abordagem promissora para realizar o diagnóstico automático da doença de Alzheimer (ALGHAMEDY *et al*., 2022).

Vale destacar que a doença de Alzheimer traz altos impactos sociais e financeiros, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) o custo social global da demência em 2019 atingiu a cifra de US$ 1,3 trilhão, sendo que 50% dos custos sociais globais da demência surgem dos custos diretos dos serviços de assistência social e das contribuições informais não remuneradas dos cuidadores familiares (GAUTHIER *et al*., 2022). Também se observa uma ligação muito próxima entre os custos da demência e a gravidade da doença, em que o custo anual estimado por pessoa com demência gira em torno de US$ 16.000 em casos de demência leve, aproximadamente US$ 27.000 em demência moderada e cerca de US$ 36.000 para demência grave (GAUTHIER *et al.*, 2022).

Devido à forte relação entre custos e nível de comprometimento cognitivo do paciente, o diagnóstico precoce e o acesso imediato a serviços e suporte adequados podem ajudar as pessoas a administrar sua condição, viver mais tempo de forma independente em suas próprias casas e manter uma boa qualidade de vida para si e suas famílias. Uma vez que, somente os pacientes diagnosticados recebem tratamento que pode melhorar sua qualidade de vida (RASMUSSEN; LANGERMAN, 2019).

Diante do contexto apresentado, esse estudo tem interesse em investigar o comportamento de algoritmos clássicos da inteligência artificial (IA) na área médica, para desenvolver um modelo classificador automático da doença de Alzheimer em imagens de ressonância magnética do cérebro, aplicando técnicas de processamento digital de imagens e extraindo informações das estruturas subcorticais que auxiliam a identificar a patologia de forma efetiva, para redução do tempo e esforço na análise e auxiliar o especialista no diagnóstico precoce.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVOS GERAIS

Desenvolver um algoritmo automatizado usando processamento de imagens e inteligência artificial em imagens de ressonância magnética no auxílio do diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar imagens de ressonância magnética com formato *Dicom* e *Nfiti*.
- Estudar neurociências e neuroimagens.
- Estudar e aplicar as técnicas de processamento de imagens médicas.

- Estudar linguagem de programação *Python*.
- Aplicar técnicas de processamento de imagens médicas com FSL (*FMRIB Software Library*) e Linguagem de programação *Python*.
- Desenvolver estratégias para extração de características das regiões subcorticais do cérebro.
- Desenvolver estratégias de seleção de características das regiões de interesse.
- Desenvolver algoritmos de classificação baseado em classificadores de aprendizado de máquina.
- Realizar testes do desempenho dos algoritmos de classificação.
- Comparar resultados dos algoritmos de classificação.

1.2 ESTADO DA ARTE

Zhang *et al.* (2015), propuseram um sistema de classificação em *machine learning* baseado na técnica de auto-cérebros com objetivo de criar um modelo para detecção de Doença de Alzheimer. O primeiro passo foi utilizar a variância interclasse máxima (LCI) para definir as partes principais dos dados volumétricos 3D. O segundo passo foi gerar um conjunto de auto-cérebros para cada sujeito. Os autovalores principais (MIEs) foram obtidos no terceiro passo usando o teste de *Welch* (WTT). Por fim, o classificador *support vector machine* (SVM) com diferentes *kernels* foi treinado e usado para fazer previsões para pessoas com doença de Alzheimer. Os resultados apresentaram precisão de 92% para um *kernel* polinomial, 91% para um *kernel* linear e 86% para o *kernel* RBF (*Radial Basis Function*).

Rabeh *et al.* (2016), desenvolveram um aplicativo para detecção precoce da DA. O sistema inclui 2 etapas: Segmentação e Classificação. A segmentação usou Regiões de Interesse (ROI) para separar três regiões do cérebro: hipocampo, corpo caloso e córtex. As etapas de classificação são baseadas em SVM. São apresentadas três vistas: coronal, sagital e axial. Para visão coronal, um corte frontal do cérebro, são adquiridos descritores para variação do hipocampo. Para visão axial, um corte superior do cérebro, foram extraídas variações do córtex. E por fim, para visão sagital, um corte em um plano paralelo fornecendo vistas laterais do cérebro, foram extraídas variações do corpo caloso. Uma árvore de decisão foi baseada nos três resultados da classificação do hipocampo, corpo caloso e córtex usando SVM.

Beheshti *et al.* (2016), trazem um sistema automático, baseado na classificação e seleção ideal das características principais usando um erro de classificação para classificação de DA

em alto desempenho. O primeiro passo garante o pré-processamento dos dados 3D de ressonância magnética ponderados em T1, em seguida foi realizada a extração das características baseadas em *Voxel* com objetivo de identificar as diferenças locais nos volumes de interesse. O terceiro passo foi classificar as características extraídas com base nos valores das pontuações dos conjuntos de treinamentos que foram obtidos automaticamente minimizando o erro da classificação de algoritmos como: dependência estatística (SD), informação mútua (MI), ganho de informação (IG), coeficiente de correlação de Pearson (PCC), pontuação do teste t (TS), critério de Fisher (FC) e o índice de Gini (GI). As características que apresentaram *score* alto são mais discriminativas. O último passo foi avaliar o desempenho do método utilizando um classificador SVM linear. O método utiliza o conjunto de dados ADNI e apresenta uma precisão de 92,4%.

Ruiz *et al.* (2018), apresentam um sistema totalmente automático para detecção de DA com base em métodos de *Machine Learning* e análise de Histogramas. O autor destaca uma novidade na abordagem por utilizar um processo de extração de características baseadas em histogramas que visam detectar diferenças em regiões de interesse (ROI) e um algoritmo guloso que mostra a gravidade da DA dessas regiões. Também tem como proposta avaliar a separabilidade da imagem entre as diferentes classes, a fim de identificar aquelas com maior poder discriminante apresentando resultados de classificação competitivos. Na comparação binária entre doença de Alzheimer (DA), comprometimento cognitivo leve (MCI) e controle saudável (CN), no binário AD vs CN o classificador SVM apresentou 81% de precisão, para MCI vs CN houve uma precisão de 71% e entre AD vs MCI 68% de precisão.

Gupta *et al.* (2019), desenvolveram uma abordagem de classificação de alta dimensão para automatizar a detecção de pacientes com DA, MCI e CN. Para esse estudo, usaram a abordagem da espessura cortical e volume subcortical em 326 indivíduos do conjunto de dados do *National Research Center for Dementia* (NRCD) concedido pelo centro de demência do Hospital da Universidade de Chosun. Foram utilizadas as classificações binárias e classificações terciárias entre as categorias AD, HC, mAD (MCI devido a AD) e aAD (AD assintomática). Para este feito, foram utilizados algoritmos k-vizinhos mais próximos (KNN), *Naive Bayes* (NB) e classificadores *softmax* (generalização da regressão logística). Os resultados no conjunto de dados NRCD mostraram que o classificador *softmax* foi mais adequado para classificar AD vs HC com uma pontuação F1 de 99,06, enquanto para as outras comparações o classificador SVM foi mais apropriado para classificar HC vs mAD, mAD vs.

aAD e AD vs. CH vs. mAD, onde os escores F1 são 99,51 e 97,5 e 99,99, respectivamente. Também no *ranking* AD vs HC vs aAD, o NB teve êxito com uma pontuação F1 de 95,88.

Elahifasaee *et al.* (2019) propuseram uma técnica que combina a decomposição de características e análise discriminante de *kernel* (KDA) para auxiliar o diagnóstico da DA em imagens de ressonância magnética. Foi utilizado aprendizado de dicionário para decompor os recursos em componentes específicos de classe e KDA para mapear o espaço de alta dimensão com objetivo de encontrar um linearmente separável para classificação. A técnica proposta foi avaliada em imagens ponderadas em T1 de 830 indivíduos do banco de dados da Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer (ADNI), e os autores afirmaram resultados promissores com 90,41%, 84,29% e 65,94% para classificação de AD vs. NC, pMCI vs. NC e pMCI vs. sMCI, respectivamente, além disso pode ser usado como um biomarcador bem como melhorar a classificação de doenças cerebrais.

Toshkhujaev *et al.* (2020) objetivaram um método de segmentação mais rigoroso chamado de propagação de etiquetas multiatlas (MALP) complementado com refinamento baseado em expectativa maximização (EM) gerando o MALPEM. Para esse estudo foram utilizados 326 indivíduos do banco de dados *National Research Center for Dementia* (NRCD), 123 indivíduos da *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI), 121 indivíduos do *Alzheimer's Disease Repository Without Borders* e 131 indivíduos do *National Alzheimer's Coordinating Center* oferecendo uma abordagem diversificada para os dados. Análise de componentes principais (PCA) foi usada para redução de dimensionalidade e seu resultado foi alimentado no classificador de função de base radial (RBF) da máquina de vetores de suporte (SVM) foi usado para classificação entre dois grupos - DA vs controle de saúde (HC) e comprometimento cognitivo leve precoce (CCL) (EMCI) versus MCI tardio (LMCI). Os pesquisadores apresentaram resultados relevantes alcançando uma área abaixo da curva (AUC) de mais de 80% para cada conjunto de dados.

Vichianin *et al.* (2021), apresentam um estudo com 201 pacientes da Clínica de Memória do Hospital Siriraj na Tailândia. Os indivíduos foram designados aleatoriamente para grupos de treinamento e validação para modelagem de um classificador SVM. A estratégia de utilizar a volumetria cerebral ofereceu a maior precisão de 62% usando o hipocampo como única característica de interesse. No entanto, com uma combinação de parâmetros clínicos como: pontuação do exame do estado mental tailandês, testes controlados de associação de

palavras orais, memória de aprendizagem, teste de desenho do relógio e prática de construção, revelou bons resultados para o classificador SVM otimizando a precisão entre 83 e 90%.

Petersen *et al.* (2022) trazem uma análise da robustez de dois diferentes classificadores, uma versão baseada em Aprendizado Profundo (*Deep Learning*), que consiste em uma Rede Neural Convolucional (CNN) treinada com dados de ressonância magnética 3D e o outro, um modelo de Regressão Logística (RL) simples usando características volumétricas. Para analisar o desempenho dos classificadores foram realizadas duas estratégias: primeiro, a análise foi em cima dos efeitos de diferentes composições de sexo e idade no conjunto de dados de treinamento, e segundo avaliam o desempenho dos classificadores treinados em sujeitos diagnosticados com DA e CNs. Usando dados de volume ADNI, um modelo de RL usando funções de volume selecionadas manualmente teve um desempenho significativamente melhor em média do que o CNN 3D usando imagens completas de ressonância magnética. Concomitantemente, as CNNs mostraram dependência em função da composição do conjunto de dados de treinamento, enquanto os modelos de RL são robustos a essas diferenças apresentadas.

1.3 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho está organizado em 8 seções. A seção 1 introduz o tema, expõe a relevância, descreve a motivação, os objetivos gerais e específicos, o estado da arte e a estrutura do trabalho. A seção 2 introduz conceitos importantes para o estudo do histórico neuropatológico, apresentando a anatomia cerebral e a doença de Alzheimer, os desafios e impactos dessa doença na sociedade e na vida das pessoas afetadas, bem como o diagnóstico por imagem. A seção 3 trata conceitos de neuroimagem. A seção 4 aborda conceitos e técnicas de processamento digital de imagens utilizadas para implementação do algoritmo e suas abordagens. A seção 5 descreve a área da inteligência artificial com foco no algoritmo supervisionado máquina de vetores de suporte (SVM). A seção 6 detalha as etapas do algoritmo proposto e as ferramentas utilizadas para pré-processamento, segmentação das regiões subcorticais, extração de características, classificação e validação dos resultados. A seção 7 apresenta e discute os resultados obtidos pela estratégia implementada. E por fim, na seção 8 expõem as conclusões e trabalhos futuros.

2 DOENÇA DE ALZHEIMER

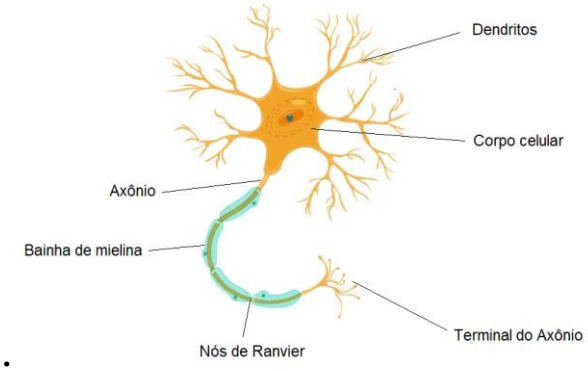
A evolução do diagnóstico da Doença de Alzheimer requer bastante dedicação dos pesquisadores atuais. Para aprofundar nossa compreensão sobre como essa doença impacta o indivíduo, se torna fundamental aprofundar nosso conhecimento sobre o sistema nervoso e as estruturas que são afetadas por essa patologia.

2.1 ANATOMIA DO CÉREBRO

As células nervosas (neurônios) são extremamente importantes no funcionamento do cérebro, visto que a sua alta conectividade e atividade elétrica permitem que as ações e processos cognitivos sejam realizados. Nesse processo existem também as células gliais, vasos sanguíneos, membranas e fluidos que preservam a estrutura desses neurônios (CHAPPELL; JENKINSON, 2020).

Cada neurônio (Figura 1) se subdivide morfologicamente em diferentes estruturas, incluindo o corpo celular, também denominado soma, que desempenha a função de controlar o metabolismo celular. Dentro do corpo neuronal, se encontram os dendritos, que são responsáveis pela recepção das comunicações entre neurônios, e o axônio, que constitui a porção mais extensa, podendo alcançar extensões de centenas de milímetros, e transporta sinais para outros neurônios (KANDEL *et al*., 2013).

Figura 1 – Representação das estruturas neuronais



Fonte: Adaptado do ISTOCK, 2023.

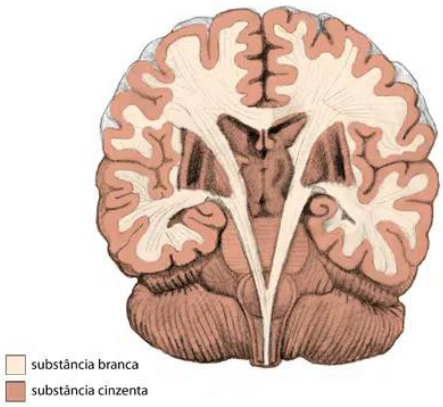
A maioria dos neurônios são envoltos por bainha de mielina, que são camadas isolantes de uma substância lipídica que melhoram a velocidade de transmissão de sinais elétricos pelo axônio. A bainha de mielina se apresenta com espaçamentos chamados nós de Ranvier. O

desgaste da mielina gera um dos fatores para várias doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (CHAPPELL; JENKINSON, 2020; KANDEL *et al*., 2013).

Na anatomia macroscópica o cérebro convencionalmente possui divisão em tecidos. Os dois primeiros são definidos como substância branca (WM) e substância cinzenta (GM), onde a distribuição da mielina fica responsável por essa tonalidade. O axônio mielinizado forma a WM, enquanto os corpos de neurônios, dendritos e a parte sem mielinização dos axônios formam a GM. O líquido cefalorraquidiano (LCR), ocupa a posição de terceiro tipo de tecido no cérebro, embora na verdade seja apenas um fluido (CHAPPELL; JENKINSON, 2020). Essas características destacadas podem ser observadas na Figura 2.

Figura 2 – Representação da substância branca e substância cinzenta no cérebro

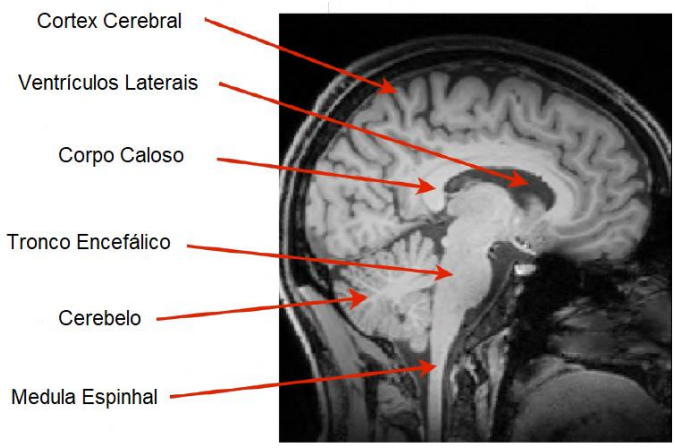
.



Fonte: MATTOS, 2023.

Há também muitas estruturas relacionadas à anatomia do cérebro (Figura 3), dentre elas as mais importantes para a neuroimagem são os ventrículos laterais, o córtex cerebral, a medula espinhal, o tronco encefálico e o cerebelo (CHAPPELL; JENKINSON, 2020). Os ventrículos laterais são os espaços no centro do cérebro ocupados pelo LCR. O córtex existe na camada mais externa da região cinza. A medula espinhal representa a região que liga o cérebro ao restante do corpo. O tronco encefálico por sua vez, se localiza entre a medula espinhal e o cérebro. Por fim, o cerebelo consiste em uma estrutura que fica abaixo do lobo occipital (CHAPPELL; JENKINSON, 2020).

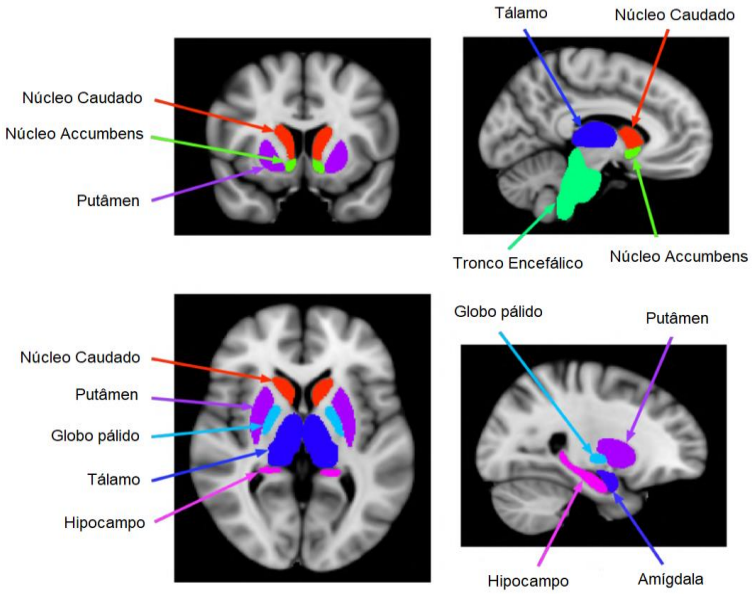
Figura 3 – Representação de algumas das principais características da anatomia cerebral



Fonte: Adaptado de CHAPPELL; JENKINSON, 2020.

Além disso, o cérebro possui várias estruturas subcorticais (Figura 4), como tálamo, hipocampo, amígdala, globo pálido, núcleo caudado e núcleo accumbens. Seus formatos são particularmente complexos, mas desempenham um papel fundamental nas funções e estrutura do encéfalo e, consequentemente, nas doenças neurodegenerativas (CHAPPELL; JENKINSON, 2020).

Figura 4 – Representação das principais estruturas subcorticais do cérebro



Fonte: Adaptado de CHAPPELL; JENKINSON, 2020.

2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER E SEU DESENVOLVIMENTO

Como citado brevemente no início deste capítulo, a Doença de Alzheimer (DA) se trata de um distúrbio neurodegenerativo progressivo que causa perda de memória e dificuldade para pensar, falar e resolver problemas (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020). Além da DA, existem outras doenças como a Demência por Corpos de Lewy e a Demência Vascular, que afetam o cérebro e podem levar a sintomas de demência e apresentar sobreposição de características, dessa forma se faz importante entender a base do histórico neuropatológico (SENGOKU, 2019).

Na perspectiva microscópica, as placas Aβ que formam o peptídeo beta-amilóide (aβ42) e os emaranhados neurofibrilares (NFTs), consequência da hiperfosforilação da proteína *tau*, são considerados os indicadores patológicos de DA, visto que essas características ocasionam as perdas de conexão entre as células nervosas, ocasionando a morte dessas células e perda do tecido cerebral (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

O arranjo de placas amilóides Aβ começa na região pós-sináptica. A fosforilação da proteína *tau* ocorre como resposta de defesa contra a deposição tóxica de amilóide. O *tau* fosforilado se desprende do pós-sináptico para se tornar um substrato, levando à hiperfosforilação em múltiplos locais. Essa proteína aos poucos se espalha do local pós-sináptico para os dendritos e corpo celular, em seguida do axônio para outros neurônios via junções intra-axônicas. Esse processo leva à disfunção sináptica, que favorece a demência e a neurodegeneração (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

Os pacientes que progridem para doença de Alzheimer apresentam diversos sintomas, no desenvolvimento do trabalho de Bature *et al*. (2017) foram revisadas pesquisas que evidenciaram comprometimento da memória, humor deprimido, comprometimento da linguagem, alterações de desempenho cognitivo, até mesmo desorientação, alterações de personalidade e de comportamento como desinibição. Outros sintomas apresentados foram espasticidade, perda de peso significativa, apatia, distúrbio do sono, alucinações e convulsões (BATURE *et al*., 2017).

Rasmussen e Langerman (2019) apresentaram um modelo matemático desenvolvido pela *Alzheimer's Research UK*, uma organização sem fins lucrativos dedicada à pesquisa e à conscientização sobre a Doença de Alzheimer e outras demências, em conjunto com o *Office of Health*. Eles forneceram uma perspectiva que, se o início da demência pudesse ser adiado por 5 anos, existiria 469.000 (36%) menos pessoas com DA e 399.000 (36%) menos cuidadores

até 2030, oferecendo reduções significativas relacionadas aos custos relacionados a DA, levando em consideração que pacientes com Alzheimer podem eventualmente chegar a um ponto em que não conseguem realizar sozinhas tarefas diárias básicas, e esses pacientes são cuidados pelo seu parceiro ou outro membro familiar (ALGHAMEDY *et al*., 2022).

Gauthier *et al*. (2022) chamam atenção para não focar somente nos custos, uma vez que a forte relação em outro fator social impactante que discute a sobrecarga em termos de horas de cuidado informal, bem como os custos das contribuições de hora dos familiares e outros cuidadores informais que aumentam em relação a gravidade da DA. Um estudo europeu em três países (França, Alemanha e Grã-Bretanha) revelou que a quantidade de cuidados diários foi, em média, de 3,2 horas para demência leve, 5,3 horas para demência moderada e 9,5 horas para demência grave. Em 2017, aproximadamente 16 milhões de americanos forneceram aproximadamente 18,4 bilhões de horas de assistência não remuneradas na forma de apoio físico, emocional e financeiro – um valor financeiro estimado em US $232,1 bilhões (RASMUSSEN; LANGERMAN, 2019; GAUTHIER *et al*., 2022).

Atualmente nenhum medicamento tem um efeito curativo, embora existam fármacos aprovados que melhoram a cognição do paciente e aliviam o fator social e econômico (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020). Os medicamentos aprovados são três inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs): donepezil, galantamina e rivastigmina, que atuam como base do tratamento sintomático, aumentando a disponibilidade de acetilcolina por inibir sua degradação na sinapse (LANE; HARDY; SCHOTT, 2017; KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

Lane, Hardy e Schott (2017) reconhecem que, devido a alterações patológicas que podem ocorrer quase 10 anos antes dos sintomas, a introdução de biomarcadores de amiloidose e *tau*, bem como atrofia muscular medida por ressonância magnética, alguns critérios diagnósticos foram estabelecidos e desenvolvidos para permitir o diagnóstico precoce, tornando uma estratégia ideal levando em consideração que o nível cognitivo do paciente se manterá preservado por mais tempo (RASMUSSEN; LANGERMAN, 2019).

A importância do diagnóstico precoce, visto os fatores aqui citados como social, econômico e qualidade de vida, almeja pôr um fim a progressão da doença de Alzheimer (DA) da forma mais rápida possível.

2.3 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER POR IMAGEM

O método de diagnóstico por imagem utiliza diversos exames na prática clínica atual, os comumente utilizados são exames de radiografia (Raio X), ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Esses tipos de exame oferecem imagens que se assemelham muito à anatomia (MOREIRA; ALMEIDA; BITENCOURT, 2017).

Os próximos tópicos descrevem a aquisição e o diagnóstico por imagem usando ressonância magnética, método selecionado para realizar a análise neste estudo.

2.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

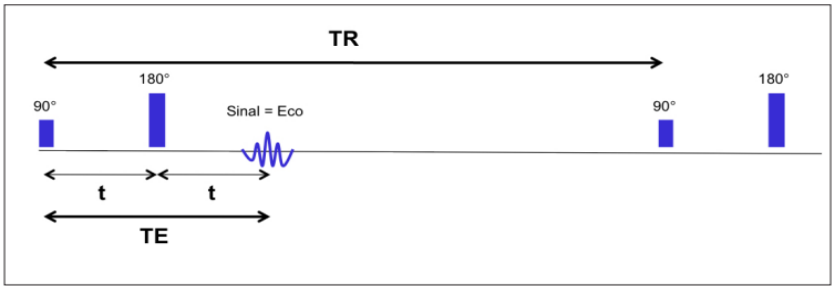
O exame de imagem de ressonância magnética (IRM) se tornou uma técnica comum para construção de imagens da anatomia humana com alta capacidade de diferenciação entre tecidos nos planos axiais, coronais e sagitais. Sua aplicação se estende a todas as partes do corpo humano para explorar aspectos anatômicos e funcionais (HAGE *et al*., 2009; MAZZOLA, 2015).

Resumidamente, a ressonância magnética consiste no resultado da interação de um forte campo magnético gerado pelo aparelho com os prótons de hidrogênio do tecido humano, permitindo enviar um pulso de radiofrequência e depois coletar a frequência do rádio modificado, através de uma bobina receptora ou antena. Este sinal coletado será processado por meio da transformada de Fourier e convertido em uma imagem (HAGE *et al*., 2009; MAZZOLA, 2015).

Tesla (T) representa a unidade de medica para a força do campo magnético utilizado em equipamentos de ressonância magnética. Na prática clínica, os equipamentos mais comuns têm campos magnéticos de 1,0 T, 1,5 T e 3,0 T (MOREIRA; ALMEIDA; BITENCOURT, 2017).

O tempo entre cada um dos pulsos de radiofrequência também chamado de Tempo de Repetição (TR) controla os efeitos das imagens T1 enquanto o Tempo de Resposta (TE) controla das imagens T2, isso configura quanto tempo leva para deixar o sinal chegar até a bobina receptora de MRI (Figura 5). Tempos diferentes produzem imagens diferentes, uma vez os átomos de hidrogênio dos diferentes tecidos no corpo humano são representados em uma faixa de frequência diferente (HAGE *et al*., 2009; MAZZOLA, 2015).

Figura 5 – Representação das sequências de pulso de radiofrequência



Fonte: MAZZOLA, 2015.

A obtenção da imagem T1 ocorre mediante a utilização de um TR curto, resultando em um sinal de água menor e um contraste mais suave. Em contrapartida, a escolha de um TE curto intensifica o sinal de gordura, proporcionando maior contraste na imagem final (HAGE *et al*., 2009; MAZZOLA, 2015).

Por outro lado, a imagem ponderada em T2 requer a configuração de um TR alto, muito superior ao utilizado para T1. Nesse caso, o sinal de água se torna elevado, uma vez que consegue reter a máxima energia do pulso, proporcionando um contraste mais pronunciado. Com um TE alto o suficiente, a gordura não consegue reter energia em quantidade significativa para gerar um contraste expressivo na matriz (HAGE *et al*., 2009; MAZZOLA, 2015).

2.5 IMAGEM DE RESSONÂNCIA DO CÉREBRO

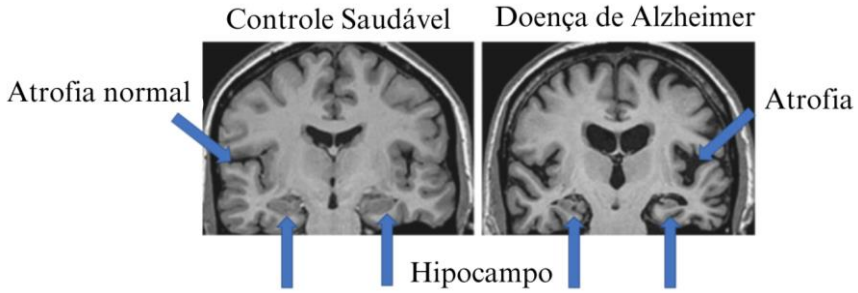
O diagnóstico por imagem permite avaliar e realizar o estudo anatômico do cérebro para o entendimento de uma possível neuropatologia, dessa forma se tornam fundamentais no diagnóstico clínico, por exemplo da DA, em paciente *in vivo* (CHANDRA; DERVENOULAS; POLITIS, 2018).

Na perspectiva macroscópica, a perda neuronal impacta em mudanças na estrutura do cérebro, as mudanças geralmente são resultadas da atrofia de estruturas como o lobo temporal medial (LTM) que atinge principalmente a amígdala e o hipocampo, tornando essas características biomarcadores para avaliar a progressão da DA (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020; SENGOKU, 2019). Conforme a doença avança, a atrofia se estende para o restante do lobo temporal medial (LTM), resultando em perda de matéria cinzenta (GM). (CHANDRA; DERVENOULAS; POLITIS, 2018).

Atualmente podemos destacar a possibilidade de avaliar uma atrofia na região do hipocampo que surge na fase inicial da DA, quando a perda de memória significa a

manifestação clínica mais importante (SILVA *et al*., 2022). Os pesquisadores Chandra, Dervenoulas e Politis (2018) ressaltam que a comparação entre pacientes com DA e indivíduos do grupo controle revela uma diminuição de cerca de 27% nos volumes do hipocampo (Figura 7), fortalecendo a importância da análise de imagens de ressonância magnética (MRI) na melhoria da precisão do diagnóstico precoce.

Figura 6 – IRM ponderada em T1 mostrando redução do volume de GM em pacientes com DA em comparação com indivíduos controle.



Fonte: Adaptado de DEMENTIA SERVICES INFORMATION AND DEVELOPMENT CENTRE, 2022.

Ademais, Chandra, Dervenoulas e Politis (2018) afirmam que pode ser possível analisar a estrutura cerebral por técnicas de ressonância magnética mais avançadas, incluindo imagem por tensor de difusão (DTI), rotulação de *spin* arterial (ASL), espectroscopia de ressonância magnética (MRS) e imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), no entanto ainda não foram estabelecidas para uso clínico de rotina.

3 NEUROIMAGEM

Uma imagem digital pode ser considerada uma representação de um objeto em formato eletrônico. Esses objetos podem ser representados por matrizes de M x N, sendo que cada elemento dessa matriz representa um *pixel*, descrito pela Equação 3.1:

$$f(x, y) = \mathrm{I}, \tag{3.1}$$

onde x e y representam as coordenadas da matriz (linha e coluna) e I a intensidade de cor (GONZALEZ; WOODS, 2010).

No entanto, ao analisar os tipos de imagens que possuem dimensões além do plano, por exemplo, quando analisamos imagens cerebrais estamos interessados em uma imagem tridimensional completa do cérebro. Isto significa que as imagens cerebrais são geralmente tridimensionais (ROKEM; YARKONI, 2021).

As imagens digitais são usadas como dados em diversos contextos diferentes, tendo como exemplo quando geramos fotografias que utilizamos nas redes sociais, ou até mesmo para a pesquisa em neurociência com Santiago Ramón y Cajal, que foi indiscutivelmente um dos primeiros neurocientistas modernos, conduzindo grande parte de sua pesquisa examinando o tecido cerebral através de um microscópio e fazendo imagens do que ele observava (ROKEM; YARKONI, 2021).

Os pesquisadores de neuroimagem utilizam imagens de cérebros, que são adquiridas de diferentes fontes. No escopo deste trabalho a ressonância magnética (RM) foi o método selecionado para realizar a análise. As intensidades de *pixel* em uma imagem de RM são associadas à quantidade de sinal de radiofrequência detectado pelos sensores do equipamento de RM (ROKEM; YARKONI, 2021).

O formato dos arquivos descreve principalmente como os dados são organizados na imagem e na interpretação dos dados de *pixel* pelo *software* de visualização (LAROBINA; MURINO, 2013). Neste trabalho, optamos pelo uso do formato de arquivo *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NIfTI).

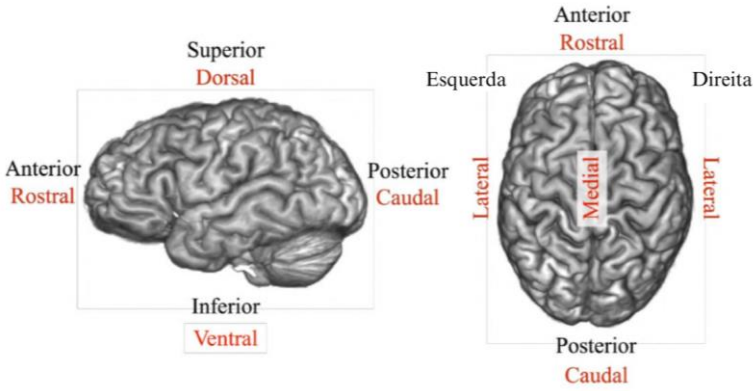
Criado no início dos anos 2000, o formato NIfTI foi desenvolvido para armazenar dados de imagem médica de maneira simples, incluindo informações cruciais como dimensões e orientação da imagem. Isso visa evitar ambiguidades, especialmente no que diz respeito à

visualização do cérebro, onde a distinção entre esquerda e direita foi importante (LAROBINA; MURINO, 2013).

Portanto, possuir conhecimento sobre o comportamento e convenção dessas neuroimagens na visualização se faz essencial (ROKEM; YARKONI, 2021). Para isso, existem duas convenções de nomenclatura padrão que são aplicadas ao cérebro, a primeira nomeia os eixos anatômicos como: superior-inferior, anterior-posterior e esquerda-direita (S-I, A-P e L-R, de *Left* e *Right*). Uma outra convenção utilizada identifica os eixos anatômicos como: dorsal-ventral, rostral-caudal e esquerda-direita (Figura 8) (CHAPPELL; JENKINSON, 2020).

Figura 7 – Representação dos principais eixos anatômicos do cérebro

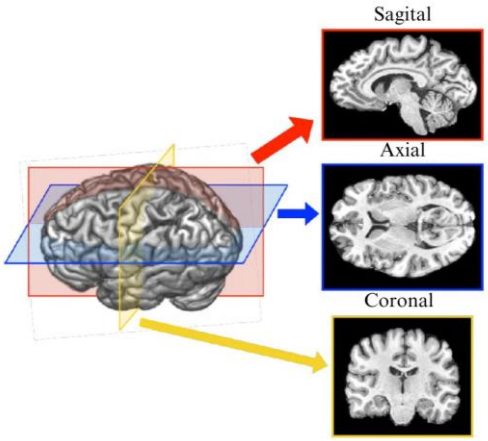
.



Fonte: Adaptado de CHAPPELL; JENKINSON, 2020.

Na imagem cerebral, comumente são utilizadas terminologias padrões para descrever partes anatômicas em vários planos. Os termos usados para planos são: coronal, sagital e axial (Figura 9). A incidência coronal mostra imagens superior-inferior e esquerda-direita, a incidência sagital mostra imagens superior-inferior e anterior-posterior e, finalmente, a incidência axial mostra imagens anterior-posterior e esquerda-direita (CHAPPELL; JENKINSON, 2020).

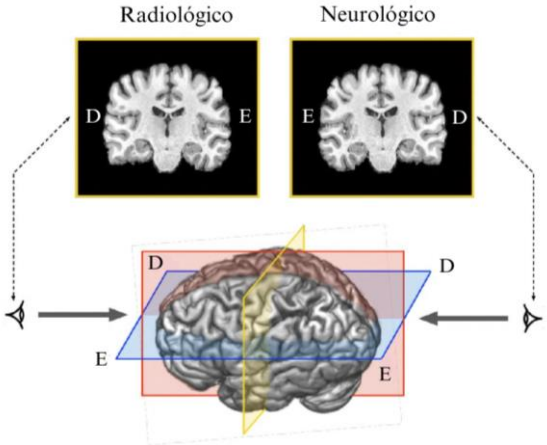
Figura 8 – Representação dos eixos anatômicos do cérebro e dos três planos transversais



Fonte: Adaptado de CHAPPELL; JENKINSON, 2020.

Podemos observar outra característica na imagem cerebral, ao apresentar cortes 2D, no qual são utilizadas duas convenções distintas de orientação: a radiológica e a neurológica. Em linhas gerais, esses termos definem o modo como o lado esquerdo e direito do cérebro são exibidos na tela, dessa forma, refletem a sua visão do cérebro se estivesse de frente para uma pessoa ou ficar atrás dela (Figura 10) (CHAPPELL; JENKINSON, 2020).

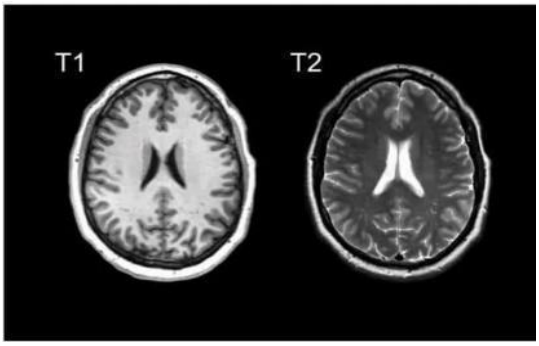
Figura 9 – Representação das convenções radiológicas e neurológicas utilizadas para visualização de neuroimagens



Fonte: Adaptado de CHAPPELL; JENKINSON, 2020.

No contexto da neuroimagem, a Figura 11 representa IRMs ponderadas em T1 exibindo um líquido cefalorraquidiano escurecido, enquanto a ponderação T2 apresenta mais brilhante, cada uma fornecendo informações particulares, por isso, ambas são importantes na descrição da patologia (SILVA *et al.*, 2022).

Figura 10 – Representação da visão axial de IMR cerebral ponderadas T1 e T2



Fonte: SILVA *et al.*, 2022.

4 PROCESSAMENTO DIGITAL DE IMAGENS

Considerada um dos sentidos humanos mais avançados, a visão torna possível adquirir e interpretar informações visuais que se manifestam em diferentes formas, cores e texturas. No entanto, existe um desafio para transmitir essa capacidade inata para o computador, por isso, se torna extremamente importante compreender as técnicas que são a fundação do processamento digital de imagens (GONZALEZ; WOODS, 2010; ACHARYA; RAY, 2005).

Gonzalez e Woods (2010) conceituam processamento digital de imagens (PDI) como um conjunto de processos para manipulação e análise de imagens através do computador. Há uma demanda crescente no campo de processamento digital de imagens em diversas áreas de aplicação e o uso do PDI teve seu aumento na área médica com a utilização de técnicas para aprimorar o reconhecimento de imagens biomédicas, com principal objetivo de facilitar a interpretação das imagens médicas, a exemplo da IRM (GONZALEZ; WOODS, 2010; ACHARYA; RAY, 2005).

No processamento digital de imagens são considerados 3 níveis de processamento computacional: baixo, médio e alto. O nível baixo envolve o que intitulamos como pré-processamento das imagens, aplicando operações para diminuir o ruído, realçar o contraste e nitidez, garantindo que as imagens apresentem boas condições para serem analisadas nas próximas operações. O processamento de nível médio, caracterizado pela etapa de segmentação, tem o propósito de destacar uma região ou um objeto contido na imagem, visando extrair e descrever esses objetos para ser possível realizar um reconhecimento ou classificação. No nível alto de processamento, se realiza a classificação do objeto ou região previamente destacada na imagem, tornando eficaz a função de reconhecer esses objetos extraídos (GONZALEZ; WOODS, 2010).

Diversas técnicas são aplicáveis ao trabalhar com imagens. Essas abordagens simples são importantes para assegurar a qualidade visual e aprimorar os elementos visuais em suas imagens. Além disso, estratégias mais avançadas estão disponíveis para enfrentar desafios mais complexos. Apesar do amplo leque de técnicas no campo de processamento digital de imagens, este estudo se concentra exclusivamente na descrição das estratégias adotadas para alcançar os objetivos específicos delineados no escopo do trabalho.

4.1 PRÉ-PROCESSAMENTO

O pré-processamento de imagens constitui um componente de muita relevância no contexto do processamento digital de imagens e engloba uma variedade de técnicas e operações destinadas a aprimorar as imagens. Nessa etapa, a avaliação subjetiva realizada por julgamento humano define se a imagem foi adequadamente aprimorada, atendendo aos critérios de qualidade visual e interpretação tanto para o desenvolvedor quanto para os algoritmos de processamento de imagem (GONZALEZ; WOODS, 2010).

4.1.1 FILTRAGEM E CORREÇÃO

A representação de imagens digitais pode ser prejudicada por problemas no dispositivo de captura ou durante a fase de aquisição da imagem. Para superar esses obstáculos, foi possível empregar processos que solucionam questões de intensidade. Dentro desse contexto, técnicas de filtragem e correção de imagens foram aplicadas com o propósito de aprimorar a qualidade e a fidelidade da representação.

Em imagens de ressonância magnética, o campo magnético nem sempre se apresenta uniforme por consequência de imperfeições nos ímãs ou heterogeneidades nos tecidos. Embora nem sempre seja visível para um observador humano, tal viés pode causar sérios erros de classificação quando são utilizadas técnicas de segmentação baseadas em intensidade, uma vez que essas variações resultam em distorções na intensidade do sinal nas imagens (VAN LEEMPUT *et al*., 1999).

A técnica de correção do campo de viés atua na remoção de variações não uniformes na intensidade do sinal, melhorando a qualidade global da imagem antes de análises mais avançadas. Essa técnica pode ser simplificada e expressa pela Equação (4.1):

$$I_{Observada} = I_{Verdadeira} \cdot B \tag{4.1}$$

onde a imagem observada ($I_{Observada}$) equivale a uma operação *pixel* a *pixel* da imagem original ($I_{Verdadeira}$) pelo campo de viés (B) (VAN LEEMPUT *et al*., 1999).

4.1.2 TRANSFORMAÇÕES GEOMÉTRICAS

No campo do processamento de imagens, as transformações geométricas desempenham um papel indispensável ao manipular a geometria e a aparência, alterando a ligação espacial entre os *pixels* de uma imagem. Essas transformações agem como funções que mapeiam pontos, retas ou planos, preservando a proporção dos comprimentos dos segmentos paralelos.

Considerando uma imagem digital como uma matriz de *pixels*, as transformações afins emergem como ferramentas úteis nesse segmento específico do processamento digital de imagens (GONZALEZ; WOODS, 2010; ROSEBROCK, 2016).

Nos parágrafos seguintes, abordaremos as transformações geométricas básicas de imagem. Essas técnicas são amplamente utilizadas e abrangem translação, rotação, redimensionamento, inversão e corte. Cada uma dessas técnicas foi explorada detalhadamente abaixo.

Translação

A translação consiste em uma transformação que desloca todos os pontos de uma imagem para cima, para baixo, para esquerda ou direita ou uma combinação desses movimentos, para gerar uma nova imagem. Para realizar a translação de uma imagem uma matriz de translação se faz necessário, pois determinam a distância e a direção na qual os *pixels* da imagem de entrada devem ser deslocados (ROSEBROCK, 2016).

Valores positivos resultam em um deslocamento do ponto para a direita e valores negativos para a esquerda, conforme ilustrado na Figura 13(b). Da mesma maneira, valores positivos causam um deslocamento da imagem para cima, enquanto valores negativos a deslocam para baixo (ROSEBROCK, 2016).

Figura 11 – Translação da imagem. (a) Imagem Original, (b) Imagem deslocada para direita

(a) **(b)**

Fonte: Próprio autor, 2023.

Rotação

A rotação consiste em girar uma imagem em um ângulo (*theta*), o valor que define quantos graus a imagem será rotacionada. O valor e o sinal do ângulo (*theta*) definem o comportamento da rotação da imagem, se o ângulo for positivo, a imagem de saída irá girar no

sentido anti-horário (Figura 15(b)). Da mesma forma, se o ângulo for negativo, a imagem girará no sentido horário (Figura 15(c)) (ROSEBROCK, 2016).

Figura 12 – Rotação da imagem. (a) Imagem Original, (b) Rotação 45º e (c) Rotação 180º

(a) **(b)** **(c)**

Fonte: Adaptado do Freepik, 2023.

Redimensionamento

O processo de redimensionar uma imagem se torna bastante útil quando trabalhamos com imagens de tamanhos diferentes. No PDI a operação de redimensionamento utiliza uma estrutura de álgebra linear chamada escala. Uma matriz de escala define uma matriz que não possui elementos zero na diagonal principal (Figura 16). Então, se quisermos redimensionar uma imagem, precisamos multiplicar os valores dos nossos *pixels* por algum escalar **(**ROSEBROCK, 2016).

Figura 13 – Matrizes de redimensionamento. (a) Matriz de redimensionamento 2D e (b) Matriz de redimensionamento 3D

$$M = \begin{Bmatrix} rx & 0 & 0 \\ 0 & ry & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{Bmatrix} \qquad M = \begin{Bmatrix} rx & 0 & 0 & 0 \\ 0 & ry & 0 & 0 \\ 0 & 0 & rz & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{Bmatrix}$$

(a) **(b)**

Fonte: Adaptado de SZELISKI, 2022.

Reflexão

O processo de reflexão (inversão) de uma imagem representa a manipulação da orientação dos *pixels* em torno dos eixos, ou seja, a inversão horizontal reflete a imagem em relação a um eixo vertical, enquanto a inversão vertical reflete em relação a um eixo horizontal

(Figura 17). Além disso, podemos realizar as duas operações simultaneamente (ROSEBROCK, 2016).

Figura 14 – Inversão de Imagem. (a) Imagem original, (b) Imagem refletida no eixo horizontal, (c) Imagem refletida no eixo vertical e (d) Imagem refletida em ambos os eixos

(a) **(b)** **(c)** **(d)**

Fonte: Adaptado do Freepik, 2023.

Corte

Para cortar uma imagem precisamos fornecer os índices que formam uma região de interesse definida através de coordenadas retangulares, especificando a posição do dos valores do canto superior esquerdo (x_1, y_1) e canto inferior direito (x_2, y_2) (ROSEBROCK, 2016).

Em seguida, uma máscara binária de dimensões *N x M* foi utilizada para realizar o corte. Dessa forma, os *pixels* da imagem original são multiplicados pelo valor correspondente a máscara de corte que percorre toda a imagem, matematicamente essa operação pode ser definida pela Equação (4.3) (ROSEBROCK, 2016).

$$Máscara\ de\ Corte\ = \begin{cases} 1\ se\ x1 \leq i \leq x2\ e\ y1 \leq i \leq y2 \\ 0\ caso\ contrário \end{cases} \quad (4.3)$$

4.2 SEGMENTAÇÃO

A segmentação consiste em dividir uma imagem em um conjunto de regiões homogêneas e relevantes. Durante esse procedimento, são realizadas operações para garantir que os pixels em cada área dividida compartilhem um conjunto idêntico de propriedades ou atributos (ACHARYA; RAY, 2005).

Os algoritmos de segmentação em imagens monocromáticas, como as IRM, se fundamentam em duas propriedades essenciais dos valores de intensidade: descontinuidade e similaridade entre os pixels. O método de descontinuidade de intensidade pode ser visualizado na Figura 19. Este processo consiste em dividir a imagem com base em mudanças abruptas nos

níveis de cinza (Figura 19(a)). Dado que o foco principal dessa abordagem está na detecção de pontos isolados, linhas e bordas na imagem (Figura 19(b)), a extração e conexão dessas arestas resultam na descrição da região pelo contorno da aresta que a delimita (Figura 19(c)) (ACHARYA; RAY, 2005).

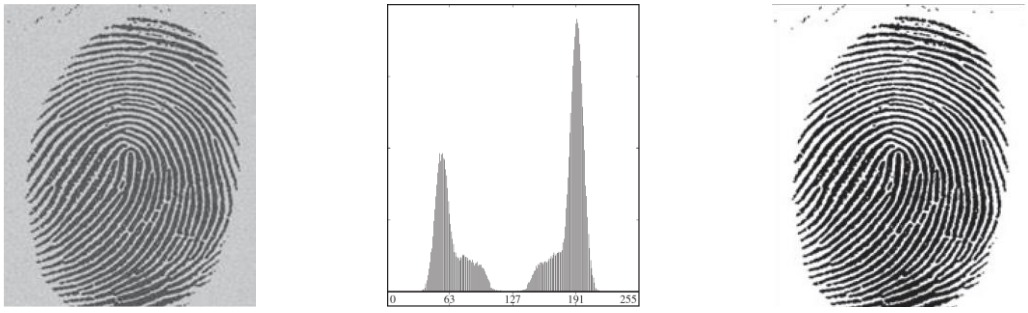
Figura 15 – Segmentação baseada em descontinuidades de intensidade. (a) Imagem original, (b) Imagem da fronteira e (c) Imagem segmentada em duas regiões a partir da descontinuidade

(a) **(b)** **(c)**

Fonte: GONZALEZ; WOODS, 2010.

As principais estratégias da segunda categoria se fundamentam na similaridade entre os *pixels* dentro de uma região. Durante o processo de segmentação de uma imagem, diversas propriedades locais dos *pixels* são empregadas. Entre as técnicas de segmentação consolidadas, se destacam: limiarização baseada em histograma, crescimento de regiões e métodos de agrupamento (ACHARYA; RAY, 2005). A limiarização baseada em histograma (Figura 20) desenvolve um método simples para identificação de diferentes intensidades para dividir a imagem por um limiar. Na área de estatística e aprendizado de máquina, agrupamento também conhecido como *clustering*, abrange uma área amplamente estudada com centenas de algoritmos diferentes (SZELISKI, 2022).

Figura 16 – Segmentação baseada similaridades. (a) Imagem original, (b) Histograma da imagem original e (c) Imagem segmentada por um limiar



(a) **(b)** **(c)**

Fonte: GONZALEZ; WOODS, 2010.

No contexto do processamento de imagens, a segmentação ocupa uma posição destacada em diversas tarefas, abrangendo a extração de características, classificação e descrição (ACHARYA; RAY, 2005). O rigor da segmentação define o fator para o sucesso ou fracasso dos procedimentos analíticos conduzidos (GONZALEZ; WOODS, 2010).

4.3 EXTRAÇÃO E SELEÇÃO DE CARACTERÍSTICAS

A extração de características desempenha um papel fundamental na criação de modelos de classificação ao trabalhar na identificação das informações necessárias para diferenciar cada classe (KUMAR; BHATIA, 2014). Neste ponto, características relevantes são obtidas dos objetos previamente segmentados, levando à formação de vetores de características. Esses vetores são então usados pelos classificadores para determinar a correspondência entre a entrada fornecida e a classe de saída desejada (KUMAR; BHATIA, 2014).

A etapa de extração de características abrange o nível avançado de processamento, visando calcular valores numéricos que representam o conteúdo visual (SANTOS *et al*., 2019). Esse procedimento tem como principal propósito adquirir um conjunto de características capazes de identificar objetos na imagem (KUMAR; BHATIA, 2014). Essas características são categorizadas em três grupos principais, cada uma proveniente de uma área técnica específica, abrangendo cor, textura e forma (SANTOS *et al*., 2019). O foco deste estudo foram as características de forma, tais como volume e assimetria.

Alterações no volume e assimetria das regiões subcorticais podem se manifestar nas fases iniciais da doença de Alzheimer, mesmo antes do surgimento dos sintomas clínicos. Estudos patológicos indicam que emaranhados neurofibrilares começam a se depositar em

algumas estruturas subcorticais em estágios precoces da doença. Portanto, a escolha de analisar essas alterações se fundamenta na busca por compreender os primeiros indícios patológicos e fornecer insights valiosos para a detecção precoce da doença (ROH *et al.*, 2011).

O cálculo do volume fornece informações sobre as dimensões de uma região de interesse em uma imagem. Esse procedimento quantitativo auxilia na caracterização e compreensão das propriedades espaciais e morfológicas dos objetos presentes na imagem (BANGARE *et al*., 2015). O volume pode ser determinado contando o número de *pixels* que compõem essa região. Esse cálculo pode ser determinado pela Equação (4.4) dada por:

$$Volume = \sum_{i=1}^{N} v_i \,, \tag{4.4}$$

onde N representa o número total de *pixels*, v_i corresponde ao valor dos *pixels* que estão dentro da região.

A assimetria pode ser calculada de maneira simplificada ao obter a diferença relativa entre os valores do hemisfério esquerdo (A) e os valores do hemisfério direito (B). No entanto, importante destacar que a aplicabilidade desse cálculo depende das características geométricas específicas das regiões analisadas.

Para uma avaliação mais abrangente, a assimetria em áreas ou volumes pode ser calculada de forma normalizada pela média dos volumes. Esse método leva em consideração não apenas a diferença absoluta entre os volumes esquerdo e direito, mas também a escala média dos volumes. Dessa forma, proporciona uma medida mais refinada, especialmente quando lidamos com estruturas cerebrais que podem variar em escala entre os hemisférios esquerdo e direito (ACHARYA; RAY, 2005).

Abaixo temos a Equação (4.5) que define a diferença relativa:

$$Assimetria = \frac{(A-B)}{1/2(A+B)} \tag{4.5}$$

5 INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)

A inteligência artificial engloba uma área da ciência da computação eficiente na análise de dados médicos complexos. A possibilidade de explorar relações relevantes dentro de conjuntos de dados pode ser usada em muitos cenários clínicos para diagnóstico, tratamento e previsão de resultados (RAMESH *et al*., 2004).

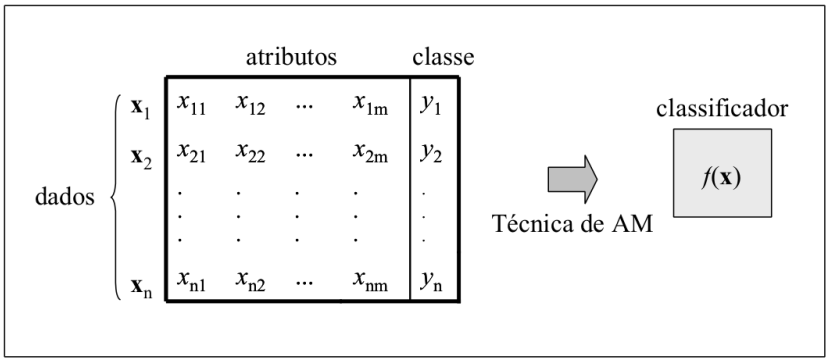
O desenvolvimento da inteligência artificial na área médica tem avançado com programas destinados a auxiliar o médico especialista na elaboração de um diagnóstico, na tomada de decisões terapêuticas e na previsão de resultados fazendo uso do *machine learning* (aprendizado de máquina) e *deep learning* (aprendizado profundo) (RAMESH *et al*., 2004). Para construir um sistema de aprendizagem de máquina, precisamos que haja três agentes: representação, treinamento e otimização (XAVIER, 2018).

A fase de representação compreende a codificação das características para ambientar o sistema que realizará a classificação através das técnicas de aprendizagem (XAVIER, 2018). Existem dois tipos de características: nominal e contínua. A nominal representa valores categóricos, que não são atribuídos uma ordem entre os valores, enquanto o contínuo foi possível definir uma ordem para esses valores (LORENA; CARVALHO, 2007).

A fase de treinamento pode ser conduzida conforme um dos dois paradigmas de aprendizado computacional: supervisionado ou não supervisionado. Na aprendizagem supervisionada, um conjunto de dados rotulados fornece antecipadamente as informações necessárias para a classificação assertiva de cada entrada. Isso permite que o sistema aprenda de maneira mais rápida e direta, discernindo os tipos de classes que precisa compreender e categorizar. Por outro lado, na aprendizagem não supervisionada, os rótulos não são fornecidos, e cabe ao sistema realizar, com a máxima eficiência possível, a classificação dos dados com base nos atributos presentes neles (XAVIER, 2018).

Para uma classificação a partir de um aprendizado supervisionado, dispomos de um conjunto de dados de treinamento (*xi, yi*). Cada vetor de características *xi* compreende atributos das propriedades de diversos tipos de objetos, enquanto *yi* representa os rótulos ou classes que indicam o tipo de objeto (Figura 17) (LORENA; CARVALHO, 2007; FORSYTH; PONCE, 2011).

Figura 17 – Generalização de um classificador em aprendizado supervisionado



Fonte: LORENA; CARVALHO, 2007.

Um conceito importante no contexto do aprendizado de máquina, foi dado pela generalização de um classificador, que se define como a capacidade de prever de maneira assertiva a classe de novos dados. Quando o modelo se torna excessivamente especializado nos dados de treinamento, há uma tendência de apresentar uma baixa taxa de acerto ao lidar com novos dados, uma vez que ele memorizou os exemplos de treinamento (*overfitting*) (LORENA; CARVALHO, 2007).

A fase de otimização ocorre após a etapa de testes, que consiste em avaliar a performance da classificação realizada. A avaliação dessa capacidade de generalização pode ser conduzida por meio de diversas métricas, que compreendem indicadores tais como matriz de confusão, acurácia, sensibilidade, especificidade, precisão, e o *F-beta Score*. Estas métricas fornecem uma base sólida para a avaliação do desempenho do modelo de aprendizado de máquina, para assegurar que o sistema seja capaz de lidar eficazmente com dados previamente não observados e desconhecidos (XAVIER, 2018).

A matriz de confusão, uma métrica visual muito consolidada, verifica o desempenho dos modelos de classificação. Em um cenário de classificação com *N* classes, a matriz de confusão será formada por uma matriz *N x N*, onde cada elemento da matriz exibe o número de amostras das classes que foram classificadas pelo modelo (XAVIER, 2018).

Para a tarefa de classificação, a métrica mais simples denominada acurácia, calcula a fração de amostras classificadas corretamente, gerando um valor entre 0 e 1. Um valor de 0 indica classificação incorreta para todas as amostras, enquanto um valor de 1 indica classificação correta para todas as amostras (XAVIER, 2018).

As boas práticas elegem a classe minoritária como positiva e a majoritária como negativa. Para uma classificação binária, caso utilizado neste estudo, existem 4 resultados: verdadeiro positivo (VP), falso negativo (FN), falso positivo (FP) e verdadeiro negativo (VN). A acurácia calculada através de uma matriz de confusão pode ser expressa pela Equação 5.1:

$$Acurácia = \frac{VP + VN}{VP + VN + FN + FP} \tag{5.1}$$

A sensibilidade avalia a quantidade de instâncias da classe positiva que o modelo identificou corretamente como pertencentes à classe positiva. Em contrapartida, a especificidade mede a proporção de amostras da classe negativa, classificadas corretamente como pertencentes à classe negativa (XAVIER, 2018). As fórmulas correspondentes são apresentadas nas Equações 5.2 e 5.3:

$$Sensibilidade = \frac{VP}{VP + FN} \tag{5.2}$$

$$Especificidade = \frac{VN}{VN + FP} \tag{5.3}$$

A precisão para classificações binárias atua medindo a eficiência das predições que foram realizadas pelo modelo implementado, desde amostras que foram classificadas como a classe determinada positiva, quanto para classes que foram determinadas negativas. A Equação 5.4 define a precisão para classe positiva:

$$Precisão = \frac{VP}{VP + FP} \tag{5.4}$$

Por fim, temos a métrica *Fbeta Score*, que utiliza uma média harmônica entre o *recall* e a precisão para fornecer um valor que seja suficiente para representar o resultado. Denotada pela Equação 5.6:

$$Fbeta\ Score = \frac{1+\beta^2 \times Recall \times Precisão}{\beta^2 \times Recall \times Precisão} \tag{5.5}$$

Para um valor de *beta* igual a 0.5, a equação 5.6 enfatiza mais a precisão. Por outro lado, quando *beta* tem valor igual a 2, a equação direciona sua ênfase para o *recall*. Para *beta* igual a 1, o valor mais amplamente adotado, a Equação 5.6, busca um equilíbrio entre as métricas de precisão e *recall.* A escolha dos valores depende totalmente do problema abordado.

5.1 SUPPORT VECTOR MACHINE (SVM)

O *Support Vector Machine* (SVM), ou Máquina de Vetores de Suporte, constitui um algoritmo de aprendizado de máquina fundamentado na Teoria de Aprendizado Estatístico (TAE), e tem sido usado como a ferramenta de maior notoriedade no campo da neurociência e neuroimagem, conforme evidenciado por Toshkhujayev *et. al* (2020). Utiliza condições matemáticas para selecionar um classificador específico a partir de um conjunto de dados de treinamento, considerando o desempenho no treinamento e a complexidade do modelo, visando sempre garantir um bom desempenho também em novos dados do mesmo domínio (LORENA; CARVALHO, 2007).

O objetivo do algoritmo SVM consiste em usar um hiperplano de separação linear para separar os dados de treinamento em duas classes (WANG; ZHONG, 2003). Matematicamente podemos definir a função que calcula o hiperplano como:

$$\boldsymbol{\omega} \cdot \boldsymbol{x} + b = 0 \tag{5.6}$$

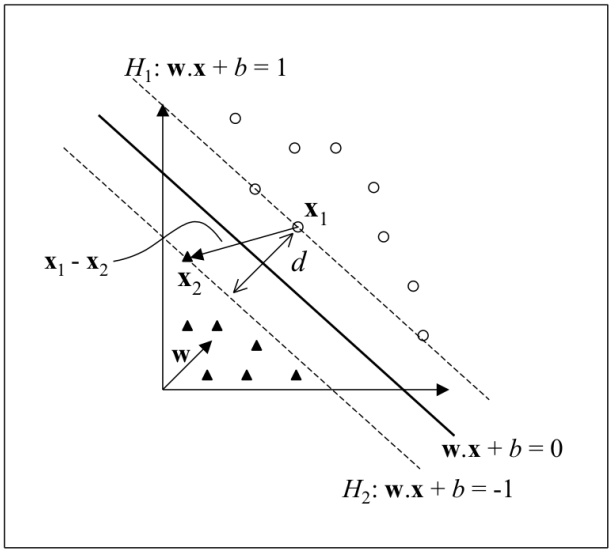
$\boldsymbol{\omega} \cdot \boldsymbol{x}$ descreve um produto escalar entre os vetores $\boldsymbol{\omega}$ e $\boldsymbol{x}$, onde $\boldsymbol{\omega}$ representa o vetor normal ao hiperplano, $\boldsymbol{x}$ representa o vetor de características e b o termo de viés (LORENA; CARVALHO, 2007).

Se os dados de treinamento forem do tipo $(x_1, y_1), \ldots, (x_n, y_n)$, com $y_i \in \{-1, +1\}$, podemos descrever as equações que calculam o hiperplano como:

$$\begin{cases} \boldsymbol{\omega} \cdot \boldsymbol{x_i} + b \geq +1, \ se \ \ y_i = +1 \\ \boldsymbol{\omega} \cdot \boldsymbol{x_i} + b \leq -1, \ se \ \ y_i = -1 \end{cases} \tag{5.6}$$

Para determinar a distância entre os hiperplanos H_1 e H_2, podemos realizar o cálculo considerando x_1 como um ponto no hiperplano H_1 ($\boldsymbol{\omega} \cdot \boldsymbol{x_i} + b = +1$) e x_2 como um ponto no hiperplano H_2 ($\boldsymbol{\omega} \cdot \boldsymbol{x_i} + b = -1$) (Figura 18). Ao projetar x_1-x_2 na direção perpendicular ao plano separador de $\boldsymbol{\omega} \cdot \boldsymbol{x_i} + b = 0$, foi possível obter a distância entre os hiperplanos H_1 e H_2 (LORENA; CARVALHO, 2007).

Figura 18 – Representação dos vetores de suporte e hiperplano do SVM



Fonte: LORENA; CARVALHO, 2007.

As SVMs lineares são eficientes na classificação de conjuntos de dados linearmente separáveis, entretanto, em situações em que a divisão dos dados de treinamento por um hiperplano não foi possível surgem desafios. Para contornar essa limitação, lidam com problemas não lineares ao mapear o conjunto de treinamento do seu espaço original, conhecido como espaço de entradas, para um novo espaço de dimensão superior, denominado espaço de características (LORENA; CARVALHO, 2007).

Um *kernel* K representa uma função que recebe dois pontos xi e xj do espaço de entradas e computa o produto escalar desses dados no espaço de características. A utilização de funções de *kernel* permite que o SVM lide de maneira mais eficaz com problemas que não podem ser resolvidos de forma linear, habilitando a capacidade de mapear os dados para espaços de maior dimensionalidade, onde uma separação linear pode ser mais facilmente realizada (LORENA; CARVALHO, 2007).

$$K(x_i, x_j) = \varphi(x_i) \cdot \varphi(x_j) \tag{5.7}$$

A essência dos métodos de *kernel* reside na facilidade dos cálculos dos dados de entrada em um espaço dimensional superior, empregando funções lineares e não lineares associadas a *kernels* predefinidos. Alguns kernels mais utilizados são gaussianos ou RBF (*Radial-Basis Function*), polinomiais e sigmodais, conforme ilustrado na Tabela 1 (TOSHKHUJAEV *et al.*, 2020).

Tabela 1 – Representação matemática dos kernel SVM

Tipos de *Kernel*	**Função *Kernel* - K (x_i, x_j)**
Função Gaussiana ou de Base Radial (RBF)	$K(x_1, x_2) = exp(-\frac{\lvert x_1 - x_2 \rvert^2}{2\sigma^2})$
Linear	$K(x_1, x_2) = x_1^T \cdot x_2$
Polinomial	$K(x_1, x_2) = (x_1^T \cdot x_2 + 1)^\rho$
Sigmoide	$K(x_1, x_2) = tanh(\beta_0 x_1^T \cdot x_2 + \beta_1)$

Fonte: Adaptado de *Mathworks,* 2023.

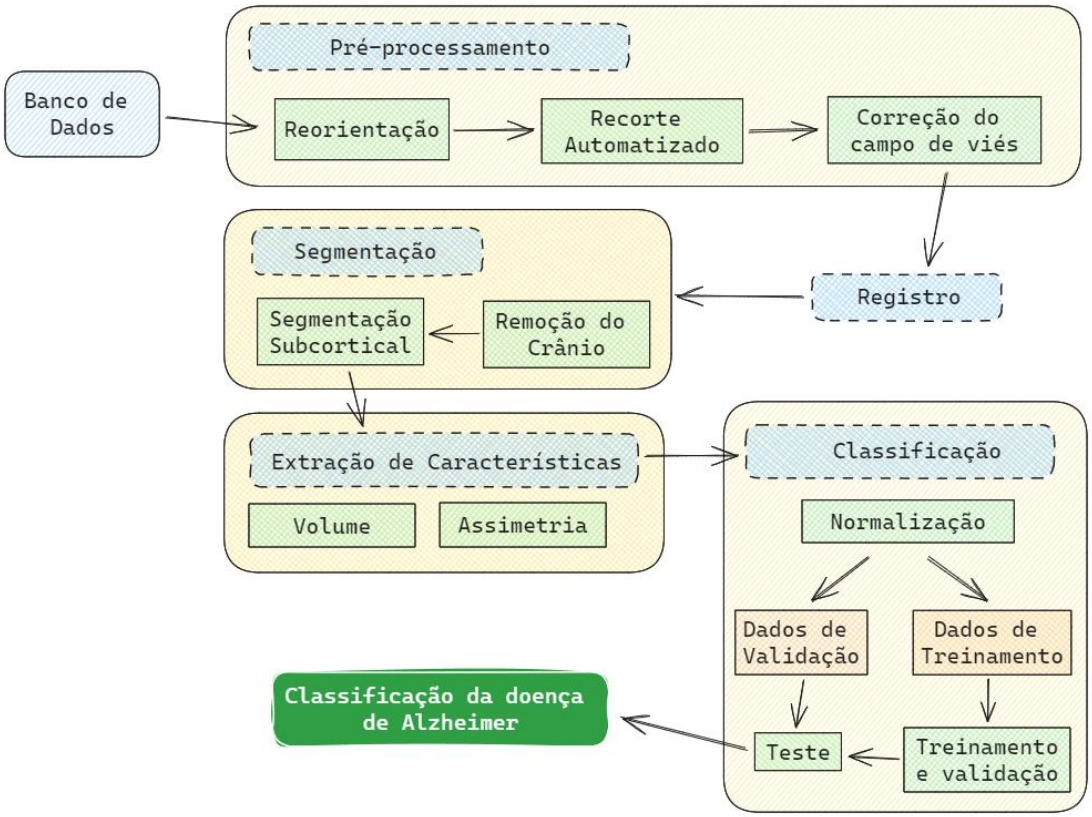
Entre os diversos *kernels* disponíveis, optamos por incorporar os *kernels* RBF e Polinomial em nosso estudo devido à capacidade dessas funções em modelar eficazmente padrões não lineares nos dados. Considerando a natureza complexa e possivelmente não linear das relações entre as características, a flexibilidade dessas funções permite que o modelo se ajuste de maneira mais eficaz a padrões complexos e variações nos dados, contribuindo para uma análise mais precisa e robusta.

6 ALGORITMO DE CLASSIFICAÇÃO AUTOMÁTICA DE ALZHEIMER

Esta seção apresenta o algoritmo computacional desenvolvido com base em aprendizado de máquina, especificamente projetado para a classificação e detecção da doença de Alzheimer em imagens de ressonância magnética.

Em nosso estudo, foi implementado um algoritmo para classificar imagens de ressonância magnética cerebral ponderadas em T1 contendo pacientes com DA e Controles Saudáveis. As imagens obtidas naturalmente apresentam ruídos, sendo necessário submetê-las a um pré-processamento utilizando bibliotecas previamente implementadas de processamento digital de imagens médicas para corrigir, realçar e segmentar as regiões subcorticais do cérebro. Posteriormente, uma técnica de extração de características morfológicas foi implementada para extrair características das imagens segmentadas. Por fim, foi possível realizar a classificação binária dos pacientes por meio de diferentes modelos probabilísticos de SVMs. A Figura 19 ilustra o diagrama de bloco das etapas em cada fase do algoritmo implementado.

Figura 19 – Fluxograma do algoritmo implementado



Fonte: Próprio Autor, 2023.

6.1 BANCO DE DADOS

As imagens utilizadas no desenvolvimento deste estudo foram obtidas a partir do banco de dados da *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI). O protocolo de ressonância magnética operado para imagens estruturais longitudinais em um scanner foi de 1,5 T usando uma sequência ponderada em T1 (TE = 3,9 ms, TR = 8,9 ms) através do instrumento *GE MEDICAL SYSTEMS*.

O conjunto de dados possui 111 ressonâncias magnéticas divididas em 56 indivíduos com doença de Alzheimer (DA) e 55 indivíduos controle (CN). Esses pacientes são homens e mulheres com idades entre 56 e 85 anos. Todas as imagens possuem dimensões de 166x256x256 *pixels* em escalas de cinza e extensão de arquivo (.nii).

6.2 PRÉ PROCESSAMENTO

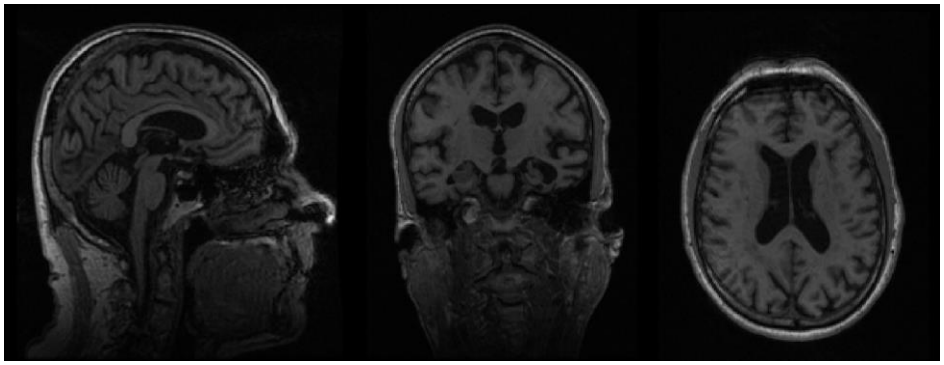
De posse das imagens necessárias, foram aplicadas ferramentas da FSL, uma biblioteca desenvolvida por membros do grupo de análise FMRIB (*Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain*) da Universidade de *Oxford*, no Reino Unido. Esta ferramenta objetiva analisar dados de imagens cerebrais fMRI e IRM e pode ser executada em *MacOS*, *Linux* e *Windows* (usando máquinas virtuais) (JENKINSON *et al*., 2012).

6.2.1 REORIENTAÇÃO E RECORTE AUTOMATIZADO

Inicialmente, o algoritmo realiza a leitura das IRM e verifica sua orientação a partir dos dados de cabeçalho para executar a *fslreorient2std*, uma ferramenta FSL que calcula a transformação necessária para reorientar a imagem de entrada para o padrão MNI (*Montreal Neurological Institute*) através transformações geométricas, que executa uma mudança de eixos, para manter as convenções esquerda-direita, para fazer com que os eixos x = esquerda-direita, y = anterior-posterior e z = superior-inferior permanecem padrões (JENKINSON, 2015).

As IRM estruturais de alta resolução tendem a conter uma proporção significativa de tecido não cerebral (Figura 20), que inclui elementos como olhos, pele, gordura, músculos, vasos sanguíneos e outros tecidos periféricos (SMITH, 2005).

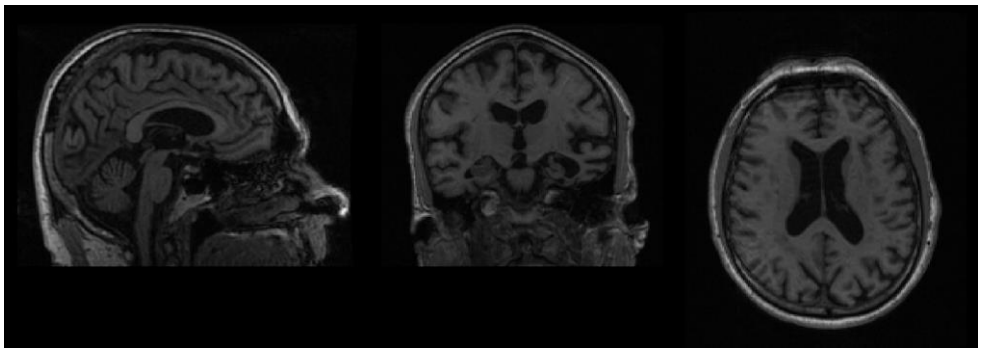
Figura 20 – Representação da IRM de um paciente com Alzheimer nos planos sagital, coronal e axial.



Fonte: Próprio Autor, 2023.

Foi aplicado o recorte automatizado realizado pela ferramenta *robustfov* que extrai um tamanho fixo da imagem na direção superior-inferior da cabeça, que envolve todo o cérebro, mas finaliza antes da mandíbula e do pescoço evitando que essas regiões sejam confundidas com tecido cerebral nas etapas de registro e segmentação (Figura 21) (JENKINSON *et al*., 2012).

Figura 21 – Representação das IRM após aplicação da ferramenta robustfov de um paciente AD nos planos sagital, coronal e axial



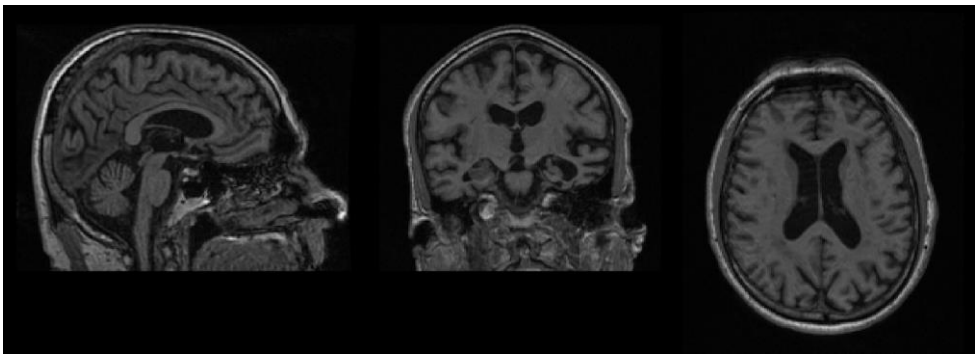
Fonte: Próprio Autor, 2023.

6.2.2 CORREÇÃO DO CAMPO DE VIÉS

Na sequência foi realizado a correção do campo de viés para reduzir as variações de intensidade de sinal que podem ocorrer em imagens de ressonância magnética devido a imperfeições no sistema de aquisição. A técnica realiza a divisão da imagem pela imagem ajustada, esse cálculo foi realizado com FAST (F*MRIB's Automated Segmentation Tool*), uma ferramenta utilizada para segmentação de imagens 3D do cérebro, ao mesmo tempo que possibilita a correção das variações de intensidade espacial (campo de viés). Na prática clínica,

a correção do campo de viés contribui para obter imagens mais nítidas e confiáveis, contribuindo para um diagnóstico preciso de condições neurológicas (Figura 22).

Figura 22 – Representação das IRM corrigidas nos planos sagital, coronal e axial



Fonte: Próprio Autor, 2023.

6.2.3 REGISTRO

Após a correção da imagem, o próximo passo foi realizar o registro das imagens utilizando FLIRT *(FMRIB's Linear Image Registration Tool)*. Essa técnica representa uma modelagem de transformações matemáticas complexas entre imagens para obter um alinhamento rigoroso, ou seja, de forma simplificada esse processo realiza uma transformação matemática para uma imagem "caber" em outra (ANDERSSON *et al*., 2007).

O registro calcula a correlação espacial entre pontos ou estruturas nas imagens de origem (A) e destino (B). O método FLIRT define uma função que quantifica a semelhança entre as imagens após a aplicação da transformação. Esta função também aplica uma otimização dos parâmetros de conversão para o melhor alinhamento da imagem. Além disso, técnicas de ajuste também são aplicadas, auxiliando no controle da regularidade e continuidade das distorções evitando a criação de transições excessivamente brutais ou irrealistas (ANDERSSON *et al*., 2007).

Foi utilizado para registrar as transformações uma imagem do cérebro padrão MNI152 (*Montreal Neurological Institute* 152) com uma resolução de 2mm isotrópicos. Nessa versão, cada *voxel* representa um cubo tridimensional com dimensões de 2mm x 2mm x 2mm. Após o registro, as IRMs estão prontas para realizar comparações entre diferentes indivíduos.

6.2.4 REMOÇÃO DO CRÂNIO

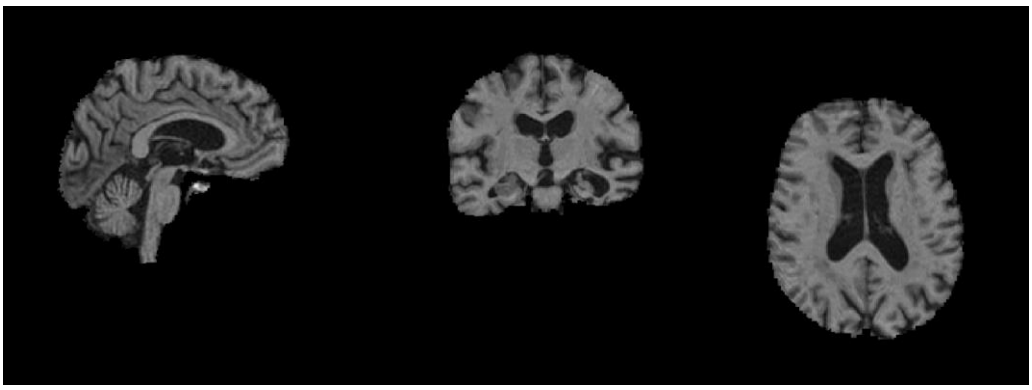
A remoção do crânio, também chamada de extração do cérebro, corresponde a uma etapa de segmentação realizada para facilitar a remoção de outros tecidos não cerebrais da

imagem, deixando apenas a porção proeminente do cérebro, melhorando a divisão das estruturas cerebrais, facilitando a identificação de regiões de maior interesse, reduzindo a interferência e consequentemente melhorando a precisão das medições e análises realizadas (SMITH, 2002).

Para este fim foi utilizada a ferramenta *BET* (*Brain Extraction Tool*) que manipula histogramas de intensidade para encontrar valores considerados inferiores e superiores de intensidade da região que pode ser considerada cérebro e que não representa os tecidos do cérebro. Um mosaico de esfera, inicializado dentro do cérebro, vai se moldando lentamente, visando manter a superfície bem espaçada, enquanto tenta encontrar a borda do cérebro. Se uma solução não for alcançada, então este processo será executado novamente com uma restrição de suavidade maior (SMITH, 2002).

A utilização da ferramenta BET para a extração nesta etapa do processamento tem como finalidade garantir a robustez das fases subsequentes, com destaque para o processo de segmentação. A partir dos resultados alcançados, foi identificado que f = 0.1 representa o parâmetro de intensidade mais adequado para o limiar da extração do cérebro no banco de dados (Figura 23).

Figura 23 – Representação das IRM após remoção do crânio nos planos sagital, coronal e axial



Fonte: Próprio Autor, 2023.

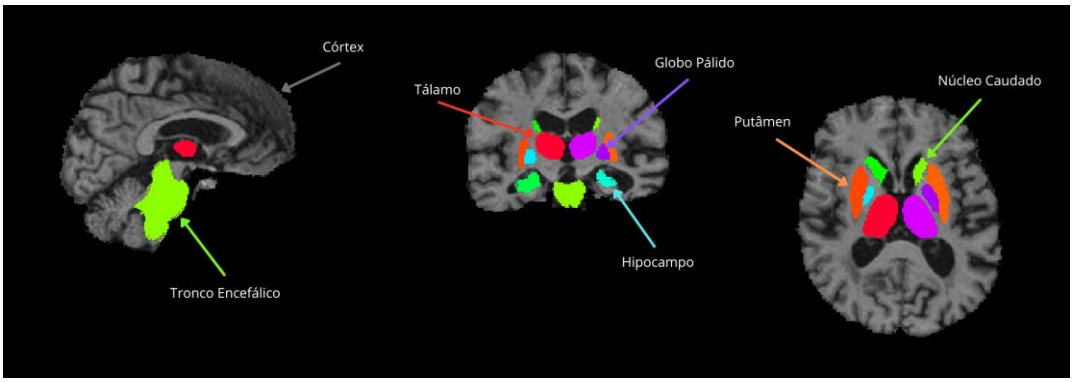
6.2.5 SEGMENTAÇÃO SUBCORTICAL

Conforme planejado inicialmente, foi necessário obter informações das regiões subcorticais. Portanto o algoritmo proposto focou no processo de segmentação subcortical para identificar e rotular cada região possibilitando analisar o padrão referente a localização e tamanho.

A ferramenta de segmentação subcortical trabalhada foi o FIRST (*FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool*), um mecanismo de segmentação baseado em modelos padronizados que foram construídos a partir de imagens segmentadas manualmente fornecidas pelo Centro de Análise Morfológica (CMA) da cidade de Boston. (PATENAUDE *et al.*, 2011). Essa ferramenta procura combinações lineares para moldar a forma mais provável com base nas intensidades observadas em imagens ponderadas em T1. O modelo FIRST foi treinado para 15 estruturas subcorticais diferentes usando 336 IRM ponderadas em T1 marcadas manualmente (PATENAUDE *et al.*, 2011).

Após aplicação foi observado as máscaras binárias das 15 regiões subcorticais (Figura 24) contendo ambos os hemisférios (direito e esquerdo) do córtex, hipocampo, amígdala, tálamo, putâmen, globo pálido, núcleo caudado e o tronco encefálico.

Figura 24 – Representação das IRM após segmentação subcortical nos planos sagital, coronal e axial



Fonte: Próprio Autor, 2023.

6.3 EXTRAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS

Após a etapa de segmentação das imagens, foi possível aplicar técnicas de extração de características nos arquivos gerados, dado que cada um deles possui rótulos correspondentes às suas regiões segmentadas. Para facilitar os cálculos, a Tabela 2 exibe os rótulos numerados das partes esquerda e direita, excluindo o tronco encefálico, fornecendo uma referência clara para os procedimentos subsequentes.

Tabela 2 – Regiões subcorticais com seus respectivos rótulos numéricos

Região anatômica subcortical segmentada	Rótulo
Córtex lateral esquerdo	11

Córtex lateral direito	50
Hipocampo esquerdo	17
Hipocampo direito	53
Amígdala esquerda	18
Amígdala direita	54
Tálamo esquerdo	10
Tálamo direito	49
Putâmen esquerdo	12
Putâmen direito	51
Globo pálido esquerdo	13
Globo pálido direito	52
Núcleo caudado esquerdo	11
Núcleo caudado direito	50
Tronco encefálico	16

Fonte: Próprio Autor, 2023.

A escolha de extrair características de volume e assimetria foi motivada pela sua significativa relevância em pesquisas relacionadas às estruturas subcorticais em relação à gravidade da doença de Alzheimer (DA).

Para calcular o volume e assimetria, as regiões de interesse segmentada resultaram em uma máscara binária composta por valores 0 e 1. A soma dos *pixels* dentro dessa região, a partir da Equação (4.4) proporcionaram os volumes característicos (Tabela 3).

Tabela 3 – Volume das regiões subcorticais com seus respectivos rótulos numéricos

Volume anatômico da região subcortical segmentada	**Volume (*pixels*)**
Volume do córtex lateral esquerdo	3414
Volume do córtex lateral direito	3092
Volume do hipocampo esquerdo	2392
Volume do hipocampo direito	2210
Volume da amígdala esquerda	1024
Volume da amígdala direita	640

Volume do tálamo esquerdo	3414
Volume do tálamo direito	3092
Volume do putâmen esquerdo	1487
Volume do putâmen direito	1460
Volume do globo pálido esquerdo	3622
Volume do globo pálido direito	2746
Volume do núcleo caudado esquerdo	6579
Volume do núcleo caudado direito	6645
Volume do tronco encefálico	20398

Fonte: Próprio Autor, 2023.

A diferença relativa entre os hemisférios cerebrais aplicando a Equação (4.5) representa a medida de assimetria (Tabela 4). Esses cálculos foram realizados utilizando bibliotecas estatísticas *Numpy* e *Pandas* (*Python*). Podemos observar que existem valores positivos e negativos, a assimetria negativa indica que a região foi maior no hemisfério esquerdo, por outro lado a assimetria positiva indica que a região foi maior no hemisfério direito.

Tabela 4 – Assimetria das regiões subcorticais com seus respectivos rótulos numéricos

Assimetria anatômica da região subcortical segmentada	**Assimetria (*pixels*)**
Assimetria do Córtex	- 0.098986
Assimetria do Hipocampo	- 0.079096
Assimetria da Amígdala	- 0.461538
Assimetria do Núcleo Caudado	- 0.098986
Assimetria do Tálamo	0.009982
Assimetria do Putâmen	- 0.275126
Assimetria do Globo Pálido	- 0.018324

Fonte: Próprio Autor, 2023.

A soma das informações presentes nas Tabelas 3 e 4 resulta em um total de 22 características que fornecem uma descrição dos dados cerebrais dos pacientes selecionados. Todos esses resultados são devidamente registrados e armazenados em um arquivo CSV, proporcionando uma base para análises nas etapas subsequentes.

6.4 CLASSIFICAÇÃO

O aprendizado de máquina supervisionado foi o objetivo central deste estudo, se concentrando no desenvolvimento de um classificador binário entre pacientes controles saudáveis (NC) e pacientes com doença de Alzheimer (DA). A etapa foi conduzida fornecendo os vetores de características subcorticais adquiridos na etapa anterior e armazenados no arquivo CSV para um modelo SVM.

A primeira etapa foi realizar uma codificação das classes independentes atribuindo o valor 0 a classe AD e valor 1 a classe NC, bem como uma análise exploratória para entender os dados, analisando correlações e testando hipóteses sobre todo o conjunto de dados usando ferramentas estatísticas da biblioteca *scikit-learn*.

Em seguida, foram configurados dois modelos de *Support Vector Machine* (SVM) utilizando *kernel* polinomial de grau 3 e um coeficiente independente igual a 1 e *kernel* RBF com c igual a 1 e *gamma* automático. A opção *probability=True* foi incluída para que o modelo forneça probabilidades de classe durante a predição.

Para garantir a imparcialidade, o conjunto de dados foi dividido aleatoriamente em duas partes contendo treinamento e teste com proporcionalidade de 75% para treinamento e 25% testes, bons resultados no teste refletem a capacidade de generalização do modelo. Os dados tanto de treinamento quanto de teste também foram normalizados utilizando *StandardScaler* antes de serem usados como entrada do classificador.

Os modelos SVM são então treinados utilizando os dados de treinamento (*df_train* e *y_train*). Após o treinamento, são feitas previsões nos dados de validação (*df_val*), e uma matriz de confusão foi gerada utilizando as previsões e os rótulos reais para ambos os classificadores.

A validação do desempenho dos algoritmos propostos foi realizada mediante o cálculo de diversas métricas de avaliação, incluindo acurácia, precisão, especificidade, sensibilidade (*recall*) e a área sob a curva (AUC) da curva ROC. Essas métricas proporcionam uma avaliação abrangente do desempenho do modelo SVM com *kernels* polinomial e RBF em termos de classificação binária.

7 RESULTADOS E DISCUSSÕES

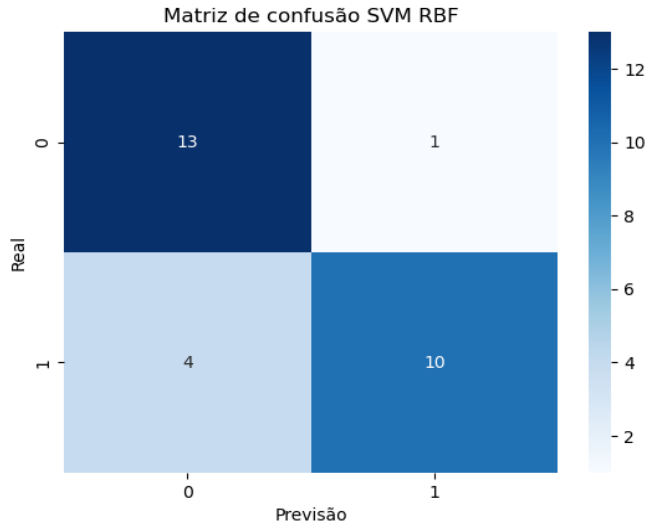
Esta seção apresenta e discute os resultados obtidos a partir dos algoritmos de classificação automática de Alzheimer desenvolvido neste estudo.

Utilizando um conjunto de 111 imagens 3D de ressonância magnética ponderadas em T1, cada uma acompanhada de suas características de volume e assimetria, e divididas entre duas classes (DA e CN), procedemos com o treinamento (83) e validação (28) do modelo de classificação SVM.

7.1 CLASSIFICADOR SVM RBF

A classificação usando o modelo SVM com *kernel* RBF demonstrou um bom desempenho global. A matriz de confusão (Figura 25) apresenta os valores testados pelo modelo. A acurácia do classificador atingiu 82,14%, indicando a proporção geral de predições corretas. Essa métrica fornece uma visão do quão bem o modelo performou avaliando os verdadeiros positivos e verdadeiros negativos.

Figura 25 – Matriz de confusão do modelo SVM com *kernel* RBF



Fonte: Próprio Autor, 2023.

Ao analisar a precisão do modelo, observamos um valor de 90,91%. A precisão destaca a proporção de instâncias positivas classificadas corretamente em relação ao total das instâncias classificadas como positiva. Este resultado sugere que o modelo foi eficaz em minimizar os falsos positivos, uma característica importante em cenários onde a identificação correta das instâncias positivas foi fundamental.

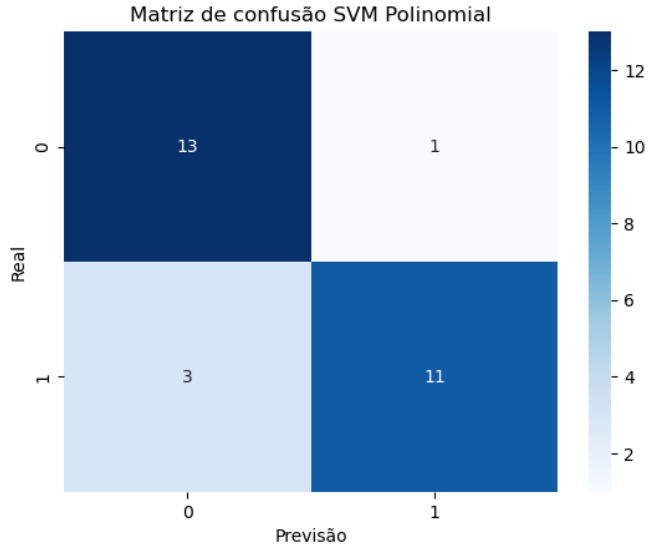
A especificidade do modelo atingiu 92.86%, indicando a habilidade do classificador em identificar corretamente as instâncias negativas. No entanto, foi importante considerar a sensibilidade do modelo, que ficou em 71.43%. A sensibilidade, também conhecida como *recal*, destaca a capacidade do modelo em identificar corretamente as instâncias positivas em relação ao total de instâncias positivas reais.

A Área Sob a Curva (AUC) da curva ROC foi calculada em 82.14%. A AUC dada como uma métrica que avalia o desempenho do modelo em diferentes pontos de corte de probabilidade e fornece uma medida global da capacidade discriminativa do modelo.

7.2 CLASSIFICADOR SVM POLINOMIAL

Ao utilizar o classificador SVM com *kernel* polinomial, observamos um desempenho notável em várias métricas de avaliação. A matriz de confusão (Figura 26) apresenta os valores testados pelo modelo. A acurácia do modelo atingiu 85.71%, indicando uma ótima proporção de predições corretas. Este resultado supera a acurácia alcançada pelo modelo com *kernel* RBF, sugerindo uma melhoria geral no desempenho.

Figura 26 – Matriz de confusão do modelo SVM com *kernel* polinomial



Fonte: Próprio Autor, 2023.

Ao analisar a sensibilidade do modelo, observamos um valor de 78.57%. A especificidade do modelo com *kernel* polinomial atingiu 92.86%, demonstrando uma habilidade notável em identificar corretamente as instâncias negativas. Este resultado foi comparável à especificidade do modelo com *kernel* RBF.

A precisão do modelo polinomial alcançou 91.67%, indicando uma proporção elevada de instâncias positivas corretamente classificadas em relação ao total de instâncias classificadas como positivas. Essa precisão foi levemente superior à do modelo com *kernel* RBF, sugerindo uma melhoria na capacidade de evitar falsos positivos.

A Área Sob a Curva (AUC) da curva ROC para o *kernel* polinomial foi calculada em 88.27%. Este valor foi superior à AUC do modelo com *kernel* RBF, indicando uma maior capacidade discriminativa do modelo polinomial.

Para as diferentes classificações e as matrizes de confusão observadas, podemos observar os valores das métricas de acurácia, sensibilidade, especificidade, precisão, *recall* e a AUC (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados dos modelos de classificação

Modelo de Classificação (AD x CN)	**Métricas (%)**				
	Acurácia	**Sensitividade**	**Especificidade**	**Precisão**	**AUC**
SVM RBF	82,14	71,42	92,86	90,90	82,14
SVM polinomial	85,71	78,57	92,86	91,67	88,27

Fonte: Próprio Autor, 2023.

8 CONCLUSÃO

O estudo teve como objetivo principal desenvolver um algoritmo automatizado, empregando processamento de imagens e inteligência artificial, para auxiliar no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer a partir de imagens de ressonância magnética. O êxito desse propósito foi comprovado na prática, destacando a eficácia dos algoritmos implementados em pesquisas relacionadas às hipóteses da doença.

Embora a aplicação tridimensional na análise de imagens médicas demande poder computacional, os benefícios resultantes são significativos. A abordagem tridimensional oferece maior eficiência e segurança aos especialistas durante análises de redução de volume, conforme evidenciado pelas métricas de desempenho adotadas.

A utilização da biblioteca FSL, desenvolvida por membros do grupo de análise FMRIB, proporcionou ferramentas robustas para processar imagens médicas 3D. Desde o pré-processamento até o registro e a segmentação, a FSL facilitou a execução dessas etapas, permitindo que as pesquisas em neuroimagem se dediquem a estratégias avançadas de detecção e classificação.

Vale ressaltar que, em contraste com estudos convencionais que se concentram na redução de volume no córtex como um todo, a estratégia adotada neste estudo focou na análise individual das regiões subcorticais. Essa abordagem se revelou eficaz como uma estratégia de detecção precoce, uma vez que essas regiões apresentam alterações antes mesmo dos primeiros sintomas de demência se manifestarem.

A classificação utilizando aprendizado de máquinas apresentou resultados pertinentes levando em consideração a complexidade do problema, como também as características extraídas das IRM. Ambos os modelos de SVM teve potencial para contribuir para a classificação precoce da doença de Alzheimer. No entanto, o modelo SVM com *kernel* polinomial se destaca pelos seus resultados superiores em termos de acurácia, AUC e precisão. Esses resultados sugeriram que o modelo polinomial pode ser uma escolha preferencial para a tarefa de identificar padrões associados à doença de Alzheimer em estágios iniciais.

8.1 TRABALHOS FUTUROS

Para dar continuidade à pesquisa, os métodos desenvolvidos podem ser aprimorados em vários aspectos, considerando a priori a ampliação significativa da base de dados, a exploração de diferentes parâmetros nas ferramentas de ajuste e segmentação da FSL, a comparação de

diferentes classificadores de aprendizado de máquinas (árvore de decisão e regressão), a realização de análises multimodais com diferentes tipos de imagens, não se limitando à imagens de ressonância magnética ponderadas em T1, além da exploração de estratégias de aplicação com aprendizado profundo, dado que o aprendizado de máquina supervisionado foi o foco central deste estudo.

REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

ACHARYA, Tinku; RAY, Ajoy K.. **Image Processing**: principles and applications. Hoboken: Wiley-Interscience;, 2005. 448 p.

ALGHAMEDY, Fatemah H. *et al*. Machine Learning-Based Multimodel Computing for Medical Imaging for Classification and Detection of Alzheimer Disease. **Computational Intelligence And Neuroscience**, [S.L.], v. 2022, p. 1-11, 12 ago. 2022. Hindawi Limited. http://dx.doi.org/10.1155/2022/9211477.

Alzheimer's Association. What is Alzheimer's Disease? 2023. Disponível em: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers. Acesso em: 20 jun. 2023.

ANDERSSON, Jesper L. R. *et al*. **FMRIB Technial Report TR07JA2**. Reino Unido: Fmrib Centre, 2007. 22 p. Disponível em: http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep/. Acesso em: 26 jun. 2023.

ATENAUDE, Brian *et al*. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. **Neuroimage**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 907-922, jun. 2011. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.046.

BATURE, Fidelia *et al*. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. **Bmj Open**, [S.L.], v. 7, n. 8, ago. 2017. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015746.

BEHESHTI, Iman; DEMIREL, Hasan; FAROKHIAN, Farnaz; YANG, Chunlan; MATSUDA, Hiroshi. Structural MRI-based detection of Alzheimer's disease using feature ranking and classification error. **Computer Methods And Programs In Biomedicine**, [S.L.], v. 137 p. 177-193, dez. 2016. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2016.09.019.

BUCKLEY, R..achel F. *et al*. Recent Advances in Imaging of Preclinical, Sporadic, and Autosomal Dominant Alzheimer's Disease. **Neurotherapeutics**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 709-727, 29 Mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s13311-021-01026-5.

CHAN, Heang-Ping et al. Computer-aided diagnosis in the era of deep learning. **Medical Physics**, [S.L.], v. 47, n. 5, maio de 2020. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/mp.13764.

CHANDRA, Avinash; DERVENOULAS, George; POLITIS, Marios. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Journal Of Neurology**, [S.L.], v. 266, n. 6, p. 1293-1302, 17 ago. 2018. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-9016-3.

CHAPPELL, Michael; JENKINSON, Mark. **Short Introduction to Brain Anatomy for Neuroimaging**. Reino Unido: Oxford University Press, 2020. 14 p. Disponível em: http://www.neuroimagingprimers.org. Acesso em: 14 out. 2023.

DAGLI, Yash. **Feature selection using Relief algorithms with python example.** 2019. Disponível em: https://medium.com/@yashdagli98/feature-selection-using-relief-algorithms-with-python-example-3c2006e18f83. Acesso em: 12 out. 2023.

DEMENTIA SERVICES INFORMATION AND DEVELOPMENT CENTRE. **MRI Scan of Brain – Alzheimer's disease**. 2022. Disponível em: https://dementia.ie/lessons/mri-scan-of-brain-alzheimers-disease/. Acesso em: 17 nov. 1996.

DESPOTOVIć, Ivana; GOOSSENS, Bart; PHILIPS, Wilfried. MRI Segmentation of the Human Brain: challenges, methods, and applications. **Computational And Mathematical Methods In Medicine**, [S.L.], v. 2015, p. 1-23, 2015. Hindawi Limited. http://dx.doi.org/10.1155/2015/450341.

ELAHIFASAEE, Farzaneh *et al*. A Classification Algorithm by Combination of Feature Decomposition and Kernel Discriminant Analysis (KDA) for Automatic MR Brain Image Classification and AD Diagnosis. **Computational And Mathematical Methods In Medicine**, [S.L.], v. 2019, p. 1-14, 30 dez. 2019. Hindawi Limited. http://dx.doi.org/10.1155/2019/1437123.

FORSYTH, David A.; PONCE, Jean. **COMPUTER VISION A MODERN APPROACH**. 2. ed. California: Prentice Hall, 2011. 793 p.

GAUTHIER S, Webster C, Servaes S, Morais JA, Rosa-Neto P. 2022. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. London, England: **Alzheimer's Disease International**. Disponível em: https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2022/. Acesso em: 20 jun. 2023.

GUPTA, Yubraj *et al*. Alzheimer's Disease Diagnosis Based on Cortical and Subcortical Features. **Journal Of Healthcare Engineering**, [S.L.], v. 2019, p. 1-13, 3 mar. 2019. Hindawi Limited. http://dx.doi.org/10.1155/2019/2492719.

HAGE, Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares *et al*. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 4, p. 1287-1295, jul. 2009.

HERZOG, Nitsa J. *et al*. Brain Asymmetry Detection and Machine Learning Classification for Diagnosis of Early Dementia. **Sensors**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 778, 24 jan. 2021. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/s21030778.

iStockPhoto. Disponível em: https://www.istockphoto.com/br/vetor/ilustração-em-vetor-neurônio-isolado-no-fundo-branco-gm652154820-118360623. Acesso em: 15 mai. 2023.

JENKINSON, Mark *et al*. FSL. **Neuroimage**, [S.L.], v. 62, n. 2, p. 782-790, ago. 2012. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.

JENKINSON, Mark. **[FSL] robustfov and fslreorient2std> how do they work?** [mensagem pessoal] Mensagem recebida por: <unknown>. em: 10 jun. 2015.

JENKINSON, Mark; SMITH, Stephen. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. **Medical Image Analysis**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 143-156, jun. 2001. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s1361-8415(01)00036-6.

KANDEL, Eric R. *et al*. **Princípios de neurociências**. New York: The McGraw-Hill Education Holdings, 2013. 1531 p.

KHAN, Sahil; BARVE, Kalyani H.; KUMAR, Maushmi S.. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current**

Neuropharmacology, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 1106-1125, 9 nov. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.. http://dx.doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429.

KUMAR, Gaurav; BHATIA, Pradeep Kumar. A Detailed Review of Feature Extraction in Image Processing Systems. **2014 Fourth International Conference On Advanced Computing & Communication Technologies**, [S.L.], fev. 2014. IEEE. http://dx.doi.org/10.1109/acct.2014.74.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M.. Alzheimer's disease. **European Journal Of Neurology**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 59-70, 19 out. 2017. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/ene.13439.

LAROBINA, Michele; MURINO, Loredana. Medical Image File Formats. **Journal Of Digital Imaging**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 200-206, 13 dez. 2013. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s10278-013-9657-9.

LOPES, Aline Cristina Berbet *et al*. **Testes t para comparação de médias de dois grupos independentes**. Curitiba: Universidade Federal do Paraná, 2015. 26 slides, color. Disponível em: http://www.leg.ufpr.br/lib/exe/fetch.php/disciplinas:ce001:bioestatistica_testes_t_para_comparacao_de_medias_de_dois.pdf. Acesso em: 26 jun. 2023.

MATHWORKS. **What Is a Support Vector Machine?** Disponível em: https://ch.mathworks.com/discovery/support-vector-machine.html. Acesso em: 26 jun. 2023.

MATTOS, Leandro. **Cérebro**. Disponível em: https://anatomia-papel-e-caneta.com/cerebro-telencefalo-e-diencefalo/. Acesso em: 25 jun. 2023.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, *[S. l.]*, v. 3, n. 1, p. 117–129, 2015. DOI: 10.29384/rbfm.2009.v3.n1.p117-129. Disponível em: https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/51. Acesso em: 26 jun. 2023.

MOREIRA, Fernando Alves; ALMEIDA, Lanamar Aparecida de; BITENCOURT, Almir Galvão Vieira. **Guia de Diagnóstico por Imagem**: o passo a passo que todo médico deve saber. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 327 p.

RABEH, Amira Ben; BENZARTI, Faouzi; AMIRI, Hamid. Diagnosis of Alzheimer Diseases in Early Step Using SVM (Support Vector Machine). 2016 13Th **International Conference On Computer Graphics**, Imaging And Visualization (Cgiv), [S.L.], mar. 2016. IEEE. http://dx.doi.org/10.1109/cgiv.2016.76.

RAMESH, An *et al*. Artificial intelligence in medicine. **Annals Of The Royal College Of Surgeons Of England**, [S.L.], v. 86, n. 5, p. 334-338, 1 set. 2004. Royal College of Surgeons of England. http://dx.doi.org/10.1308/147870804290.

RASMUSSEN, Jill; LANGERMAN, Haya. Alzheimer's Disease – Why We Need Early Diagnosis. **Degenerative Neurological And Neuromuscular Disease**, [S.L.], v. 9, p. 123-130, dez. 2019. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.2147/dnnd.s228939.

ROH, Jee Hoon et al. Volume reduction in subcortical regions according to severity of Alzheimer's disease. **Journal Of Neurology**, [S.L.], v. 258, n. 6, p. 1013-1020, 15 jan. 2011. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1007/s00415-010-5872-1.

ROKEM, Ariel; YARKONI, Tal. **Neuroimaging and Data Science**. Online: Jupyter Notebook, 2021. Disponível em: https://neuroimaging-data-science.org/. Acesso em: 22 ago. 2023.

ROSEBROCK, Adrian. **Practical Python and OpenCV**: an introductory, example driven guide to image processing and computer vision. 3. ed. na: Pyimagesearch, 2016. Disponível em: https://pyimagesearch.com/practical-python-opencv/. Acesso em: 17 nov. 2023.

RUBERTO, Cecilia di *et al*. Evaluation of Statistical Features for Medical Image Retrieval. **Image Analysis And Processing – Iciap 2013**, [S.L.], p. 552-561, 2013. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-41181-6_56.

RUIZ, Elena; RAMÍREZ, Javier; GÓRRIZ, Juan Manuel; CASILLAS, Jorge. Alzheimer's Disease Computer-Aided Diagnosis: histogram-based analysis of regional mri volumes for feature selection and classification. J**ournal Of Alzheimer'S Disease**, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 819-842, 11 set. 2018. IOS Press. http://dx.doi.org/10.3233/jad-170514.

SANTOS, Marcel Koenigkam *et al*. Artificial intelligence, machine learning, computer-aided diagnosis, and radiomics: advances in imaging towards to precision medicine. **Radiologia Brasileira**, [S.L.], v. 52, n. 6, p. 387-396, dez. 2019. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2019.0049.

SENANARONG, Vorapun. Accuracy of Support-Vector Machines for Diagnosis of Alzheimer's Disease, Using Volume of Brain Obtained by Structural MRI at Siriraj Hospital. Frontiers In Neurology, [S.L.], v. 12, 10 maio 2021. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.640696.

SENGOKU, Renpei. Aging and Alzheimer's disease pathology. **Neuropathology**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 22-29, 21 dez. 2019. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/neup.12626.

SILVA, Ana Maria Marques da; PATROCÍNIO, Ana Cláudia; SCHIABEL, Homero. Processamento e Análise de Imagens Médicas. **Revista Brasileira de Física Médica**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 34, 1 set. 2019. Revista Brasileira de Fisica Medica. http://dx.doi.org/10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p34-48.

SILVA, Ávila Henrique da *et al*. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO DIAGNÓSTICO DA ALZHEIMER PRECOCE. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, Distrito Federal, v. 1, n. 5, p. 16-23, dez. 2022.

SMITH, Stephen M.. Fast robust automated brain extraction. **Human Brain Mapping**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 143-155, nov. 2002. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/hbm.10062.

SMITH, Stephen. **BET - Brain/Non-Brain Segmentation**. 2005. Disponível em: https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr04ss2/tr04ss2/node10.html. Acesso em: 14 out. 2023.

SZELISKI, Richard. **Computer Vision**: algorithms and applications. 2. ed. Berlim: Springer, 2022.

TOSHKHUJAEV, Saidjalol *et al*. Classification of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Based on Cortical and Subcortical Features from MRI T1 Brain Images Utilizing Four Different Types of Datasets. **Journal Of Healthcare Engineering**, [S.L.], v. 2020, p. 1-14, 1 set. 2020. Hindawi Limited. http://dx.doi.org/10.1155/2020/3743171.

VAN LEEMPUT, K. *et al*. Automated model-based bias field correction of MR images of the brain. **Ieee Transactions On Medical Imaging**, [S.L.], v. 18, n. 10, p. 885-896, 1999. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). http://dx.doi.org/10.1109/42.811268.

VICHIANIN, Yudthaphon; KHUMMONGKOL, Anutr; CHIEWVIT, Pipat; RAKSTHAPUT, Atthapon; CHAICHANETTEE, Sunisa; AOONKAEW, Nuttapol;

WANG, Xiangying; ZHONG, Yixin. Statistical learning theory and state of the art in SVM. The **Second Ieee International Conference On Cognitive Informatics, 2003. Proceedings**., [S.L.], v. 0, n. 0, p. 55-59, ago. 2003. IEEE Comput. Soc. http://dx.doi.org/10.1109/coginf.2003.1225953.

ZHANG, Y. *et al*. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. **Ieee Transactions On Medical Imaging**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 45-57, 2001. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). http://dx.doi.org/10.1109/42.906424.

ZHANG, Yudong; DONG, Zhengchao; PHILLIPS, Preetha; WANG, Shuihua; JI, Genlin; YANG, Jiquan; YUAN, Ti-Fei. Detection of subjects and brain regions related to Alzheimer's disease using 3D MRI scans based on eigenbrain and machine learning. **Frontiers In Computational Neuroscience**, [S.L.], v. 9, n. 66, p. 0-0, 2 jun. 2015. Frontiers Media SA. http://dx.doi.org/10.3389/fncom.2015.00066.

ZHOU, Nina; WANG, Lipo. A Modified T-test Feature Selection Method and Its Application on the HapMap Genotype Data. **Genomics, Proteomics & Bioinformatics**, [S.L.], v. 5, n. 3-4, p. 242-249, 2007. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s1672-0229(08)60011-x.