

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação

Modelo classificador da doença de Alzheimer por meio da análise do eletroencefalograma em resposta a estímulos olfativos

Alexandre Chaves Fernandes

Monografia - MBA em Inteligência Artificial e Big Data

SERVIÇO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO ICMC-USP

Data de Depósito:

Assinatura: _____

Alexandre Chaves Fernandes

Modelo classificador da doença de Alzheimer por meio da análise do eletroencefalograma em resposta a estímulos olfativos

Monografia apresentada ao Departamento de Ciências de Computação do Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo - ICMC/USP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Inteligência Artificial e Big Data.

Área de concentração: Inteligência Artificial

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Araújo Rios

Versão original

São Carlos

2024

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Achille Bassi
e Seção Técnica de Informática, ICMC/USP,
com os dados inseridos pelo(a) autor(a)

F363m Fernandes, Alexandre Chaves
 Modelo classificador da doença de Alzheimer por
 meio da análise do eletroencefalograma em resposta
 a estímulos olfativos / Alexandre Chaves Fernandes;
 orientador Ricardo Araújo Rios. -- São Carlos, 2024.
 53 p.

 Trabalho de conclusão de curso (MBA em
 Inteligência Artificial e Big Data) -- Instituto de
 Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade
 de São Paulo, 2024.

 1. Alzheimer. 2. Transformada de Wavelet. 3.
 CNN. 4. LSTM. I. Rios, Ricardo Araújo, orient. II.
 Título.

Alexandre Chaves Fernandes

**Classification model for Alzheimer's disease based on
electroencephalogram analysis in response to olfactory
stimuli**

Monograph presented to the Departamento de Ciências de Computação do Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo - ICMC/USP, as part of the requirements for obtaining the title of Specialist in Artificial Intelligence and Big Data.

Concentration area: Artificial Intelligence

Advisor: Prof. Dr. Ricardo Araújo Rios

Original version

São Carlos

2024

*Dedico este trabalho à minha mãe, Iolanda Chaves Fernandes,
que se dedicou incansavelmente à educação de crianças e adolescentes,
bem como não mediu esforços para que eu tivesse a melhor educação possível.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda a minha família, em especial à minha mãe, Iolanda Chaves Fernandes; aos meus avós, Otacílio Leandro de Oliveira e Enilda Silva de Oliveira; aos meus padrinhos, Eliana Leandro Garcia e José Maria Bandeira Garcia; assim como à minha tia, Miriam Dias Pereira, por todo o apoio que sempre me deram na minha jornada estudantil. Agradeço, de forma especial, à minha namorada, Maria Eduarda Varela Cavalcanti Souto, cujo incentivo constante e crença nas minhas decisões foram fundamentais para o meu crescimento.

“A mente é um fogo a ser aceso, não um vaso a preencher.”

Plutarco

RESUMO

FERNANDES, A. C. **Modelo classificador da doença de Alzheimer por meio da análise do eletroencefalograma em resposta a estímulos olfativos.** 2024. 53 p. Monografia (MBA em Inteligência Artificial e Big Data) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2024.

A síndrome demencial é uma grave condição clínica e com importante repercussão em saúde pública. O crescente aumento da prevalência da doença de Alzheimer na população tem importante impacto no aspecto econômico devido aos gastos públicos em saúde. Nesse sentido, reconhecer fatores de risco que aumentam a probabilidade da doença de Alzheimer é fundamental para guiar os esforços em saúde pública. Apesar da tentativa de mapear-se fatores de risco, ainda não existe na literatura modelos preditivos bem estabelecidos e robustos que calculam matematicamente o risco individual de desenvolvimento de Alzheimer apenas com dados epidemiológicos e clínicos individuais. Nesse contexto, o objetivo primário desse estudo é desenvolver um modelo preditivo de classificação da fase da doença de Alzheimer baseado em dados de eletroencefalograma (EEG) pré e pós estímulo olfativo em pacientes com Alzheimer, declínio cognitivo leve e saudáveis. Utilizando a transformada de wavelet foi possível gerar o escalograma de cada indivíduo, expressando a relação ao longo do tempo da frequência e magnitude da frequência. Na sequência, treinou-se dois modelos de redes neurais (Convolutional Neural Network - CNN e Long-Short term Memory - LSTM) com a finalidade de testar os seus respectivos desempenhos em classificar o indivíduo como sendo do grupo Alzheimer, declínio cognitivo leve ou normal. O modelo que apresentou maior desempenho geral foi o LSTM, seguido pela CNN. Embora o estudo tenha alcançado performance satisfatória em classificar alguns grupos e demonstrar um potencial futuro, é importante destacar que se trata de um estudo preliminar. Assim, deve-se validar esses modelos de redes neurais em contextos clínicos para avaliar sua real capacidade de generalização e prever a evolução clínica da doença, com foco no desenvolvimento de novos estudos com modelos que sejam capazes de diferenciar os indivíduos com maior probabilidade de evoluírem de um estágio para outro.

Palavras-chave: Alzheimer. Transformada de Wavelet. Rede Neural Convolutacional. LSTM.

ABSTRACT

FERNANDES, A. C. **Modelo classificador da doença de Alzheimer por meio da análise do eletroencefalograma em resposta a estímulos olfativos.** 2024. 53 p. Monograph (MBA in Artificial Intelligence and Big Data) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2024.

Dementia syndrome is a severe clinical condition with significant public health implications. The growing prevalence of Alzheimer's disease in the population has a significant economic impact due to public health expenditures. In this regard, recognizing risk factors that increase the likelihood of Alzheimer's disease is crucial to guide public health efforts. Despite attempts to map risk factors, there are no well-established and robust predictive models in the literature that mathematically calculate the individual risk of developing Alzheimer's disease using only individual epidemiological and clinical data. In this context, the primary objective of this study is to develop a predictive classification model for the stage of Alzheimer's disease based on EEG data before and after olfactory stimulation in patients with Alzheimer's, mild cognitive impairment, and healthy individuals. Using wavelet transform, it was possible to generate the scaleogram of each individual, expressing the relationship over time between frequency and frequency magnitude. Subsequently, two neural network models (Convolutional Neural Network - CNN and Long-Short Term Memory - LSTM) were trained to test their respective performances in classifying individuals as belonging to the Alzheimer's, mild cognitive impairment, or normal group. The model that showed the highest overall performance was the LSTM, followed by the CNN. Although the study achieved satisfactory performance in classifying some groups and demonstrated future potential, it is important to emphasize that this is a preliminary study. Therefore, these neural network models must be validated in clinical contexts to assess their real capacity for generalization and prediction of the disease's clinical progression, focusing on developing new models capable of distinguishing individuals with a higher probability of progressing from one stage to another.

Keywords: Alzheimer. Wavelet Transform. Convolutional Neural Network . Long Short-Term Memory.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração de como o sinal é captado pelo EEG	28
Figura 2 – Sistema internacional 10-20 para posicionamento dos eletrodos	29
Figura 3 – Sincronização do sinal da faixa beta e gama em indivíduos com Alzheimer	30
Figura 4 – Deposição de placas da proteína β -amiloide no lobo frontal	31
Figura 5 – Ilustração de neurônios biológicos e redes neurais	33
Figura 6 – Ilustração CNN	33
Figura 7 – Ilustração LSTM	34
Figura 8 – Pipeline do estudo	35
Figura 9 – Desenho experimental	37
Figura 10 – Sinal ao longo do tempo do grupo Alzheimer	39
Figura 11 – Sinal ao longo do tempo do grupo declínio cognitivo leve	40
Figura 12 – Sinal ao longo do tempo do grupo normal	40
Figura 13 – Escalograma indivíduo do grupo normal	41
Figura 14 – Escalograma de todos os indivíduos do grupo declínio cognitivo leve . .	41
Figura 15 – Escalograma de todos os indivíduos do grupo Alzheimer	42
Figura 16 – Escalograma de todos os indivíduos do grupo normal	43
Figura 17 – Curva ROC da rede neural convolucional	44
Figura 18 – Curva ROC da LSTM	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação de métricas entre CNN e LSTM	44
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cKNN	k-nearest neighbors
CNN	Rede Neural Convolucional
DCL	Declínio Cognitivo Leve
EEG	Eletroencefalograma
LSTM	Long short-term memory

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	27
2.1	Modelos preditivos de risco	27
2.2	Eletroencefalograma	27
2.3	EEG e Alzheimer	29
2.4	Estímulo olfativo no Alzheimer e análise com EEG	30
2.5	Métodos de processamento de sinais neurais	31
2.6	Modelos de redes neurais artificiais	32
3	METODOLOGIA	35
3.1	Dataset	36
3.2	População	36
3.3	Procedimentos experimentais	36
3.4	Aquisição dos dados e pré-processamento	36
3.5	Análise dos dados do EEG	37
3.6	Treinamento do modelo	38
4	AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL	39
5	CONCLUSÕES	47
	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A síndrome demencial é uma grave condição clínica e com importante repercussão em saúde pública. Estima-se que 55 milhões de indivíduos no mundo apresentem síndrome demencial, com acréscimo médio de 10 milhões de novos casos anualmente. Existem várias etiologias para a síndrome demencial, mas a doença de Alzheimer representa 60-70% dos casos (Organization, 2023). No Brasil, estima-se uma prevalência de 313 casos a cada 100.000 habitantes e uma taxa de mortalidade de 98 a cada 100.000 habitantes (Bastos *et al.*, 2023).

A evolução da doença de Alzheimer é insidiosa, sendo classicamente dividida em três estágios de evolução clínica. O primeiro estágio é o pré-clínico, no qual a doença ainda não se manifesta. O segundo estágio é a fase de comprometimento cognitivo leve, onde existe diminuição da habilidade em alguns domínios cognitivos, mas ainda sem prejuízo da funcionalidade. O terceiro estágio é a doença de Alzheimer, a qual também pode ser subdividida em leve, moderada ou grave (Monfared *et al.*, 2022). Sua fisiopatologia ainda não foi totalmente elucidada, sendo a teoria mais aceita atualmente o mecanismo neurodegenerativo devido ao acúmulo da proteína β -amiloide no cérebro (Vogt *et al.*, 2023; Silva *et al.*, 2019).

O crescente aumento da prevalência da doença de Alzheimer na população tem importante repercussão no aspecto econômico devido aos gastos públicos em saúde. Estimou-se que em 2022 os gastos diretos em saúde relacionados a doença de Alzheimer apenas nos Estados Unidos foram de 321 bilhões de dólares, sendo projetado exceder até 2050 o valor de 1 trilhão de dólares (Skaria, 2022).

Nesse sentido, reconhecer fatores de risco que aumentam a probabilidade da doença de Alzheimer é fundamental para guiar os esforços em saúde pública. Não existe nenhum fator inequívoco para o desenvolvimento de Alzheimer. Contudo, classicamente existem alguns fatores de risco associados a maior probabilidade de ocorrência da doença, como hipertensão arterial sistêmica, consumo excessivo de álcool, obesidade e tabagismo (Omura *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2019). Também existem fatores protetivos como atividade física e alto grau de instrução educacional, sendo fundamental aumentar a reserva cognitiva por meio do trabalho cognitivo e contato social ao longo da vida (Zhang *et al.*, 2021).

Apesar da tentativa de se mapear fatores de risco, ainda não existem na literatura modelos preditivos bem estabelecidos e robustos que calculam matematicamente o risco individual de desenvolvimento de Alzheimer apenas com dados epidemiológicos e clínicos individuais. Nesse sentido, associar novos métodos a esses modelos, como análise imagem ou de sinais elétricos neurais é promissor (Koenig; Smailovic; Jelic, 2020).

Nesse contexto, a hipótese do presente estudo é que analisando dados de eletroencefalograma (EEG) de indivíduos com Alzheimer submetidos a um estímulo olfativo, associado ao uso de métodos de aprendizado de máquina, seria possível identificar marcadores neurofisiológicos. Esse estudo justifica-se na medida em que tais marcadores podem ser utilizados para um modelo preditivo preliminar do risco de evolução de Alzheimer, que pode ser útil para guiar medidas preventivas de saúde pública.

Nesse contexto, o objetivo primário desse estudo é desenvolver um modelo preditivo de classificação da fase da doença de Alzheimer baseado em dados de EEG pré e pós estímulo olfativo em pacientes com Alzheimer, declínio cognitivo leve e saudáveis (Sedghizadeh; Aghajan; Vahabi, 2023). Objetivos específicos incluem realizar a transformada de wavelet, expressar os coeficientes de wavelet em escalogramas de cada grupo, treinar uma rede neural convolucional (CNN) e uma rede neural recorrente com arquitetura LSTM para classificar, a partir dos dados obtidos na transformada de wavelet, qual grupo o indivíduo pertence, assim como expressar as métricas de desempenho de cada modelo.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Modelos preditivos de risco

O estudo epidemiológico das ciências médicas é parte fundamental para o entendimento das doenças, uma vez que contribui para importantes aspectos, desde a prevenção, passando pelo tratamento, reabilitação e medidas de saúde pública. Parte importante da epidemiologia concentra-se na caracterização de fatores de risco em nível populacional, levando em consideração aspectos clínicos, ambientais, comportamentais e demográficos (Jacob; Ganguli, 2016). A epidemiologia vem evoluindo com o passar do tempo, e cada vez mais incorporando métodos mais avançados e sendo um pilar fundamental da medicina baseada em evidências (Hoshino, 2020; Smith, 2019).

Contudo, com o avançar das ciências biomédicas, geram-se informações cada vez mais específicas sobre o funcionamento das doenças, incluindo conhecimentos genéticos, de cascatas bioquímicas e mecanismos fisiológicos. De modo que atualmente existe uma necessidade de integrar essas informações aos tradicionais dados clínicos e populacionais, com a finalidade de gerar modelos preditivos cada vez mais acurados e personalizados sobre as doenças (De Bin et al., 2020)(De Meulder et al., 2018). Esses modelos preditivos podem ter várias aplicações, como prever o risco de doença a nível individual e populacional, estimar a probabilidade de evolução para formas graves ou calcular a probabilidade de sucesso de um tratamento (Kaushal; Raina, 2023; Toma; Wei, 2023).

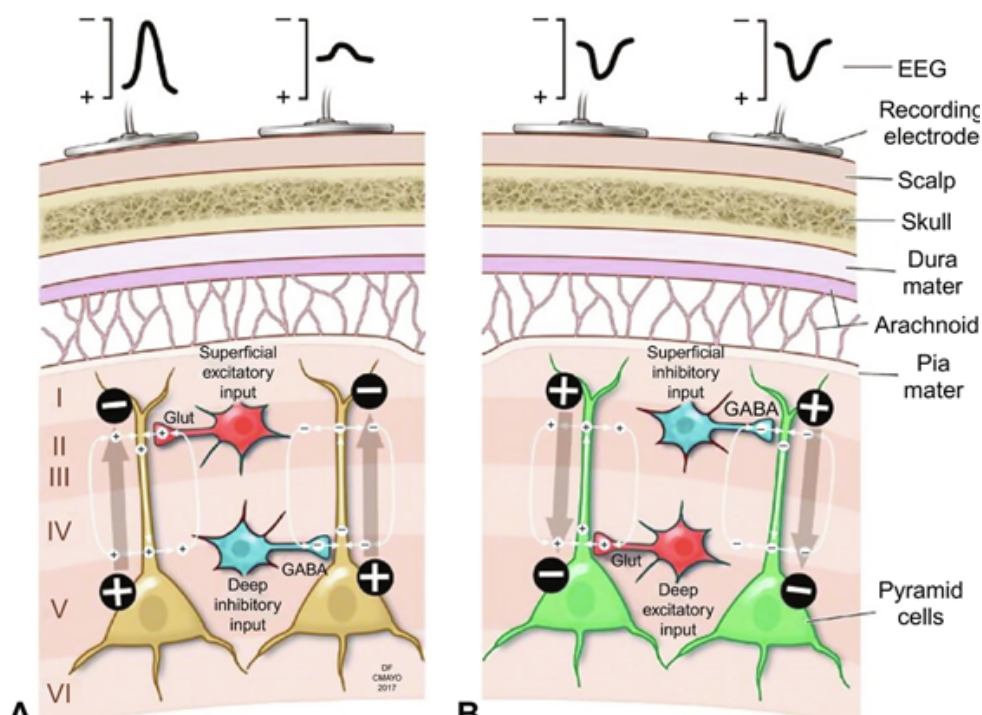
2.2 Eletroencefalograma

Uma das modalidades de dados que podem oferecer contribuição substancial para modelos preditivos envolvendo doenças neurológicas em geral é a análise dos sinais elétricos cerebrais. Existem várias formas de captar sinais elétricos neurais, sendo um dos métodos mais comuns o EEG.

O EEG é uma forma não invasiva de captar sinais elétricos cerebrais, percebendo especialmente os potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios do córtex cerebral. Um eletrodo de EEG tem diâmetro de aproximadamente 10 mm, enquanto em média um neurônio tem 20 μm , de modo que um eletrodo registra aproximadamente a atividade neural de 250.000 neurônios ao mesmo tempo (Feyissa; Tatum, 2019). A atividade de neurônios ocorre principalmente por meio de correntes transmembrana, mas o que o EEG capta é a corrente do meio extracelular (Buzsáki; Anastassiou; Koch, 2012). De maneira simplificada, quando um estímulo excitatório ocorre há entrada de íons Na^+ para o interior do neurônio. Já quando ocorre um estímulo inibitório, existe entrada de íon Cl^- e saída de

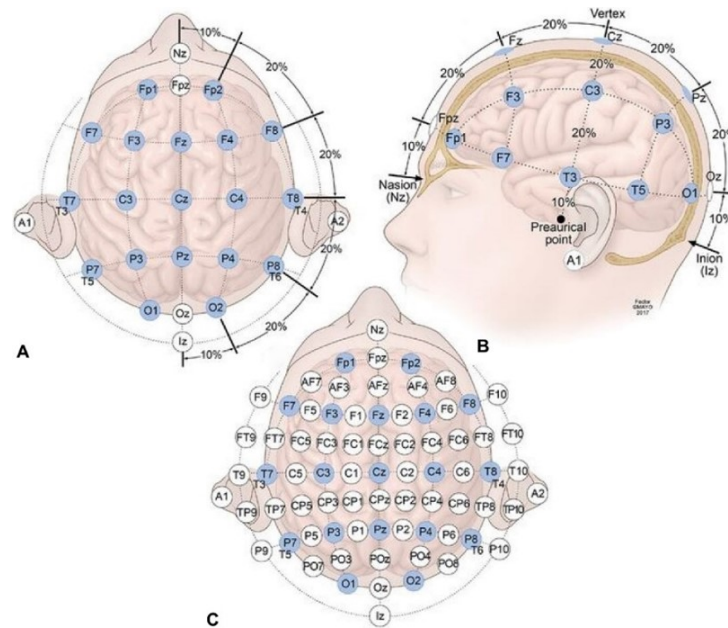
íon K^+ da célula. Assim, estímulos excitatórios em camadas superficiais e inibitórios em camadas profundas geram uma deflexão para cima do sinal captado no eletrodo do EEG, enquanto estímulos inibitórios superficiais e excitatórios profundos geram deflexão para baixo no EEG (Figura 1).

Figura 1 – Imagem ilustrando de maneira simplificada como o potencial sináptico neuronal é captado pelos eletrodos do EEG (Feyissa; Tatum, 2019).



A disposição dos eletrodos do EEG no couro cabeludo utiliza o sistema 10-20 (Acharya; Acharya, 2019). Nesse sistema, cada eletrodo possui uma letra que representa o lobo do cérebro (F para o frontal, P parietal, T temporal e O occipital). Já os eletrodos seguidos da letra z se encontram na linha mediana (Feyissa; Tatum, 2019). A distância entre os eletrodos é padronizada, de modo que no posicionamento deve-se primeiro identificar os referenciais anatômicos do nasion, inion e pontos pré-auriculares. O ponto de cruzamento entre a linha nasion-inion e a linha interauricular é a referência central, onde coloca-se Cz. A partir desse ponto central, as distâncias entre os eletrodos são intervalos de 10% e 20% do comprimento total da linha mediana (DaSilva *et al.*, 2011) (Figura 2).

Figura 2 – Imagem A e B ilustrando o sistema internacional 10-20 para posicionamento dos eletrodos. Imagem C apresenta um posicionamento com expansão do número de eletrodos (Feyissa; Tatum, 2019).



2.3 EEG e Alzheimer

Diversos estudos têm explorado análises de EEG para identificar potenciais características eletrofisiológicas da doença de Alzheimer. Atualmente, observa-se que existe uma tendência para que os modelos evoluam da análise com métodos tradicionais e de dados com apenas uma natureza para modelos de aprendizado profundo e fusão multimodal entre dados de diferentes naturezas (Chen *et al.*, 2023).

Um dos estudos importantes foi a análise de microestados do EEG, o qual foi utilizado como marcador da doença de Alzheimer (Tait *et al.*, 2020). Foi encontrado que a transição entre os microestados da rede da memória de trabalho frontoparietal era menos complexa e com maior duração nos pacientes com Alzheimer. Além disso, associando a medida espectral com a complexidade do microestado, foi possível identificar os indivíduos com Alzheimer com uma sensibilidade de 88.9% e especificidade de 71.4% (Tait *et al.*, 2020).

Em outro estudo foi feita uma análise de dados de EEG em estado de repouso, unindo redes neurais convolucionais e transformadores visuais, associado ao miniteste do estado mental para criar um modelo mais acurado de classificação de Alzheimer (Chen *et al.*, 2023). Nesse estudo foi possível diferenciar a doença de Alzheimer, demência frontotemporal e indivíduos saudáveis com acurácia de cerca de 80% (Chen *et al.*, 2023).

No que diz respeito a integração com métodos de imagem, outro estudo testou a acurácia de diagnóstico de Alzheimer usando dados de EEG em estado de repouso

combinando redes neurais artificiais com autoencoders empilhados e ressonância magnética estrutural. A acurácia da combinação entre os dois métodos foi de 89.1%, com apenas EEG 80.3% e com apenas ressonância magnética 84.6% (Ferri *et al.*, 2021).

2.4 Estímulo olfativo no Alzheimer e análise com EEG

Existem várias tarefas e estímulos que os indivíduos podem ser submetidos experimentalmente para colher os dados do EEG. Um deficit sensorial que se apresenta como um biomarcador promissor em doenças neurodegenerativas é o olfativo (Jeffs; Prather; Todd, 2023; Zhang *et al.*, 2022). Muitos estudos mostram que pacientes com Alzheimer apresentam alterações olfativas precoces, provavelmente devido ao acometimento no início da doença de Alzheimer de áreas como bulbo olfatório e córtex entorrinal (Murphy, 2018; Dan *et al.*, 2021).

No que diz respeito aos estudos que analisaram especificamente o EEG com estímulo olfativo foram encontrados alguns artigos na literatura. Um estudo encontrou que com odores de uva e chocolate era possível diferenciar indivíduos com Alzheimer leve e indivíduos saudáveis analisando a coerência do sinal entre eletrodos do lobo frontal (Sedghizadeh *et al.*, 2020). Foi observado que indivíduos com Alzheimer apresentavam menor sincronização do sinal na faixa beta e gama entre os eletrodos Fz e Cz em comparação ao grupo saudável (Figura 3). A hipótese proposta no artigo é que o acúmulo da proteína β -amiloide entre as populações neuronais das regiões leva a uma dessincronização do sinal elétrico nessa região (Figura 4).

Figura 3 – O valor da parte imaginária da coerência (ImCoh) da ligação Fz-Cz medido em cada faixa de frequência. As bandas de frequência estatisticamente significativas são indicadas pelas marcas + e x (Sedghizadeh *et al.*, 2020).

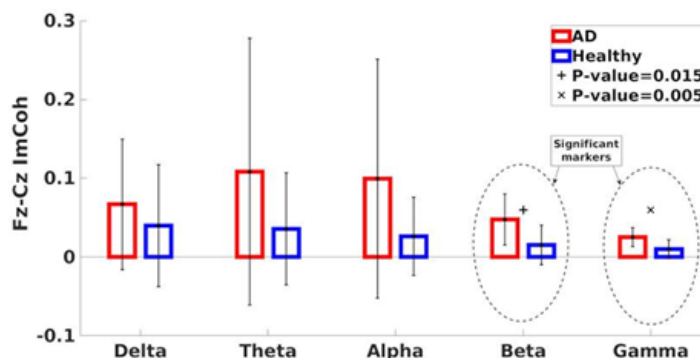
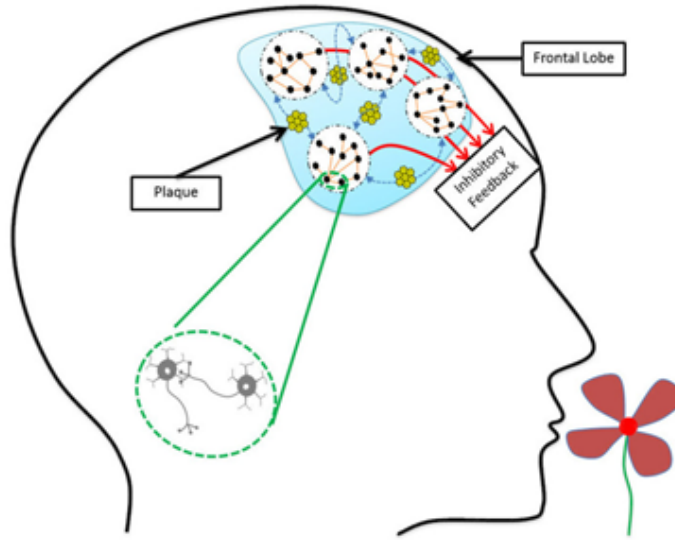


Figura 4 – A deposição de placas da proteína β amiloide no lobo frontal leva a dessincronização das conexões entre as populações neurais (Sedghizadeh *et al.*, 2020).



Outro estudo avaliou a conectividade cerebral, também em indivíduos submetidos ao estímulo olfativo, por meio do acoplamento fase-amplitude entre a frequência oscilatória teta e gama lenta nos canais Cz e Fz. Foi encontrado que pacientes saudáveis apresentam um valor médio de acoplamento fase-amplitude mais elevado em comparação com os pacientes com Alzheimer e declínio cognitivo leve (Fatemi *et al.*, 2022).

2.5 Métodos de processamento de sinais neurais

De acordo com a natureza do experimento, existem várias técnicas para realizar processamento de sinais neurais. Nesse contexto de sinais obtidos antes e depois de um estímulo, análises clássicas e técnicas que podem ser utilizadas são, por exemplo, análise do potencial evocado, análise espectral, acoplamento fase-amplitude, transformada de Fourier, transformada de Hilbert, transformada de wavelet, entre outras.

Um parâmetro clássico da análise do potencial evocado na doença de Alzheimer e estudos cognitivos é o P300 (Hedges *et al.*, 2016; Olichney *et al.*, 2022). Nesse caso, é calculada a amplitude e a latência do período P300, com a amplitude sendo a diferença entre a altura máxima da faixa P300 e a amplitude média no período pré-estímulo. Já a latência pode ser definida como o intervalo de tempo em que a amplitude máxima ocorre na faixa de intervalo do P300 (Polich, 2007).

A análise espectral é classicamente realizada convertendo o sinal do domínio do tempo para o domínio da frequência por meio da transformada de Fourier:

$$X(f) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-i2\pi ft} dt,$$

onde $X(f)$ é a função no domínio da frequência, $x(t)$ o sinal original no domínio do tempo, e é a base do logaritmo natural, i a unidade imaginária, f é a frequência e t o tempo. Comumente as frequências importantes são divididas nas bandas delta (0.5 Hz – 4 Hz), teta (4 Hz – 7 Hz), alfa (8 Hz – 12 Hz), beta (13 Hz – 30 Hz) e gama (30 Hz - 80 Hz) (Attar, 2022). A potência em determinada frequência é calculada como o quadrado da amplitude e a potência total em cada banda como a soma das potências das frequências que fazem parte daquela banda.

A análise de acoplamento fase-amplitude busca avaliar a relação entre diferentes regiões. Por exemplo, pode-se filtrar os dados da banda teta e da gama com a finalidade de avaliar a relação entre essas faixas de frequência. Para isso, a fase da banda teta e a amplitude da banda gama são extraídas utilizando a transformada de Hilbert:

$$\mathcal{H}\{x(t)\} = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau,$$

onde $\mathcal{H}$ representa a transformada de Hilbert e $x(t)$ o sinal original no domínio do tempo, para obter o sinal analítico:

$$z(t) = x(t) + i\mathcal{H}\{x(t)\},$$

onde $z(t)$ é o sinal analítico. A função de fase é dada por:

$$\phi(t) = \arg(z(t)),$$

onde $\phi(t)$ é a função da fase, e a amplitude é dada por:

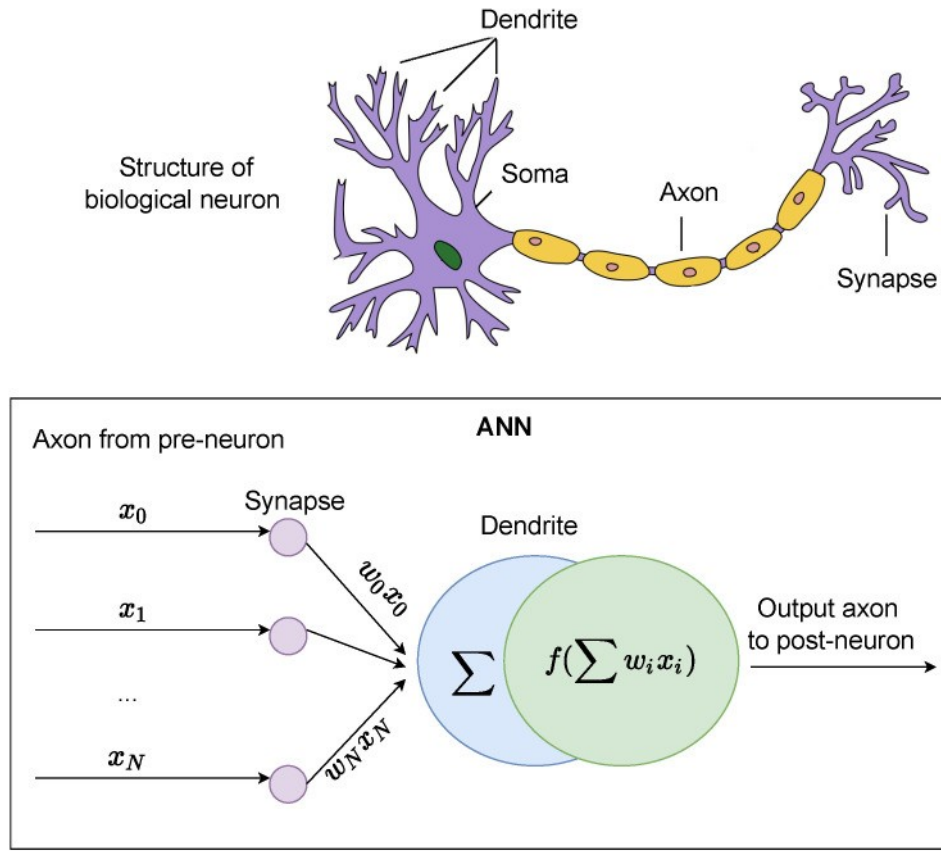
$$A(t) = |z(t)|,$$

onde $A(t)$ é a função da amplitude das bandas de interesse.

2.6 Modelos de redes neurais artificiais

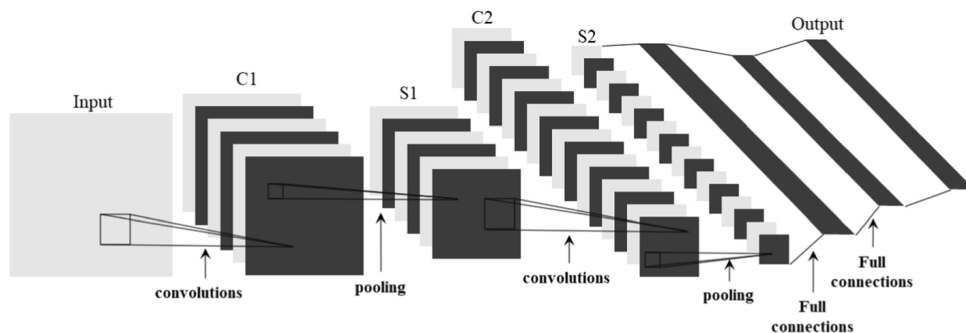
As redes neurais são algoritmos de aprendizado de máquina que foram inspiradas no funcionamento da fisiologia neuronal. De maneira simplificada, cada nó da rede neural é análogo a um corpo celular neuronal, e cada conexão entre os nós é análoga aos prolongamentos neuronais (dendritos e axônios) (Figura 5). Existem várias arquiteturas de redes neurais (Choi *et al.*, 2020). Nesta dissertação detalha-se na sequência as duas arquiteturas que foram utilizadas no estudo: rede neural convolucional e um tipo de rede neural recorrente que é a LSTM.

Figura 5 – Ilustração neurônio biológico e neurônio artificial(Yamazaki *et al.*, 2022).



As redes neurais convolucionais possuem uma ampla gama de aplicações. Uma das suas principais aplicações são no reconhecimento de padrões em imagens. Em uma rede convolucional existem filtros, os quais percorrem os pixels da imagem original de entrada, realizando uma operação chamada de convolução. A partir da operação de convolução entre o filtro e a imagem gera-se uma matriz de características, a qual comumente tem as informações simplificadas nas mais relevantes por meio do processo de pooling. O mapa de características gerado em uma camada é usada como entrada para a próxima camada, a qual repete a operação de convolução (Cong; Zhou, 2023) (Figura 6).

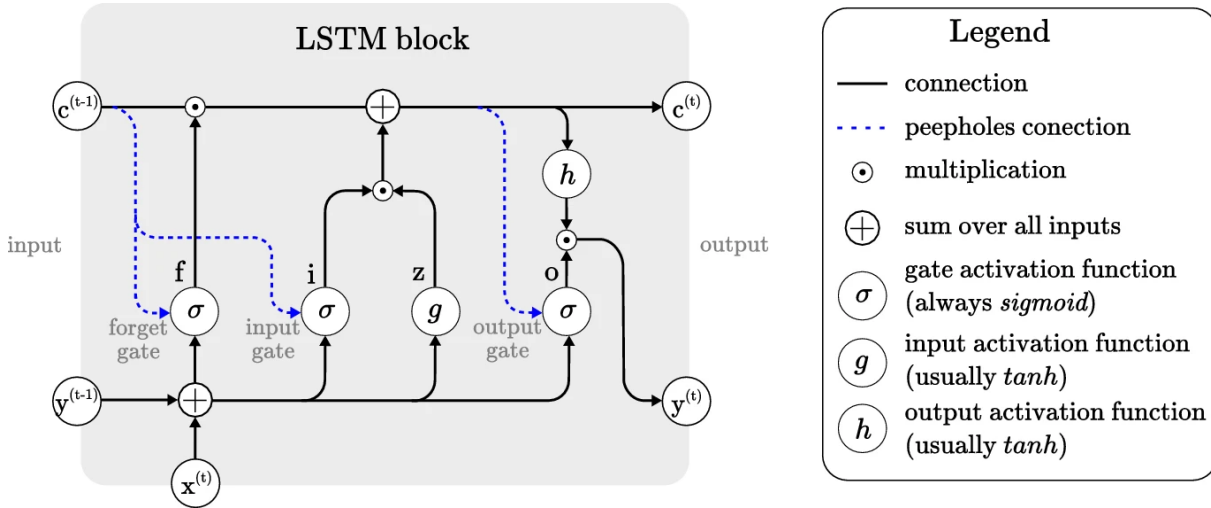
Figura 6 – Ilustração de uma CNN (Cong; Zhou, 2023)



As redes neurais recorrentes possuem uma arquitetura para lidar com múltiplos

dados de entrada em sequência (Mienye; Swart; Obaido, 2024). As redes LSTM foram criadas para lidar com o problema do desaparecimento de gradiente das redes neurais recorrentes com arquitetura mais simples. É basicamente composta por uma porta de entrada, porta de saída e porta de esquecimento, conforme ilustrado na figura 7 (Houdt; Mosquera; Nápoles, 2020).

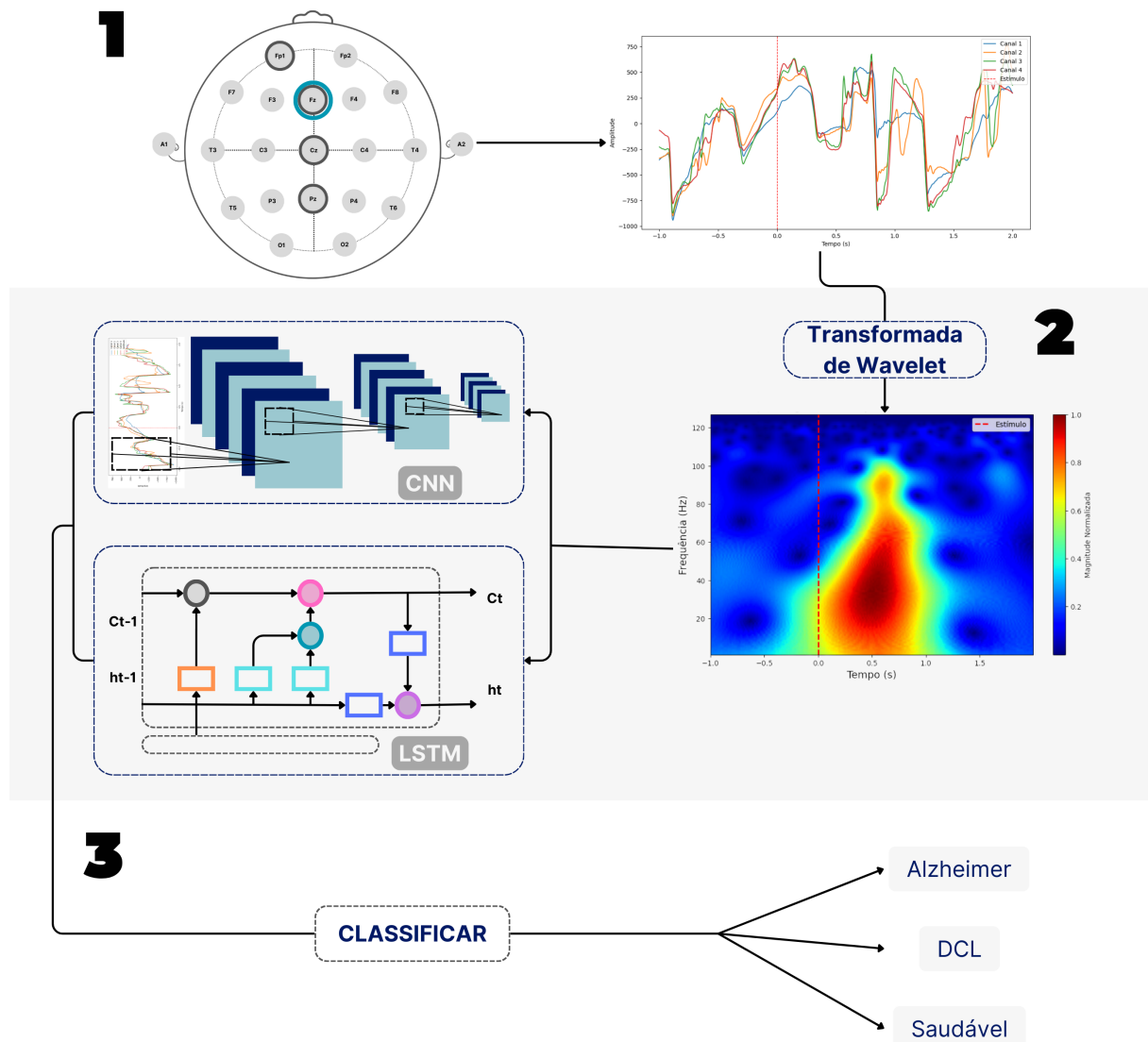
Figura 7 – Ilustração de uma LSTM (Houdt; Mosquera; Nápoles, 2020)



3 METODOLOGIA

Nesta seção será apresentada em detalhes a metodologia do estudo para alcançar o objetivo de um modelo preditivo de classificação da fase da doença de Alzheimer baseado em dados de EEG pré e pós estímulo olfativo em pacientes com Alzheimer, declínio cognitivo leve e saudáveis. Uma visão geral de todas as etapas do estudo pode ser vista na Figura 8.

Figura 8 – (1) O sinal é extraído do eletrodo Fz. (2) Obtém-se o escalograma de cada indivíduo por meio da transformada de wavelet. Na sequência, esses dados servem de input para treinar as redes neurais CNN e LSTM. (3) Output do modelo classifica o escalograma em um dos três grupos. CNN: Redes neurais convolucionais. LSTM: Memória de curto longo prazo. DCL: Declínio cognitivo leve. Fonte: Figura de autoria própria.



3.1 Dataset

O presente estudo utilizou dados de um dataset publicado em 2023 o qual avaliou a resposta ao estímulo olfativo no EEG (Sedghizadeh; Aghajan; Vahabi, 2023). Todos os dados utilizados foram disponibilizados para uso público e os procedimentos de coleta foram aprovados pelo conselho da Tehran University of Medical Sciences (ID de aprovação: IR.TUMS.MEDICINE.REC.1398.524). As partes relevantes do método de obtenção dos dados que são importantes para o objetivo do presente estudo serão descritas abaixo. A descrição original e completa dos procedimentos de coleta e pré-processamento do dataset podem ser encontradas no artigo original (Sedghizadeh; Aghajan; Vahabi, 2023).

3.2 População

Foram recrutados participantes com queixas de memória, os quais foram diagnosticados com Alzheimer, saudáveis ou com comprometimento cognitivo leve após avaliação clínica por neuropsicólogo e neurologista. Na avaliação clínica foram coletadas informações como idade, história de tabagismo, nível de escolaridade, início e evolução dos sintomas, avaliação do minixame do estado mental (MEEM). O diagnóstico de Alzheimer também levou em consideração análises estruturais de ressonância magnética de crânio. Foram incluídos um total de 35 participantes, sendo 15 indivíduos saudáveis, 7 com comprometimento cognitivo leve e 13 com doença de Alzheimer.

3.3 Procedimentos experimentais

Cada participante dos três grupos (Alzheimer, comprometimento cognitivo leve e normal) foi submetido a um protocolo de estimulação olfativa. Os estímulos olfativos utilizados foram o aroma de limão (escolhido como o padrão, com frequência de probabilidade de ocorrer de 0.75) e o aroma de rosa (com frequência de probabilidade de ocorrer de 0.25). Cada indivíduo foi submetido a 120 tentativas de estimulação, na qual 90 tentativas foram do estímulo olfativo de limão e 30 do estímulo de rosa, os quais foram apresentados em ordem aleatória. O experimento consistiu em 2 segundos de apresentação do estímulo e 8 s de descanso, utilizando vapor de água puro.

3.4 Aquisição dos dados e pré-processamento

Os dados dos sinais neurais foram obtidos por meio do EEG com registro nos eletrodos Fz, Cz, Pz e Fp1, de acordo com o sistema internacional 10-20. O eletrodo Fp1 foi utilizado para identificar as piscadas e a taxa de amostragem do EEG foi de 2000 Hz. Os dados foram pré-processados para a remoção do piscar dos olhos com análise de

onde $\psi(\eta)$ é a função wavelet de Morlet ao longo da variável η , e representa a base dos logaritmos naturais, i a unidade imaginária e ω_0 a frequência angular central da wavelet. Para executar a wavelet contínua em Python foi utilizada a biblioteca PyWavelets. Aplicada a transformada de wavelet, representou-se o escalograma, o qual expressa a magnitude das diferentes frequências do sinal ao longo do tempo. Foi representado o escalograma para cada indivíduo dos grupos Alzheimer, declínio cognitivo leve e normal. A magnitude foi normalizada para permitir a comparação dos sinais entre os diferentes grupos.

3.6 Treinamento do modelo

A divisão dos dados foi realizada de forma clássica, os dados foram divididos em 80% para o treinamento e 20% para testar a generalização do modelo. Foram utilizados dois modelos que foram treinados em momentos distintos, com a finalidade de comparar os seus desempenhos em classificar os indivíduos como do grupo Alzheimer, declínio cognitivo leve ou normal. Para os dois modelos foi utilizada a biblioteca TensorFlow/Keras. O primeiro modelo utilizado foi uma rede neural convolucional, na qual os principais parâmetros configurados foram camadas com 64 filtros; tamanho do kernel 3x3; regularização L2 com fator de 0,001 foi usada para evitar overfitting; e camadas de MaxPooling 2d foi utilizada para redução da dimensionalidade. O segundo modelo utilizado foi uma rede LSTM bidirecional com camadas de 128 unidades e com regularização L2 com fator de 0,001. Nos dois modelos o treinamento foi feito com otimizador Adam, categorial crossentropy como função de perda, e a função de early stopping para interromper o treinamento caso ocorressem 10 épocas sem mudanças significativas na performance. Todos os modelos foram treinados com dados dos coeficientes normalizados obtidos por meio da transformada de wavelet contínua para o canal Fz. A normalização foi realizada para que o treinamento do modelo não fosse influenciado desproporcionalmente por variações na magnitude absoluta do sinal em diferentes indivíduos. A avaliação da performance do modelo foi feita com base na acurácia:

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

, onde VP são os verdadeiros positivos, VN os verdadeiros negativos, FP os falsos positivos e FN os falsos negativos. O F1-Score foi calculado como sendo:

$$F1 = 2 \times \frac{P \times S}{P + S}$$

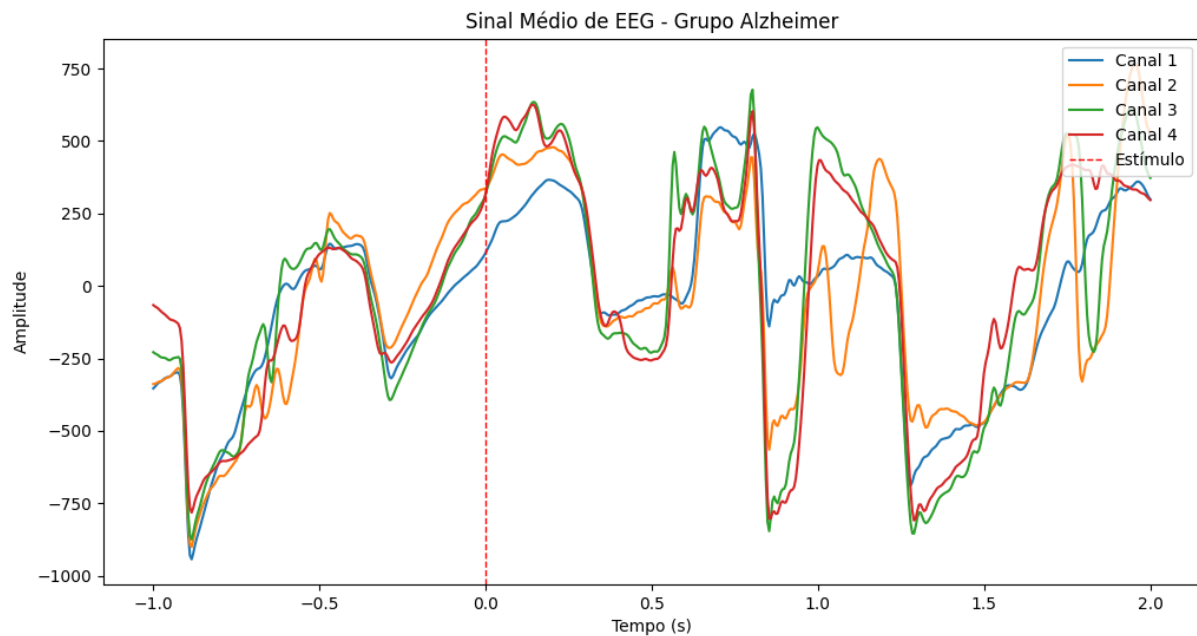
onde P é a precisão e S é a sensibilidade. Por fim, também foi expressa a curva ROC.

4 AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL

Nesta seção serão apresentados os resultados gerados utilizando a metodologia descrita na seção 3.

Os gráficos do sinal médio ao longo do tempo para todos os canais nos grupos Alzheimer, declínio cognitivo leve e normal são apresentados nas Figuras 10,11 e 12.

Figura 10 – Sinal ao longo do tempo do grupo Alzheimer



Utilizando a transformada de wavelet foi possível gerar o escalograma de cada indivíduo, expressando a relação ao longo do tempo da frequência e magnitude da frequência. Na sequência, treinaram-se dois modelos de redes neurais para testar as suas respectivas performances em classificar o indivíduo como sendo do grupo Alzheimer, declínio cognitivo leve ou normal.

Tem-se um exemplo de escalograma na Figura 13, com a representação do escalograma do indivíduo 1 do grupo normal. Nessa imagem o eixo x representa a escala de tempo do estímulo, no qual o momento zero é o estímulo olfativo. No eixo y tem-se a frequência em hertz e a barra de cor ao lado direito representa a magnitude normalizada.

O escalograma de todos os indivíduos de cada grupo foram obtidos por meio da transformada de wavelet e são demonstrados nas Figuras 14,15 e 16.

Figura 11 – Sinal ao longo do tempo do grupo declínio cognitivo leve

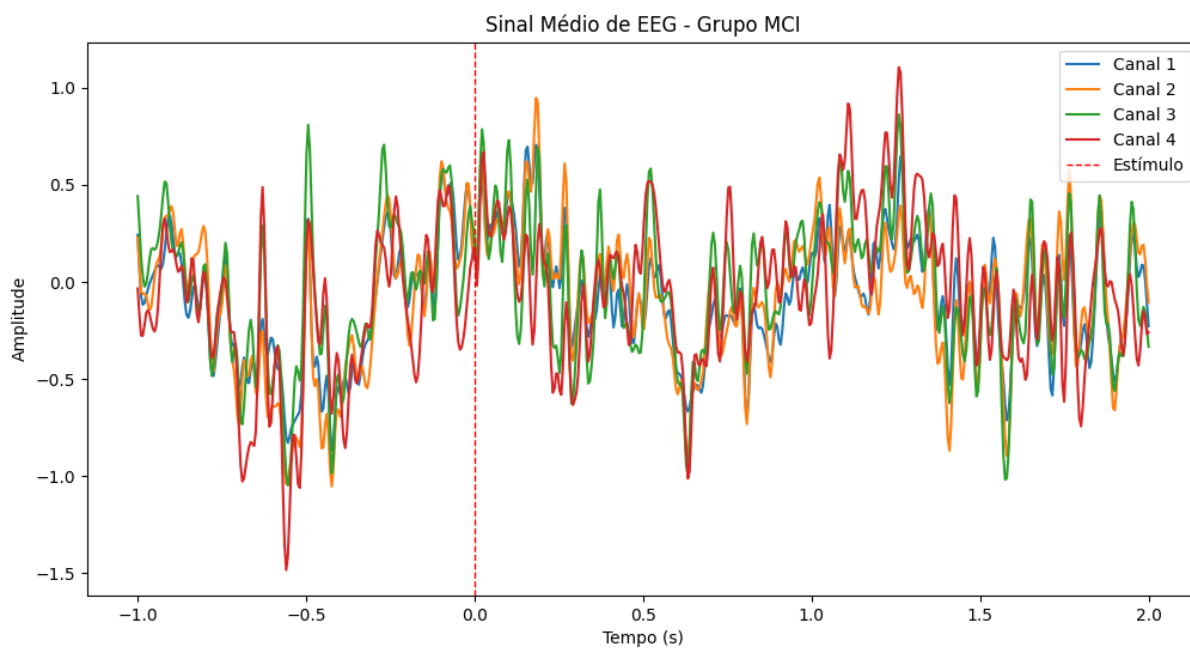


Figura 12 – Sinal ao longo do tempo do grupo normal

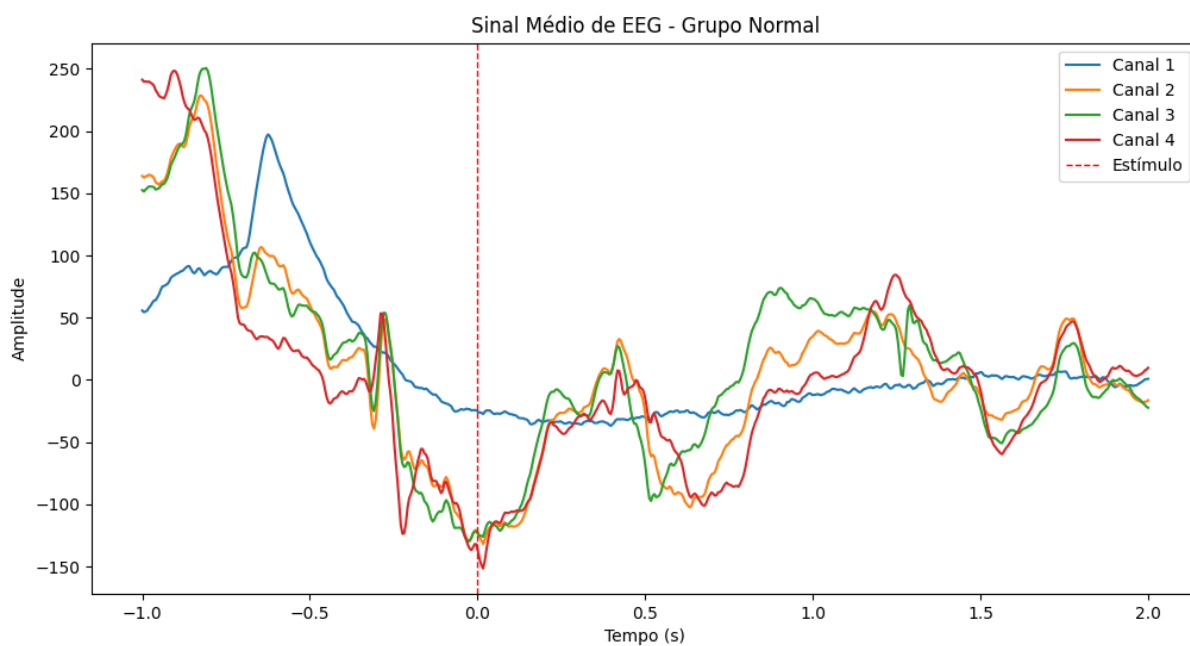


Figura 13 – Escalograma indivíduo do grupo normal

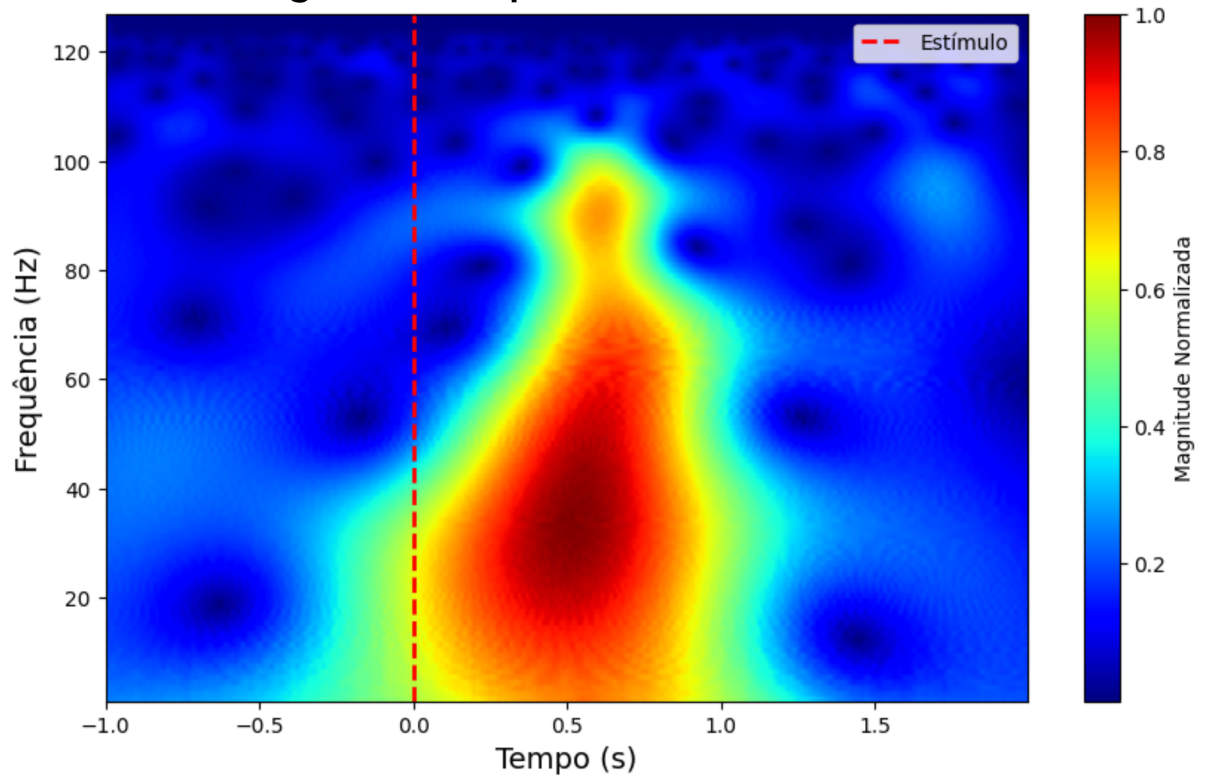
Escalograma - Grupo Normal - Indivíduo 1

Figura 14 – Escalograma de todos os indivíduos do grupo declínio cognitivo leve

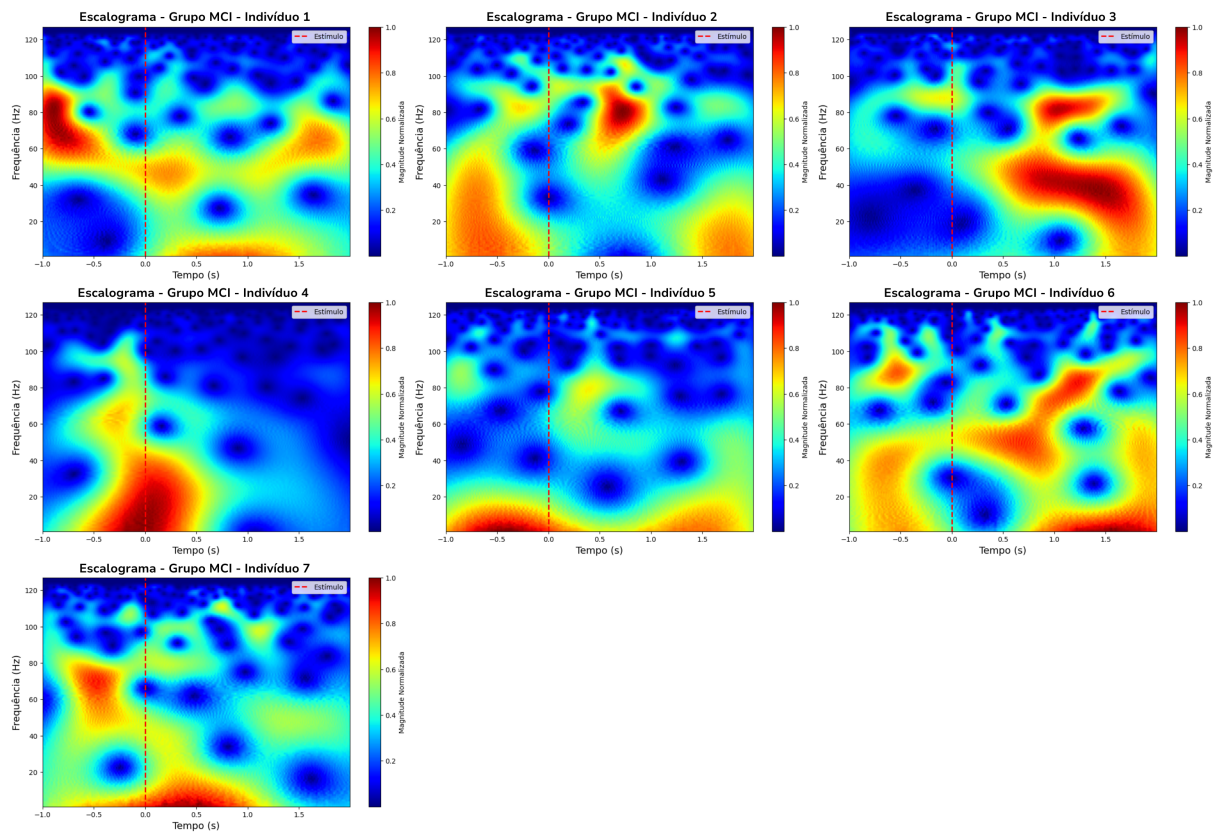


Figura 15 – Escalograma de todos os indivíduos do grupo Alzheimer

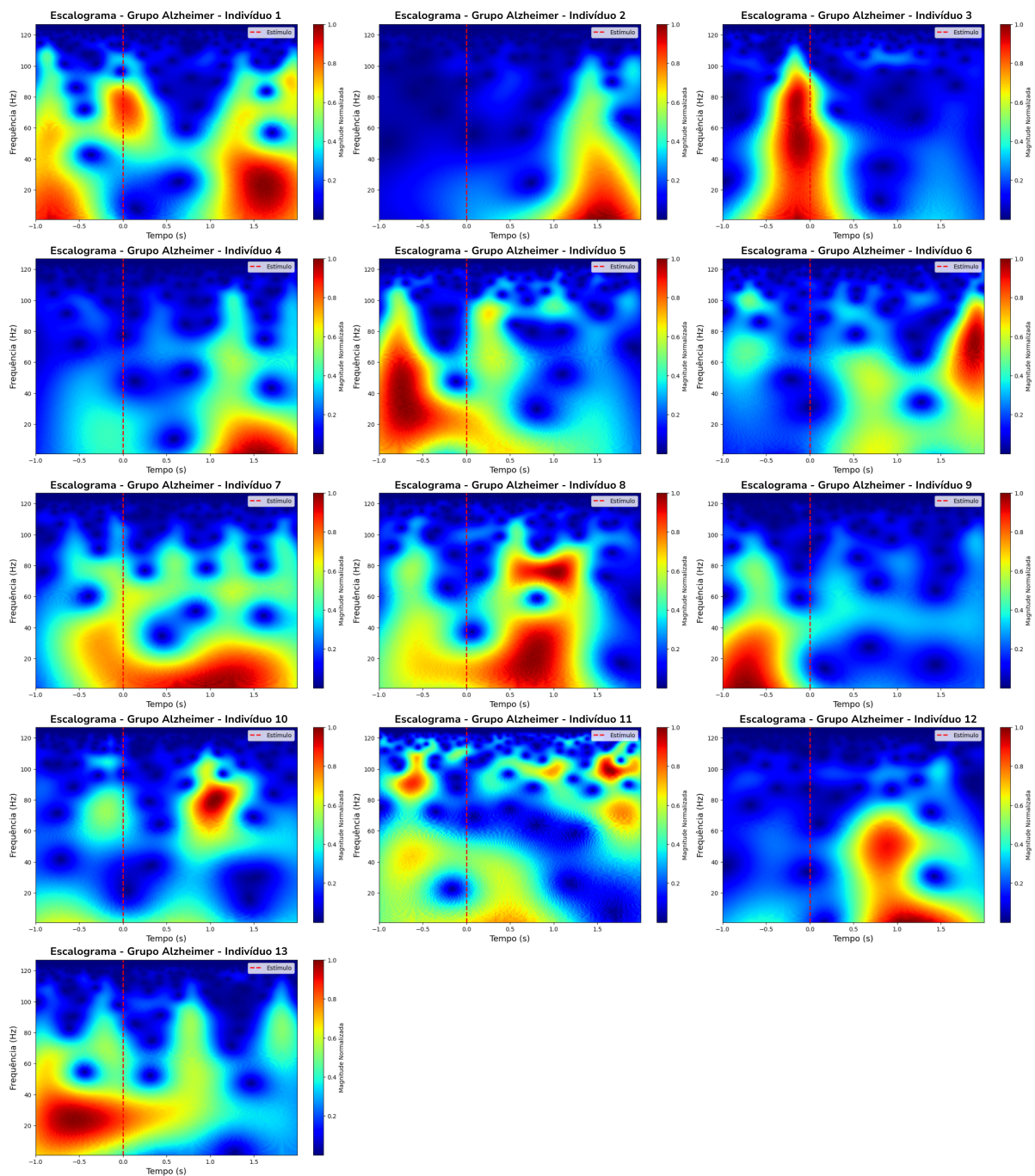
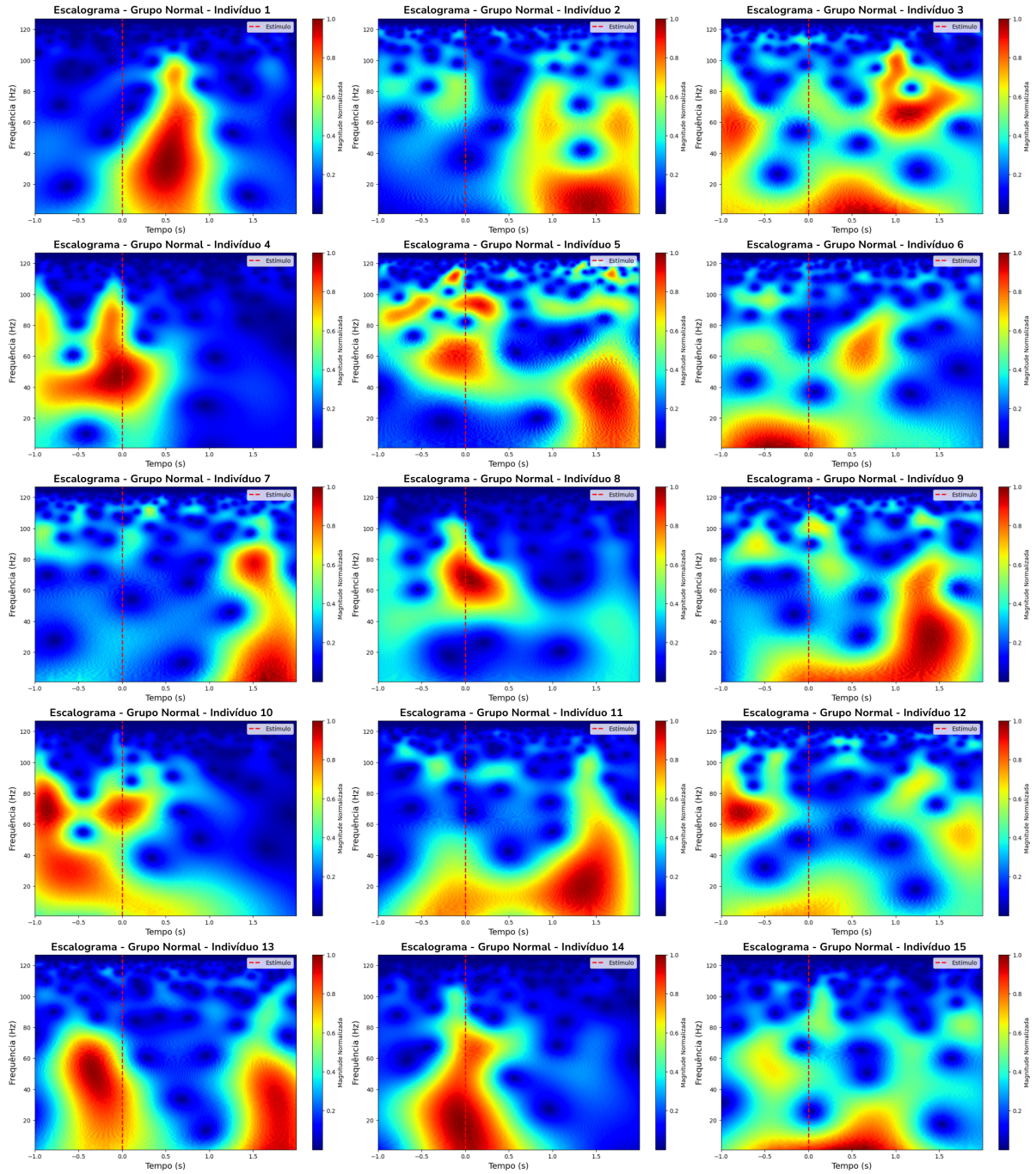


Figura 16 – Escalograma de todos os indivíduos do grupo normal



No que diz respeito às redes neurais, foram testadas as performances de dois modelos. O modelo que apresentou maior desempenho geral foi o LSTM, seguido pela CNN. As métricas de desempenho de cada um dos modelos são expressas na Tabela 1 e a curva ROC de cada modelo nas Figuras 17 e 18.

Observa-se na Figura 17 que a área sob a curva do modelo de CNN é alta no grupo MCI (0,96), demonstrando que, para esse conjunto de dados e experimento, o modelo conseguiu classificar com alto nível de precisão os indivíduos com declínio cognitivo leve

Tabela 1 – Comparação de métricas entre CNN e LSTM

	CNN	LSTM
Precisão (Normal)	0.51	0.59
Recall (Normal)	0.43	0.61
F1-Score (Normal)	0.47	0.60
Precisão (MCI)	0.75	0.82
Recall (MCI)	0.85	0.88
F1-Score (MCI)	0.80	0.85
Precisão (Alzheimer)	0.64	0.73
Recall (Alzheimer)	0.67	0.68
F1-Score (Alzheimer)	0.65	0.71
Acurácia	0.63	0.70
F1-Score Médio	0.64	0.72
F1-Score Médio Ponderado	0.62	0.70

Figura 17 – Curva ROC da rede neural convolucional

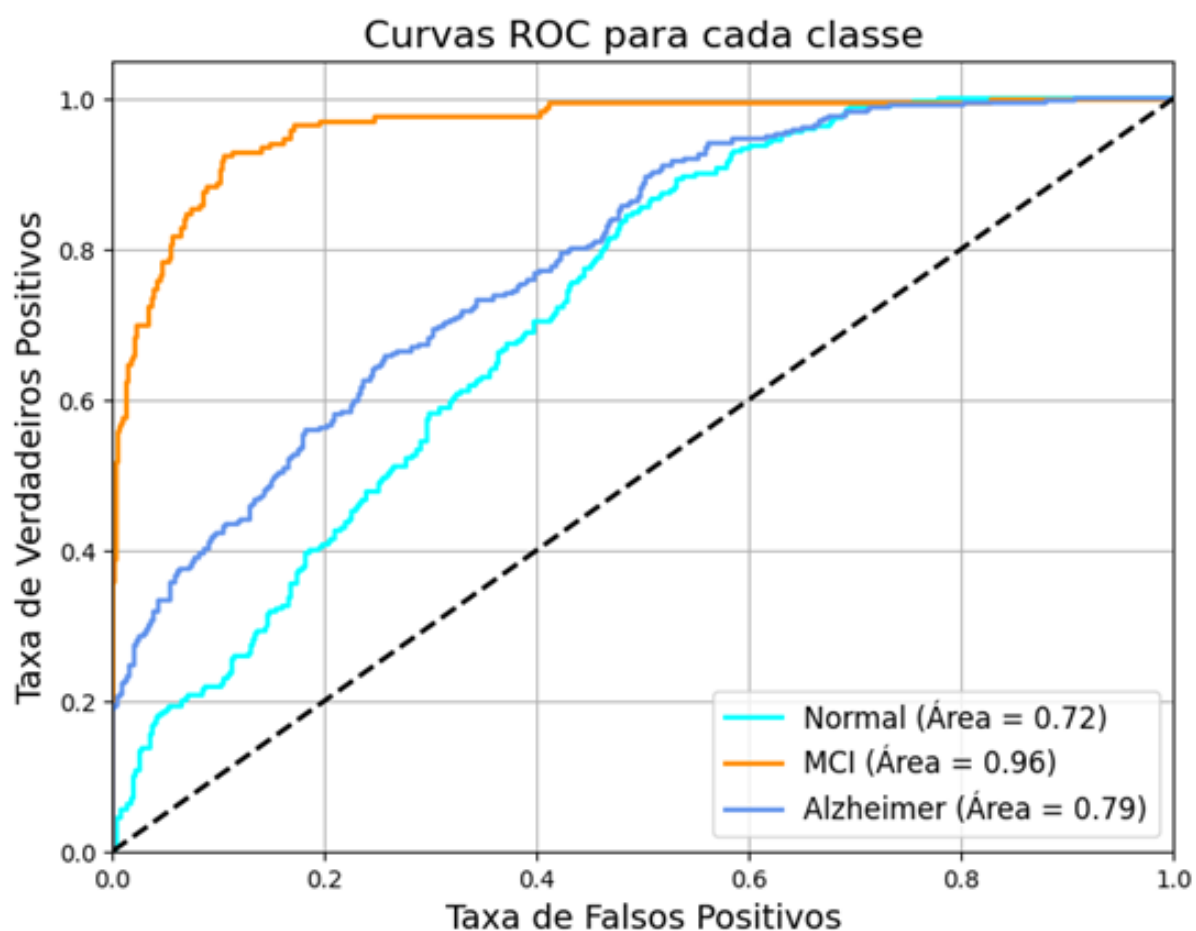
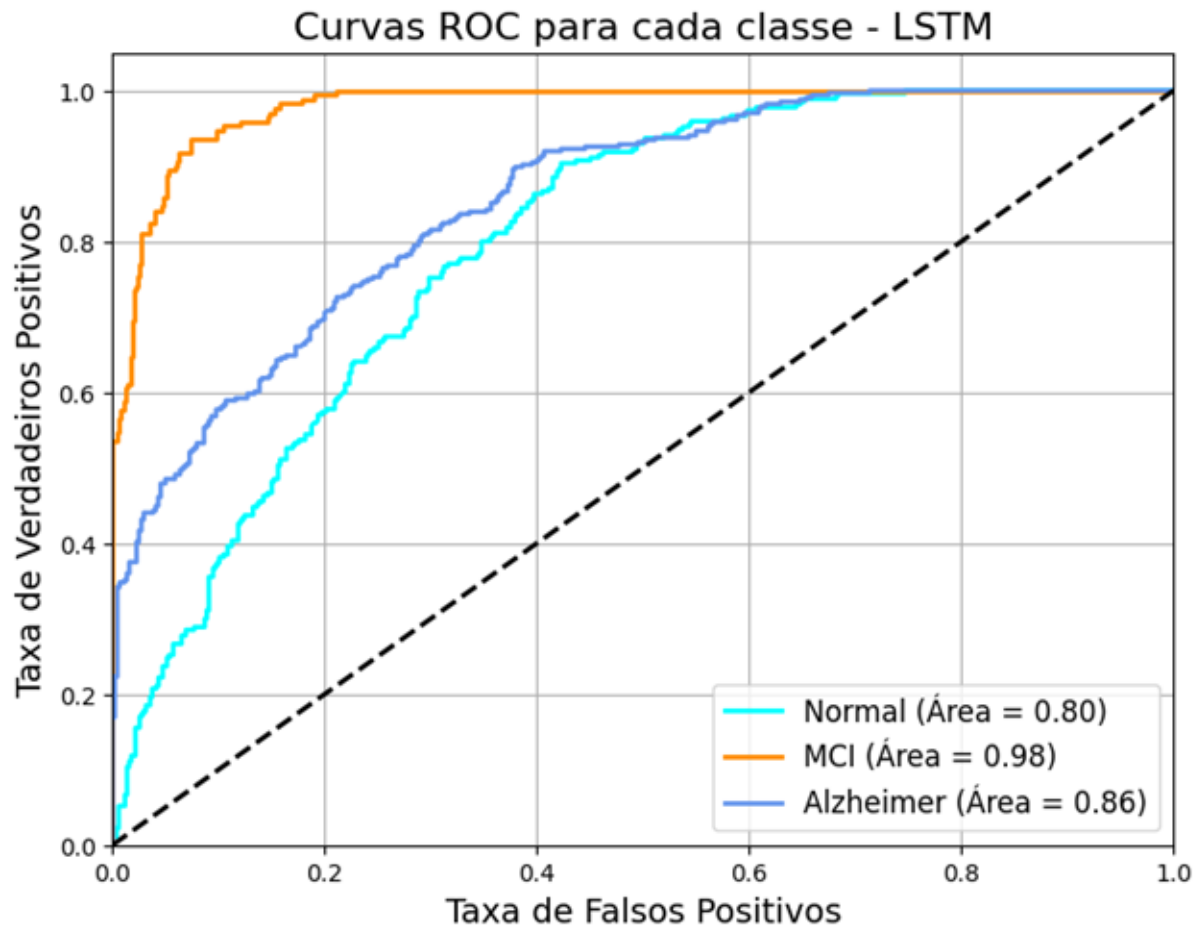


Figura 18 – Curva ROC da LSTM



dos outros dois grupos. O modelo LSTM foi superior em classificar com maior desempenho os três grupos em comparação com a CNN, sugerindo que essa arquitetura capta melhor as diferenças entre os sinais.

Na literatura encontra-se alguns estudos com sinais neurais analisados pela transformada de wavelet com a finalidade de detectar doenças neurológicas. Em um desses estudos aplicou-se a transformada de wavelet discreta em sinais de EEG e extraiu-se diferentes medidas de entropia do sinal reconstruído com a finalidade de detectar doença de Parkinson, alcançando acurácia em torno de 99% (Aljalal *et al.*, 2022). Também existem estudos que utilizaram a transformada de wavelet nos sinais do EEG para detectar crises epiléticas de forma precoce (Faust *et al.*, 2015).

No que diz respeito a doença de Alzheimer e outras demências, por serem doenças com curso de anos e com dificuldade em demarcar-se clinicamente as suas fases precoces, os modelos preditivos com inteligência artificial se tornam bastante relevantes, na medida em que podem detectar aspectos subclínicos que frequentemente passam despercebidos. Diversos parâmetros estão sendo estudados com a finalidade de serem marcadores dos estágios mais precoces da doença. Um desses parâmetros estudados é a classificação da

doença de Alzheimer por meio da entropia de wavelet (Toural; Pedrón; Marañón, 2019). Outro estudo utilizou dados de repouso e de codificação de memória por meio de um EEG, com a finalidade de classificar os indivíduos em Alzheimer ou nas fases mais precoces da doença, de modo que o modelo cKNN apresentou precisão de 93.3% com os dados do sinal de codificação de memória (Kim *et al.*, 2024).

Encontrar marcadores precoces da doença de Alzheimer é cada vez mais crítico, na medida em que começam a surgir novas opções terapêuticas que agem exatamente nessas fases mais precoces. Medicamentos da classe dos anticorpos monoclonais, como o Lecanemab, demonstraram reduzir o marcador da proteína β -amilóide na doença de Alzheimer e atenuar a progressão do declínio cognitivo. Tais resultados foram obtidos em indivíduos em estágios mais iniciais da doença, que são as fases de declínio cognitivo leve e Alzheimer leve (Dyck *et al.*, 2023). Nesse sentido, o presente estudo demonstrou métricas de maior performance dos modelos exatamente em classificar o grupo de declínio cognitivo leve. Sendo assim, portanto, um modelo preliminar potencialmente elegível a mais aprofundamento e treinamento, com a finalidade de identificar de forma consistente indivíduos nesses estágios mais precoces do espectro da doença, os quais são os que mais se beneficiariam das intervenções sendo desenvolvidas atualmente.

5 CONCLUSÕES

Embora o estudo tenha alcançado desempenho satisfatório em classificar o grupo de declínio cognitivo leve e demonstrar um potencial futuro, é importante destacar que trata-se de um estudo preliminar e com limitações. Os dados foram obtidos em condições experimentais específicas e com espaço amostral relativamente pequeno, de modo que generalizações devem ser feitas com cautela. Além disso, a análise foi feita utilizando apenas um canal, que foi o Fz. Estudos futuros podem ser feitos com modelos mais complexos, combinando diferentes arquiteturas, assim como realizando análises de outros canais, com outros métodos de análise de EEG. Somado a isso, esses estudos podem realizar uma análise multimodal dos dados, integrando dados de diferentes naturezas, como dados clínicos, de imagem e sinais neurais. Por fim, deve-se validar esses modelos baseado em redes neurais em contextos clínicos para avaliar sua real capacidade de generalização e prever a evolução clínica da doença, com foco no desenvolvimento de novos estudos com modelos que sejam capazes de diferenciar os indivíduos com maior probabilidade de evoluírem de um estágio da doença para outro, visto que o modelo do presente estudo é apenas classificatório.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, J. N.; ACHARYA, V. J. Overview of eeg montages and principles of localization. **Journal of Clinical Neurophysiology**, Lippincott Williams and Wilkins, v. 36, p. 325–329, 9 2019. ISSN 15371603. Disponível em: https://journals.lww.com/clinicalneurophys/fulltext/2019/09000/overview_of_eeg_montages_and_principles_of.2.aspx.

ALJALAL, M. *et al.* Detection of parkinson's disease from eeg signals using discrete wavelet transform, different entropy measures, and machine learning techniques. **Scientific Reports**, Nature Publishing Group, v. 12, 12 2022. ISSN 20452322. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9800369/](https://pmc/articles/PMC9800369/)<https://pmc/articles/PMC9800369/?report=abstracthttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9800369/>.

ATTAR, E. T. Review of electroencephalography signals approaches for mental stress assessment. **Neurosciences**, Medical Services Division, Ministry of Defence, v. 27, p. 209, 10 2022. ISSN 13196138. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9749579/](https://pmc/articles/PMC9749579/)<https://pmc/articles/PMC9749579/?report=abstracthttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9749579/>.

BASTOS, M. *et al.* Factors associated with alzheimer's disease prevalence and mortality in brazil—an ecological study. **PLOS ONE**, Public Library of Science, v. 18, p. e0283936, 8 2023. ISSN 1932-6203. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0283936>.

BUZSÁKI, G.; ANASTASSIOU, C. A.; KOCH, C. The origin of extracellular fields and currents — eeg, ecog, lfp and spikes. **Nature Reviews Neuroscience** **2012** **13**:6, Nature Publishing Group, v. 13, p. 407–420, 5 2012. ISSN 1471-0048. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn3241>.

CHEN, Y. *et al.* Multi-feature fusion learning for alzheimer's disease prediction using eeg signals in resting state. **Frontiers in Neuroscience**, Frontiers Media SA, v. 17, p. 1272834, 9 2023. ISSN 1662453X.

CHOI, R. Y. *et al.* Introduction to machine learning, neural networks, and deep learning. **Translational Vision Science Technology**, Association for Research in Vision and Ophthalmology, v. 9, 2020. ISSN 21642591. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7347027/](https://pmc/articles/PMC7347027/)<https://pmc/articles/PMC7347027/?report=abstracthttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347027/>.

CONG, S.; ZHOU, Y. A review of convolutional neural network architectures and their optimizations. **Artificial Intelligence Review**, Springer Nature, v. 56, p. 1905–1969, 3 2023. ISSN 15737462. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10462-022-10213-5>.

DAN, X. *et al.* Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. **Ageing research reviews**, Ageing Res Rev, v. 70, 9 2021. ISSN 1872-9649. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34325072/>.

DASILVA, A. F. *et al.* Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. **Journal of Visualized Experiments : JoVE**, MyJoVE Corporation,

p. 2744, 2011. ISSN 1940087X. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3339846/](https://pmc/articles/PMC3339846/)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339846/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339846/?report=abstract).

DYCK, C. H. van *et al.* Lecanemab in early alzheimer's disease. **The New England journal of medicine**, N Engl J Med, v. 388, p. 142–143, 2023. ISSN 1533-4406. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36449413/>.

FATEMI, S. N. *et al.* Behavior of olfactory-related frontal lobe oscillations in alzheimer's disease and mci: A pilot study. **International Journal of Psychophysiology**, Elsevier, v. 175, p. 43–53, 5 2022. ISSN 0167-8760.

FAUST, O. *et al.* Wavelet-based eeg processing for computer-aided seizure detection and epilepsy diagnosis. **Seizure**, W.B. Saunders Ltd, v. 26, p. 56–64, 3 2015. ISSN 15322688. Disponível em: <http://www.seizure-journal.com/article/S1059131115000138/fulltext><http://www.seizure-journal.com/article/S1059131115000138/abstract>[https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(15\)00013-8/abstract](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(15)00013-8/abstract).

FERRI, R. *et al.* Stacked autoencoders as new models for an accurate alzheimer's disease classification support using resting-state eeg and mri measurements. **Clinical Neurophysiology**, Elsevier, v. 132, p. 232–245, 1 2021. ISSN 1388-2457.

FEYISSA, A. M.; TATUM, W. O. Adult eeg. **Handbook of Clinical Neurology**, Elsevier, v. 160, p. 103–124, 1 2019. ISSN 0072-9752.

HEDGES, D. *et al.* P300 amplitude in alzheimer's disease: A meta-analysis and meta-regression. **Clinical EEG and neuroscience**, Clin EEG Neurosci, v. 47, p. 48–55, 1 2016. ISSN 1550-0594. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25253434/>.

HOSHINO, J. Introduction to clinical research based on modern epidemiology. **Clinical and Experimental Nephrology**, Springer, v. 24, p. 491–499, 6 2020. ISSN 14377799. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10157-020-01870-3>.

HOUDT, G. V.; MOSQUERA, C.; NÁPOLES, G. A review on the long short-term memory model. **Artificial Intelligence Review**, Springer Science+Business Media B.V., v. 53, p. 5929–5955, 12 2020. ISSN 15737462. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10462-020-09838-1>.

JACOB, M. E.; GANGULI, M. Epidemiology for the clinical neurologist. **Handbook of Clinical Neurology**, Elsevier, v. 138, p. 3–16, 1 2016. ISSN 0072-9752.

JEFFS, Q. L.; PRATHER, J. F.; TODD, W. D. Potential neural substrates underlying circadian and olfactory disruptions in preclinical alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroscience**, Frontiers Media SA, v. 17, 2023. ISSN 1662453X. Disponível em: [/pmc/articles/PMC10716239/](https://pmc/articles/PMC10716239/)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10716239/?report=abstract><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10716239/>.

KAUSHAL, K.; RAINA, S. K. Biostatistics behind risk prediction models. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, Medknow, v. 12, p. 1016–1017, 5 2023. ISSN 2249-4863. Disponível em: https://journals.lww.com/jfmpc/fulltext/2023/05000/biostatistics_behind_risk_prediction_models.30.aspx.

KIM, S. K. *et al.* Electroencephalography-based classification of alzheimer's disease spectrum during computer-based cognitive testing. **Scientific Reports** **2024** **14:1**, Nature Publishing Group, v. 14, p. 1–16, 3 2024. ISSN 2045-2322. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-55656-8>.

KOENIG, T.; SMAILOVIC, U.; JELIC, V. Past, present and future eeg in the clinical workup of dementias. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, Elsevier, v. 306, p. 111182, 12 2020. ISSN 0925-4927.

MIENYE, I. D.; SWART, T. G.; OBAIDO, G. Recurrent neural networks: A comprehensive review of architectures, variants, and applications. **Information** **2024**, **Vol. 15**, **Page 517**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 15, p. 517, 8 2024. ISSN 2078-2489. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2078-2489/15/9/517/html><https://www.mdpi.com/2078-2489/15/9/517>.

MONFARED, A. A. T. *et al.* Alzheimer's disease: Epidemiology and clinical progression. **Neurology and therapy**, Neurol Ther, v. 11, p. 553–569, 6 2022. ISSN 2193-8253. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35286590/>.

MURPHY, C. Olfactory and other sensory impairments in alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology** **2018** **15:1**, Nature Publishing Group, v. 15, p. 11–24, 12 2018. ISSN 1759-4766. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41582-018-0097-5>.

OLICHNEY, J. *et al.* Predictive power of cognitive biomarkers in neurodegenerative disease drug development: Utility of the p300 event-related potential. **Neural Plasticity**, Wiley, v. 2022, 2022. ISSN 16875443. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9666049/](https://pmc/articles/PMC9666049/)[https://pmc/articles/PMC9666049/](https://pmc/articles/PMC9666049/?report=abstract)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9666049/>.

OMURA, J. D. *et al.* Modifiable risk factors for alzheimer disease and related dementias among adults aged 45 years — united states, 2019. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Centers for Disease Control and Prevention, v. 71, p. 680, 5 2022. ISSN 15458601. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9129905/](https://pmc/articles/PMC9129905/)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9129905/>.

ORGANIZATION, W. H. **Dementia**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

POLICH, J. Updating p300: An integrative theory of p3a and p3b. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, NIH Public Access, v. 118, p. 2128, 10 2007. ISSN 13882457. Disponível em: [/pmc/articles/PMC2715154/](https://pmc/articles/PMC2715154/)[https://pmc/articles/PMC2715154/](https://pmc/articles/PMC2715154/?report=abstract)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2715154/>.

SEDGHIZADEH, M. J.; AGHAJAN, H.; VAHABI, Z. Brain electrophysiological recording during olfactory stimulation in mild cognitive impairment and alzheimer disease patients: An eeg dataset. **Data in Brief**, Elsevier, v. 48, p. 109289, 6 2023. ISSN 23523409. Disponível em: [/pmc/articles/PMC10294047/](https://pmc/articles/PMC10294047/)[https://pmc/articles/PMC10294047/](https://pmc/articles/PMC10294047/?report=abstract)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10294047/>.

SEDGHIZADEH, M. J. *et al.* Olfactory response as a marker for alzheimer's disease: Evidence from perceptual and frontal lobe oscillation coherence deficit. **PLoS ONE**,

PLOS, v. 15, 12 2020. ISSN 19326203. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7737889/](https://pmc/articles/PMC7737889/)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7737889/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7737889/?report=abstract).

SILVA, M. V. F. *et al.* Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. **Journal of Biomedical Science**, BMC, v. 26, 5 2019. ISSN 14230127. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6507104/](https://pmc/articles/PMC6507104/)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507104/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507104/?report=abstract).

SKARIA, A. P. The economic and societal burden of alzheimerdisease: Managed care considerations. **American Journal of Managed Care**, Ascend Media, v. 28, p. S188–S196, 9 2022. ISSN 10880224.

SMITH, G. D. Post–modern epidemiology: When methods meet matter. **American Journal of Epidemiology**, Oxford University Press, v. 188, p. 1410, 8 2019. ISSN 14766256. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6670067/](https://pmc/articles/PMC6670067/)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6670067/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6670067/?report=abstract).

TAIT, L. *et al.* Eeg microstate complexity for aiding early diagnosis of alzheimer's disease. **Scientific Reports 2020 10:1**, Nature Publishing Group, v. 10, p. 1–10, 10 2020. ISSN 2045-2322. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-74790-7>.

TOMA, M.; WEI, O. C. Predictive modeling in medicine. **Encyclopedia 2023, Vol. 3, Pages 590-601**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 3, p. 590–601, 5 2023. ISSN 2673-8392. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2673-8392/3/2/42><https://www.mdpi.com/2673-8392/3/2/42>.

TORRENCE, C.; COMPO, G. P. A practical guide to wavelet analysis. **Bulletin of the American Meteorological Society**, American Meteorological Society, Boston MA, USA, v. 79, n. 1, p. 61 – 78, 1998. Disponível em: https://journals.ametsoc.org/view/journals/bams/79/1/1520-0477_1998_079_0061_apgtwa_2_0_co_2.xml.

TOURAL, J. E. S.; PEDRÓN, A. M.; MARAÑÓN, E. J. A wavelet entropy based methodology for classification among healthy, mild cognitive impairment and alzheimer's disease people. **Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)**, Springer, v. 11896 LNCS, p. 589–598, 2019. ISSN 16113349. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-33904-3_55.

VOGT, A.-C. S. *et al.* Alzheimer's disease: A brief history of immunotherapies targeting amyloid . **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, 2023. ISSN 1422-0067. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3895>.

YAMAZAKI, K. *et al.* Spiking neural networks and their applications: A review. **Brain Sciences**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), v. 12, 7 2022. ISSN 20763425. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9313413/](https://pmc/articles/PMC9313413/)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9313413/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9313413/?report=abstract).

ZHANG, J. *et al.* Olfactory evaluation in alzheimer's disease model mice. **Brain Sciences**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), v. 12, 5 2022. ISSN 20763425. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9139301/](https://pmc/articles/PMC9139301/)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9139301/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9139301/?report=abstract).

ZHANG, X. X. *et al.* The epidemiology of alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. **Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, Serdi-Editions, v. 8, p. 313–321, 7 2021. ISSN 24260266. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2021.15>.