



Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

**Aplicação de Aprendizagem de Máquina no  
Diagnóstico de Declínio Cognitivo e Demência de  
Alzheimer baseado em Testes Cognitivos e  
Marcadores Genéticos**

Anthony José da Cunha Carneiro Lins

Recife, fevereiro de 2018



**Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia**

Anthony José da Cunha Carneiro Lins

**Aplicação de Aprendizagem de Máquina no  
Diagnóstico de Declínio Cognitivo e Demência de  
Alzheimer baseado em Testes Cognitivos e  
Marcadores Genéticos**

**Tese de Doutorado**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) do Ponto Focal de Pernambuco da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Área de Concentração: Saúde Humana.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Tereza Cartaxo Muniz  
Co-Orientador: Prof. Dr. Carmelo José Albanez Bastos Filho

Recife, fevereiro de 2018

**TERMO DE APROVAÇÃO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA  
RENORBIO**

**TESE DE DOUTADO ELABORADO POR:**

**ANTHONY JOSÉ DA CUNHA CARNEIRO LINS**

**Aplicação de Aprendizagem de Máquina no Diagnóstico de Declínio Cognitivo e  
Demência de Alzheimer baseado em Testes Cognitivos e Marcadores Genéticos**

**BANCA EXAMINADORA**

**Tese defendida e aprovada pela Banca Examinadora em: 20 de fevereiro de 2018**

**Orientadora:**

---

**Profa. Dra. Maria Tereza Cartaxo Muniz  
Instituto de Ciências Biológicas – HUOC – UPE**

**Co-Orientador:**

---

**Prof. Dr. Carmelo José Albanez Bastos Filho  
Escola Politécnicas de Pernambuco – UPE**

**Examinadores:**

---

**Profa. Dra. Rosa Amália Fireman Dutra  
Departamento de Engenharia Biomédica – UFPE**

---

**Prof. Dr. José Luiz de Lima Filho  
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – UFPE**

---

**Prof. Dr. Renato Evangelista de Araújo  
Centro de Tecnologia e Geociências – UFPE**

---

**Prof. Dr. Bruno de Melo Carvalho  
Escola Politécnica de Pernambuco - UPE**

*Dedico este trabalho à minha família, por todo amor, carinho e dedicação dado pela minha esposa, meus 3 filhos amados, e também aos meus filhos caninos que tanto nos ensinam sobre amor verdadeiro.*

*Aos pacientes e seus acompanhantes que participaram deste estudo, meus sinceros agradecimentos.*

## AGRADECIMENTOS

À minha família, minha esposa Andréa, meus filhos Gabriel, Davi e Pedro, toda gratidão e reconhecimento pela paciência, apoio e carinho, e também por serem minha fonte de inspiração para seguir adiante nos desafios com muita persistência, amo muito vocês.

Aos meus pais, por toda a base construída com muita força, amor e dedicação nos anos mais difíceis que já tivemos, mas que hoje podemos olhar para trás e ver que tudo valeu a pena.

Ao meu irmão e minha irmã, que sempre se preocuparam comigo e com minha família, em todos os momentos dessa nossa trajetória, e foram também parte da minha inspiração para atingir meus objetivos de vida.

À minha orientadora, Profa Dra Maria Tereza Cartaxo Muniz, que abriu as portas para mim, com a oportunidade de trabalhar na área de saúde com um problema tão impactante e motivador, com suas análises compartilhadas comigo e sua força de trabalho, minha eterna gratidão.

Ao orientador mais competente que já tive a oportunidade de conviver, Prof Dr Carmelo José Albanez Bastos Filho, um grande amigo, um irmão mesmo, que com suas orientações e visão abrangente da área de computação pode me apoiar nessa caminhada, além de enorme paciência quanto às minhas dificuldades de tempo e dedicação, sou verdadeiramente grato por ter tido a oportunidade de fazer essa aventura que é um doutorado com seu apoio meu amigo.

Agradeço de coração à Profa Dra Adriana Vieira Gomes, por todas as orientações sobre a área de biologia molecular e genética, que me abriram a cabeça para toda a complexidade relacionada com o processo de diagnóstico da Doença de Alzheimer, sei que o futuro reserva algo de muito positivo para você, pela profissional competente que sempre demonstrou ser.

À Dra Anália Nusya Medeiros Garcia, por todas as orientações relativas às doenças neurodegenerativas que foram objeto de estudo deste trabalho, permitindo acesso à base de dados do grupo de pesquisa sobre Marcadores Moleculares em Doenças Degenerativas do Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Oncohematologia Pediátrica do Hospital Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (CEONHPE / HUOC / UPE). Agradeço a Rosângela Cabral, que fez o trabalho de pesquisar associações dos marcadores genéticos com pacientes com Demência, que complementaram as informações da base de dados.

Minha gratidão aos meus amigos-irmãos mais velho que a vida me deu, Tadeu e Edgar, por terem um dia estendido a mão para mim, dando a oportunidade de me qualificar um pouco no início da minha vida de estudante/profissional.

Obrigado aos meus amigos, companheiros dos tempos de adolescente, que estiveram comigo desde sempre, nos bons momentos e nas dificuldades também.

Agradeço também a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram com este trabalho, principalmente aos profissionais, pacientes e familiares que foram parte importante na construção da base de dados que montamos todo essa pesquisa, e ao me aprofundar no entendimento dessas patologias pude ver a

importância de iniciativas, mesmo que pequenas, podem trazer um grande impacto no dia-a-dia dessas pessoas.

Grato também aos colegas de trabalho e alunos da Universidade Católica de Pernambuco, com quem pude dividir algumas dos conhecimentos que obtive durante esses anos de doutoramento, as alegrias e dificuldades enfrentadas e o apoio que sempre recebi de todos.

Obrigado a todas as pessoas que encontrei na vida, aos amigos que fiz, aos que perdi, e aos que ainda irei conhecer.

Recife, fevereiro 2018

## RESUMO

Um grande número de soluções baseadas em sistemas computacionais tem sido desenvolvido recentemente para a classificação de anormalidades cognitivas em idosos, de modo que indivíduos com alto risco de desenvolver doenças neurodegenerativas, como Declínio Cognitivo (DC) e Demência de Alzheimer (DA), podem ser identificados antes da manifestação das doenças. Vários fatores estão relacionados a essas patologias, tornando o processo de diagnóstico de alta complexidade para ser resolvido. Este trabalho propõe utilização de modelo computacional baseado em aprendizagem de máquina para realizar processos de regressão de dados e classificação de padrões, em uma base de dados reais de indivíduos idosos. A proposta leva em conta dados sobre o gênero, a idade, o nível de instrução dos indivíduos e os escores resultantes dos testes cognitivos (Mini-Exame do Estado Mental, Teste de Fluência Verbal e Semântica, Taxa de Demência Clínica - Clinical Dementia Rating - e Teste de Determinação de Demência - Ascertaining Dementia). Usando modelos de regressão não-linear, que permitem projetar classificadores para distinguir quando o envelhecimento está sendo saudável e/ou patológico. O objetivo primário desta pesquisa é utilizar um modelo de regressão para analisar o conjunto de dados para verificar quais parâmetros são mais relevantes para alcançar alta precisão no diagnóstico de distúrbios neurodegenerativos. Uma das conclusões indica que o processo de diagnóstico baseado apenas nos resultados dos testes cognitivos, podem obter uma alta taxa de desempenho, em comparação a utilização de todos os fatores, incluindo dados sócio-culturais. Nesta análise, demonstra-se que o uso de testes cognitivos produz melhores valores médios. Outras análises foram realizadas incluindo marcadores genéticos (CYP46A1 e ApoE4), sem influenciar os resultados com relação à acurácia das análises, comparando com a performance dos testes cognitivos. Análises estatísticas mostram que o melhor desempenho em termos de sensibilidade é acima de 97% quando as configurações têm apenas testes cognitivos. A abordagem apresentada pode ser encapsulada como uma ferramenta de suporte ao processo de diagnóstico clínico, para identificar pacientes com demência ou declínio cognitivo.

Palavras-chave: Aprendizagem de Máquina, Polimorfismos Genéticos, Declínio Cognitivo Leve, Demência de Alzheimer, Testes Cognitivos, Envelhecimento.

Recife, fevereiro 2018

## ABSTRACT

Aid to the Diagnosis of Cognitive Decline and Alzheimer's Dementia using Machine Learning based on Cognitive Tests and Genetic Markers

A large number of solutions based on computer systems have recently been developed for the classification of cognitive abnormalities in the elderly, so that individuals at high risk of developing neurodegenerative diseases, such as Mild Cognitive Impairment (MCI) and Alzheimer's Dementia (AD), can be Identified before the onset of disease. Several factors are related to these pathologies, making the diagnostic process a process of high complexity to be solved. This paper proposes the use of a computer model based on machine learning to perform data regression and pattern classification processes in a real database of elderly individuals. The proposal takes into account data on the gender, age, level of education of the individuals and the scores resulting from cognitive tests (Mental State Mini-Exam, Verbal and Semantic Fluency Test, Clinical Dementia Rating - And Dementia Determination Test - Ascertaining Dementia). Using nonlinear regression models, we can design classifiers to distinguish when aging is being healthy and / or pathological. The primary objective of this research is to use a regression model to analyze the data set to verify which parameters are most relevant to achieve high accuracy in the diagnosis of neurodegenerative disorders. One of the conclusions indicates that the diagnostic process based only on the results of the cognitive tests, can obtain a high rate of performance, compared to the use of all factors, including socio-cultural data. In this analysis, it is demonstrated that the use of cognitive tests produces better average values. Other analyzes were performed including genetic markers (CYP46A1 and ApoE4), without influencing the results in relation to the accuracy of the analyzes, comparing with the performance of the cognitive tests. Statistical analyzes show that the best performance in terms of sensitivity is above 97% when the settings have only cognitive tests. The approach presented can be encapsulated as a tool to support the clinical diagnostic process to identify patients with dementia or cognitive decline.

KeyWords: Regression, Machine Learning, Aging, Mild Cognitive Impairment, Dementia, Alzheimer's disease.

Recife, february 2018



# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1	Objetivos e Hipótese . . . . .	3
1.2	Estrutura do documento . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Revisão da Literatura</b>	<b>6</b>
2.1	Declínio Cognitivo Leve . . . . .	6
2.2	Demência e Doença de Alzheimer . . . . .	7
2.2.1	Demência . . . . .	7
2.2.2	Demência de Alzheimer . . . . .	8
2.3	Testes Cognitivos . . . . .	11
2.4	Marcadores Genéticos . . . . .	13
2.4.1	CYP-46A1 . . . . .	14
2.4.2	Apoliproteína E4 . . . . .	15
2.5	Diagnóstico Precoce . . . . .	16
2.6	Aprendizagem de Máquina . . . . .	19
2.6.1	Redes Neurais Artificiais . . . . .	24
2.6.2	Random Forest . . . . .	26
2.6.3	Support Vector Machines . . . . .	28
2.6.4	Stochastic Gradient Boosting . . . . .	32
2.6.5	Modelo de Regressão Linear . . . . .	33
<b>3</b>	<b>Materiais e Métodos</b>	<b>35</b>
3.1	Análise de conjuntos de dados para fatores mais significativos . . . . .	36
3.2	Configuração dos experimentos . . . . .	38
3.2.1	Fase 1 - Testes Cognitivos . . . . .	38
3.2.2	Fase 2 - Marcadores Genéticos . . . . .	42
3.3	Considerações éticas . . . . .	44
<b>4</b>	<b>Experimentos e Análises</b>	<b>46</b>
4.1	Fase 1 - Testes Cognitivos . . . . .	46
4.1.1	Análise comparativa com outras técnicas de Aprendizagem de Máquina para classificação . . . . .	58
4.2	Fase 2 - Polimorfismos Genéticos . . . . .	60

<b>5</b>	<b>Conclusões e Trabalhos Futuros</b>	<b>67</b>
5.1	Comentários conclusivos . . . . .	67
5.2	Resumo das atividades complementares desenvolvidas . . . . .	70
5.3	Trabalhos futuros . . . . .	71
<b>A</b>	<b>Artigo submetido e publicado no Periódico Computer Methods and Programs in Biomedicine</b>	<b>87</b>
<b>B</b>	<b>Comprovante de Seleção dos Editores da Revista Computers Methods and Programs in Biomedicine</b>	<b>100</b>
<b>C</b>	<b>Artigo submetido para revisao Periodico Computer Methods and Programs in Biomedicine</b>	<b>102</b>
<b>D</b>	<b>Mini Exame do Estado Mental</b>	<b>120</b>
<b>E</b>	<b>Avaliação Clínica da Demência - Clinical Dementia Rating</b>	<b>122</b>
<b>F</b>	<b>Modelo do Teste Ascertainig Dementia - AD8 (em inglês)</b>	<b>124</b>
<b>G</b>	<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE</b>	<b>126</b>
<b>H</b>	<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE (RESPONSÁVEL LEGAL)</b>	<b>129</b>

# Lista de Figuras

<b>Lista de Figuras</b>	<b>IX</b>
2.1 Ilustrações sobre dificuldades na realização de atividades da vida diária. Adaptadas da seção Estágios Clínicos do Alzheimer em [43].	9
2.2 Imagem microscópica de córtex cerebral apresentando placas senis e emaranhados neurofibrilares, adaptado de KGH, via Wikimedia Commons.	10
2.3 Hierarquia de modelos de aprendizado, adaptado de Faceli et al. (2011) [93].	20
2.4 Representação de dados aplicados em técnicas de aprendizagens.	21
2.5 Exemplo de classificação binária separando duas classes de objetos, de acordo com suas características, tais como de forma e cor	23
2.6 Exemplo de classificação usando dois tipos de objetos e três tipos de objetos, ilustrando exemplo de classificação multiclass	23
2.7 Arquitetura básica de uma rede neural artificial com perceptrons em multicamadas (MLP) e retropropagação de erros, adaptado de Lins et al. (2017) [59]	26
2.8 Representação gráfica de funções de ativação.	26
2.9 Arquitetura geral da técnica Random Forest, adaptado de Nguyen et al. (2013) [100]	28
2.10 Exemplo de conjunto de dados em um espaço não separável linearmente	30
2.11 Esquematização de um hiperplano ótimo (H0) resultante de uma classificação realizada através de SVM. Adaptado de Maroco et al. (2011) [103]	30
2.12 Exemplo básico de um modelo de regressor linear demonstrando a separação de objetos de acordo com suas características, adaptado de Faceli et al. (2011) [93].	34
3.1 Diagrama apresentando o fatiamento da base de dados usando <i>k-fold cross-validation</i> sendo $k=4$ .	40
4.1 Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando dois parâmetros.	48

4.2	Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando três parâmetros. . . . .	50
4.3	Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando quatro parâmetros. . . . .	52
4.4	Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando cinco parâmetros. . . . .	54
4.5	Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando seis parâmetros. . . . .	55
4.6	Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando todos os sete parâmetros. . . . .	56
4.7	Análise de convergência das melhores configurações de parâmetros. . . . .	57
4.8	Análise de Sensibilidade na ROC para as melhores configurações. . . . .	58
4.9	Análise da importância de cada parâmetro no processo de diagnóstico com a classificação baseado no método de aprendizagem <i>Learning Vector Quantization</i> . . . . .	63
4.10	Análise da seleção de características usando a abordagem recursiva (RFE) no algoritmo RF. . . . .	64

# Lista de Tabelas

<b>Lista de Tabelas</b>	<b>XI</b>
2.1 Funções kernel mais comuns - Adaptado de Faceli et al. (2011) [93]	31
3.1 Lista de parâmetros com identificadores. . . . .	37
3.2 Análise da distribuição dos dados demográficos por classe. . . . .	37
3.3 Análise da distribuição dos dados demográficos por classe. . . . .	38
3.4 Análise de desagregação de dados de acordo com os parâmetros e a classe de diagnóstico. . . . .	39
3.5 Statistical analysis with Mean, Standard Deviation for Cognitive Tests scores. . . . .	40
3.6 Balanceamento da base de dados para análise de representatividade de acordo com as subclasses. . . . .	41
3.7 Lista de parâmetros com seus identificadores, acrescidos dos polimorfismos genéticos. . . . .	42
3.8 Conversão de valor literal para numérico dos alelos nos polimorfismos genéticos CYP46A1 and APOE. . . . .	42
3.9 Análise de desagregação de dados de acordo com os parâmetros dos polimorfismos genéticos e a classe de diagnóstico. . . . .	43
3.10 Arranjos dos subconjuntos dos parâmetros. . . . .	43
3.11 Análise da distribuição de conjuntos de dados, de acordo com os parâmetros genéticos CYP46A1 e APOE4 com suas respectivas expressões gênicas. . . . .	44
4.1 Análise de Acurácia para configurações com dois parâmetros. . . . .	47
4.2 Análise de Acurácia para configurações com três parâmetros. . . . .	48
4.3 Análise de Acurácia para configurações com quatro parâmetros. . . . .	50
4.4 Análise de Acurácia para configurações com cinco, seis e sete parâmetros. . . . .	52
4.5 Análise da Variância usando teste ANOVA com as melhores configurações de parâmetros considerando p-value <5% . . . . .	54
4.6 Wilcoxon analysis with best configurations parameters with p-value <5% . . . . .	55
4.7 Análise das melhores configurações de parâmetros com o teste de Shapiro-Wilk . . . . .	56

4.8	Análise da curva ROC para cada conjunto de melhores parâmetros de configuração. . . . .	56
4.9	Análise de precisão por estatística descritiva (média, desvio padrão e mediana) das melhores configurações de resultados em comparação com o desempenho de todos os parâmetros. . . . .	59
4.10	Análise de precisão em termos de média, desvio padrão e mediana nas melhores configurações de resultados em comparação com o desempenho de todos os parâmetros. . . . .	59
4.11	Análise de precisão por subclasses Controle, DCL e Demência, com quatro e sete parâmetros nos modelos RNA e Random Forest. . . .	60
4.12	Análise de precisão para diferentes configurações de parâmetros usando técnicas RNA e RF. . . . .	61
4.13	Análise de desagregação de dados de acordo com as configurações dos parâmetros e classes de diagnóstico com diferentes técnicas. . .	62
4.14	Análise de precisão entre melhores testes cognitivos e polimorfismos usando técnicas de RNA e Random Forest. . . . .	63
4.15	Análise de Wilcoxon com os melhores parâmetros de configurações com <i>p-value</i> <5% . . . . .	65
4.16	Análise ANOVA para identificar o grau de variabilidade entre as amostras de testes cognitivos e demográficos com os marcadores genéticos considerando <i>p-value</i> <5% . . . . .	66

# Lista de Algoritmos

<b>Lista de Algoritmos</b>	<b>XII</b>
1 Pseudocódigo de RNA com retropropagação de erro . . . . .	25
2 Pseudocódigo de Random Forest . . . . .	27
3 Pseudocódigo da Função de Seleção de Fatores . . . . .	27
4 Pseudocódigo de Support Vector Machines adaptado de Faceli et al. (2011) [93] . . . . .	31

# Capítulo 1

## Introdução

“Lembrar é fácil para quem tem memória.  
Esquecer é difícil para quem tem coração.”

—William Shakespeare

O aumento da expectativa de vida provocou alterações nos perfis demográficos e epidemiológicos da população, o que resultou no crescimento do número de idosos [1, 2]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) relatou que um indivíduo é considerado velho quando cronologicamente são envelhecidos 65 anos ou mais [3]. A OMS ainda afirma em relatório sobre envelhecimento mundial, que uma criança nascida no Brasil ou em Mianmar em 2015 pode esperar viver 20 anos mais que uma criança nascida há 50 anos [4]. Tendo como base a idade de 65 anos, a ser considerada como a idade primeira marca, uma vez que parece ser a idade em que a incidência de problemas de idade específica começa a aparecer. Alguns exemplos destes problemas são diminuição da acuidade visual, audição e cheiro; Manutenção de problemas de equilíbrio postural; incontinência; Incidência diminui; Osteoporose, dificuldade de andar, demência, depressão e isolamento [5]. é importante se ter um envelhecimento ativo que envolva atividades físicas, sociais e intelectuais, também conhecidas como atividades avançadas de vida diária (AAVDs). As AAVDs se enquadram no complexo conjunto de competências comportamentais associadas à funcionalidade, à motivação e a experiências anteriores [6]. Ainda em Sposito et al. (2016) [6], a manutenção do desempenho cognitivo e a diminuição da incidência de demência também têm sido associadas com o engajamento em atividades intelectuais.

O sistema biológico mais comprometido pelo envelhecimento, na perspectiva de uma doença neurodegenerativa, é o sistema nervoso central (SNC), que é responsável pelas sensações, movimentos, funções mentais (relações de vida) e



as funções biológicas internas (vida vegetativa) [7]. Com respeito ao processo de envelhecimento, o sistema nervoso sofre uma redução no número de neurônios, diminuindo a velocidade de condução nervosa na intensidade das reflexões e um aumento de restrições relacionadas às respostas motoras, reações de poder e capacidade de coordenação. Assim, é bastante comum observar um declínio gradual das funções cognitivas, como o comprometimento da aprendizagem, o esquecimento de coisas sem importância e algumas mudanças sutis que ocorrem com frequência nos idosos de até 70 anos [1] [7] [8].

Durante os últimos anos, vários trabalhos foram apresentados com o objetivo de classificar indivíduos com comprometimento cognitivo leve ou demência (doença de Alzheimer). A maioria destes trabalhos utilizou modelos de regressão linear para este propósito [9] [10]. Em outros trabalhos científicos foram apresentados recursos e mecanismos a serem aplicados nos processos diagnósticos para doenças neurodegenerativas. Albert et al. (2011) [11] descreve 2 (dois) conjuntos de critérios para a fase sintomática pré-demência de acordo com ensaios clínicos e também biomarcadores com base em imagens e medidas de líquido cefalorraquidiano. Dubois et al. (2010) [12] propõe um léxico comum como um ponto de referência para as comunidades clínicas e de pesquisa e considera a DA apenas como uma entidade clínica e sintomática que engloba as fases de pré-demência e demência. A falta de eficácia clínica dos ensaios que utilizam anticorpos monoclonais direcionados para o amilóide, numa fase leve ou moderada da demência, é um incentivo adicional para deslocar a atenção para o estágio pré-clínico da doença [13]. Sperling et al. (2011) [14] propõem um quadro conceitual e critérios de investigação operacional, baseados em dados científicos, evidências até o momento, para testar e refinar os modelos de diagnóstico com estudos de pesquisa clínica longitudinal e também fornecer uma rubrica comum para avançar o estudo da Demência de Alzheimer pré-clínica. Também em Dubois et al. (2011) [15] é mostrado um estudo sobre o *National Institute of Communicative Disease and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders* (NINCDS-ADRDA) e os critérios de classificação de doenças mentais e neurodegenerativas definidos pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) para DA e propõe uma estrutura para capturar os primeiros estágios, antes de desenvolver a demência, bem como o espectro completo da doença.

A estimativa do diagnóstico de doenças médicas é um problema difícil, principalmente devido à interação não-linear dos fatores utilizados para o

diagnóstico [16]. Portanto, a necessidade de métodos flexíveis para superar a necessidade de especificar uma relação pré-definida não-linear antes da modelagem levou alguns pesquisadores a utilizarem técnicas de aprendizagem de máquina (Machine Learning —ML) [17], para encontrar automaticamente essas relações. Nos diagnósticos de Declínio Cognitivo Leve (DCL) e demência, uma ferramenta diagnóstica / prognóstica confiável baseada em testes cognitivos pode ser extremamente útil para rastrear a população idosa [18] [19] principalmente quando se considera ser aplicada em uma população sem recursos caros para o diagnóstico de doenças neurodegenerativas. Testes cognitivos são usados para medir a ausência de comprometimento cognitivo quando ajustados para idade e fatores educacionais [20].

Alguns estudos vem sendo desenvolvidos, com o intuito de envolver a população do Estado de Pernambuco, analisando a associação entre fatores socioculturais, testes cognitivos [21] [22], simultaneamente, para o diagnóstico de DCL e a DA. Este trabalho de pesquisa aqui apresentado, visa complementar essa linha de pesquisa, analisando esses fatores e também polimorfismos genéticos (ApoE4 e CYP46A1) em nossa população, usando uma abordagem computacional, uma vez que o estudo genético, além de sua importância na determinação de polimorfismos que possam ser utilizadas como adjuvantes ao diagnóstico clínico, principalmente com relação ao difícil acesso da maioria da população aos recursos mais modernos de diagnóstico como neuroimagem [23] para previsão do risco e progressão da doença, também é essencial para a pesquisa da fisiopatologia da DA, que ainda permanece obscura.

Este é um estudo original que propõe um modelo computacional para suporte a decisão, com abordagem baseada em aprendizado de máquina, para analisar e classificar um conjunto de dados do mundo real com fatores sociais e culturais e pontuações de testes cognitivos, de forma a apoiar o processo de diagnóstico de demência e DCL.

## 1.1 Objetivos e Hipótese

Este trabalho tem como principal objetivo, apresentar uma análise baseada em técnicas de Inteligência Computacional para suporte a decisão no processo de diagnóstico de Declínio Cognitivo e Demência de Alzheimer em uma população idosa de baixa renda. Os objetivos específicos dessa pesquisa são:

- implementar métodos de classificação baseados em técnicas de Inteligência

Computacional, para analisar dados de idosos referentes a fatores cognitivos (*Ascertaining Dementia* - AD8, Mini Exame do Estado Mental ? MEEM, Teste de Fluência Verbal Semântica ? TFVS e *Clinical Dementia Rating* ? CDR), frequências genóticas de polimorfismos genéticos (APOE4, CYP46A1), além dos dados socioculturais e ocupacionais (sexo, idade, profissão e escolaridade), inferindo o grau de Déficit Cognitivo e possivelmente de demência;

- realizar análise das características mais relevantes ao processo de diagnóstico, considerando inicialmente os testes cognitivos e dados socioculturais e ocupacionais;
- analisar o impacto dos polimorfismos genéticos associados a outros fatores, em comparação com a influência dos testes cognitivos, para o resultado do diagnóstico de DCL e DA;
- comparar o desempenho das técnicas de Aprendizagem de Máquina aplicadas aos cenários de estudos, conforme os conjuntos de fatores analisados, a fim de indicar quais técnicas possuem melhor desempenho no processo de classificação dos indivíduos;
- realizar testes estatísticos nos resultados encontrados, a fim de verificar se há significância nesses dados calculados, em relação aos dados informados para a análise dos métodos computacionais utilizados.

A principal hipótese deste trabalho é que mesmo com a alta complexidade que envolve o diagnóstico de doenças neurodegenerativas como a Demência de Alzheimer, a utilização de técnicas de aprendizagem de máquina podem obter um alto desempenho no processo classificatório dos dados relacionados a padrões que são associados a indivíduos com tal patologia. Uma hipótese complementar deste trabalho está relacionada a análise dos fatores de diagnóstico e indicação através das técnicas de aprendizagem de máquina reduzindo a necessidade de uso de todos os fatores sem perder a qualidade na taxa de acertos no processo classificatório dos indivíduos analisados com as patologias observadas.

## 1.2 Estrutura do documento

Este trabalho de pesquisa está organizado da seguinte forma:

- Capítulo 2: apresenta a fundamentação teórica sobre Declínio Cognitivo Leve, Demência e Doença de Alzheimer, Aprendizagem de Máquina e sobre o processo de diagnóstico precoce, utilizados neste trabalho;
- Capítulo 3: descreve a base de dados utilizada e os arranjos experimentais, bem como as configurações e técnicas de classificação e regressão não-linear aplicadas nos experimentos;
- Capítulo 4: apresenta os resultados obtidos a partir dos experimentos e comentários sobre os resultados;
- Capítulo 5: apresenta as conclusões e contribuições deste trabalho e possíveis pontos de investigação e melhoria para trabalhos futuros.

# Capítulo 2

## Revisão da Literatura

“O segredo de uma boa velhice não é outra coisa  
além de um pacto honrado com a solidão.”

— Gabriel García Márquez

### 2.1 Declínio Cognitivo Leve

A deficiência cognitiva leve (DCL, também conhecida como demência incipiente ou deficiência de memória isolada) é um diagnóstico dado a indivíduos que têm deficiências cognitivas além do esperado para sua idade e nível educacional, mas que não interferem significativamente com suas atividades diárias. DCL pode ser considerado como o limite ou fase transitória entre o comportamento normal do sistema cognitivo e demência [24] [25]. Segundo Korolev et al. (2016) [26] indivíduos com DCL têm um risco substancialmente aumentado de desenvolver demência devido à doença de Alzheimer. O conceito de DCL descreve prejuízos cognitivos precoces antes da manifestação da perda de cognição funcional suficiente para justificar o diagnóstico de demência [27].

Flicker et al. (1991) [28] caracteriza o DCL como um equivalente ao Escore Global de Deterioração (GDS) de Reisberg [29] [30] de valor igual 3, o que indica o uso exclusivo de critérios clínicos para o diagnóstico de ICM. Flicker et al. (1991) [28] também descobriram que a abordagem diagnóstica combina uma entrevista estruturada e o conjunto de testes neuropsicológicos apropriados para discriminar indivíduos com DCL e aqueles com prognóstico benigno. O declínio cognitivo sem demência em idosos pode ser observado a partir de processos fisiológicos [31] [32], e a Academia Americana de Neurologia recomenda para a identificação precoce de DCL, com o objetivo de diagnosticar demência em sua forma precoce [33].

No DCL, as funções mais afetadas do sistema cognitivo são aprender e memorizar novas informações (embora os problemas de linguagem possam ser verificados), a diminuição das habilidades visual-espaciais e a mitigação do raciocínio. Muitas vezes é comum que esses pacientes apresentem sutis dificuldades nas atividades da vida diária [6] [34] [35]. Neste contexto, é importante definir quais fatores estão associados ao declínio cognitivo. Além disso, como avaliar essas condições nos indivíduos e como intervir, estas são questões que podem beneficiar os idosos e suas famílias [36]. O DCL pode ser entendido como um estágio de transição entre as mudanças cognitivas do envelhecimento real (não-patológico) e os estágios iniciais da demência [9] [33] [37]. O DCL pode fornecer taxas de conversão de demência de Alzheimer, também chamado de doença de Alzheimer (AD) de cerca de 10 a 15% ao ano e fatores genéticos foram observados para ser associado a uma maior predisposição [5] [38].

## 2.2 Demência e Doença de Alzheimer

### 2.2.1 Demência

Demência e a demência de Alzheimer não são a mesma coisa. Demência é um termo geral usado para descrever os sintomas que afetam a memória, o desempenho das atividades diárias e habilidades de comunicação. Os tipos mais comuns de demência são a doença de Alzheimer, demência vascular, demência frontotemporal e demência dos corpos de Lewy [25]. A Demência de Alzheimer (DA) é a que possui maior número de indivíduos com casos associados a este tipo de demência. A DA piora com o tempo e afeta a memória, a linguagem e o pensamento [39].

A Demência (do latim de: "falta, diminuição"+ mens, genitivo mentis: "mente") é uma síndrome clínica de deterioração progressiva generalizada das capacidades cognitivas e do funcionamento normal diário. Estas deficiências cognitivas e comportamentais representam desafios consideráveis para indivíduos com demência, juntamente com seus familiares e cuidadores [40].

Demência é um grupo de sinais e sintomas que formam um conjunto que pode ser causada por algumas doenças subjacentes relacionadas com a perda neuronal e danos da estrutura do cérebro. O padrão central da demência é o comprometimento da memória. Além disso, a demência inclui pelo menos um dos seguintes déficits cognitivos, também conhecidos como **As** da demência:

- Afasia (deficiência de linguagem secundária à ruptura da função cerebral);

- Apraxia (incapacidade de realizar atividades motoras complexas apesar da capacidade motora intacta);
- Agnosia (incapacidade de reconhecer ou identificar objetos apesar das funções sensoriais de contato);
- Anosognosia (falta de consciência ou negação da existência de sintomas de uma doença);
- Amnésia (perda de memória, inicialmente memória de curto prazo e evoluindo para memória de longo prazo);
- Apatia (perda de interesse ou habilidade de iniciar atividades); e
- Alterações nas Percepções (erro na interpretação das informações percebidas pelos sentidos).

Todos esses sintomas relacionam-se com a perturbação na execução de funções, tais como planejamento, organização, sequenciamento e abstração.

Cada uma dessas deficiências cognitivas também gera comprometimento significativo no funcionamento social e na capacidade funcional, representando um declínio significativo em relação a um nível de funcionamento previamente superior [41] [42]. A Figura 2.1 apresenta duas situações cotidianas, sequenciamento para organização pessoal e reconhecimento de atividades de higiene pessoal, as quais são impactadas pelas dificuldades apresentadas pelos indivíduos com os sintomas de demência.

Os achados neuropatológicos mostram que idosos com DCL, especialmente na forma de amnésico, têm placas senis e emaranhados neurofibrilares, conforme apresentada na Figura 2.2. O padrão neuropatológico é muito semelhante ao observado na doença de Alzheimer, mas em estágio insuficiente para predizer o diagnóstico de DA. Portanto, DCL é considerado por muitos como uma entidade de transição ou fase de pré-demência na DA [5].

### **2.2.2 Demência de Alzheimer**

A Demência de Alzheimer (DA), também conhecida como Doença de Alzheimer ou Mal de Alzheimer, foi caracterizada em 1907 pelo neuropatologista alemão *Alois Alzheimer*, que relatou o caso de uma paciente de 51 anos que apresentava declínio da memória, acompanhado de vários déficits cognitivos (apraxia, afasia e

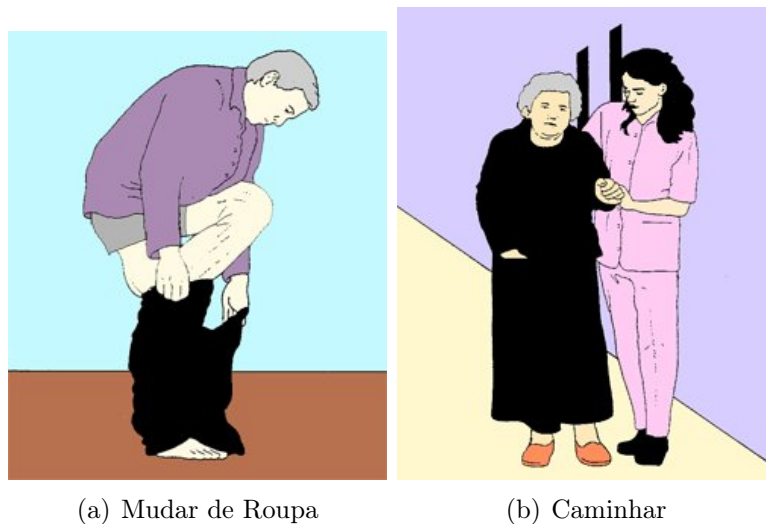


Figura 2.1: Ilustrações sobre dificuldades na realização de atividades da vida diária. Adaptadas da seção Estágios Clínicos do Alzheimer em [43]

agnosia) e distúrbios de comportamento [44]. Após o óbito da paciente, durante a autópsia foram reveladas extensas lesões cerebrais, com perda neuronal, placas senis e emaranhados neuronais, chamados de fusos neurofibrilares. No ano de 1910, Kraepelin, propôs o nome **Doença de Alzheimer** em homenagem a seu descobridor. A DA é considerada uma doença neurodegenerativa de característica multifatorial complexa, classificada como a principal causa de demência entre os idosos. A prevalência desta patologia vem aumentando cada vez mais, e com esse crescente número de casos, pode ser entendida como uma síndrome, por caracterizar prejuízo na memória, associada ao declínio de pelo menos alguma função cognitiva (linguagem, gnosia, praxias ou funções executivas), trazendo fortes repercussões nas atividades do cotidiano do indivíduo.

De acordo com a idade do indivíduo analisado, a DA pode ser dividida como sendo de início precoce com manifestação ao redor de 40 anos e rápido curso clínico, e DA de início tardio (*Late Onset Alzheimer's Disease - LOAD*), onde os sintomas clínicos podem ser observados após os 60 anos, tendo duração que pode ultrapassar os dez anos. Em geral, a LOAD é considerada um subtipo mais comum de demência relacionada com a idade, enquanto que a de início precoce mostra relação com herança familiar. Atualmente, a prevalência de casos LOAD está estimada em 24 milhões e com previsão para quadruplicar até 2050 [45] e representa cada vez mais um problema de saúde pública.

Segundo o NINCDS-ADRDA, o diagnóstico clínico da DA provável baseia-se



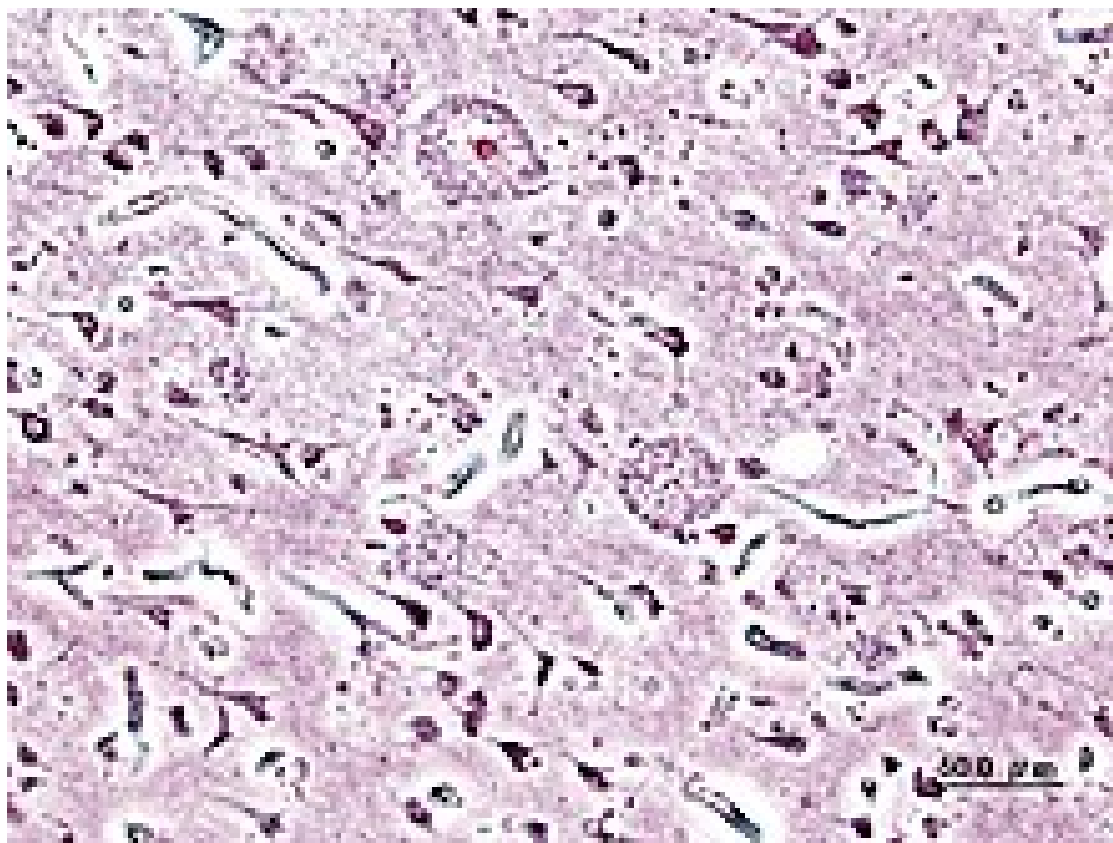


Figura 2.2: Imagem microscópica de córtex cerebral apresentando placas senis e emaranhados neurofibrilares, adaptado de KGH, via Wikimedia Commons.

na observação de quadro clínico compatível e na exclusão de outras causas de demência, através de exames laboratoriais e de neuroimagem estrutural. A tomografia computadorizada e, particularmente, a ressonância magnética, revelam atrofia da formação hipocampal e do córtex cerebral de distribuição difusa ou de predomínio em regiões posteriores. No cérebro de indivíduos com DA observa-se atrofia cortical difusa, presença de grande número de placas senis e novelos neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal. Verifica-se um acúmulo de  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ), fragmento protéico originado a partir da proteólise da proteína precursora da  $\beta$ -amilóide (APP), nas placas senis e da microtubulina tau nos novelos neurofibrilares [46].

Djelti et al. (2015) [47], descreve evidências de uma forte associação entre anormalidades na homeostase do colesterol cerebral (especialmente altas concentrações nos neurônios) e várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA. Ainda neste trabalho, é descrito o processo de interferência do RNA para regular de forma negativa a atividade do colesterol 24-hidroxilase em neurônios do

hipocampo de ratos. O colesterol 24-hidroxiase desempenha um papel importante na regulação da homeostase do colesterol no cérebro adulto. No entanto, o colesterol não pode ser exportado diretamente do cérebro. Acredita-se que a concentração do colesterol, acumulam a  $A\beta$  que tornam-se placas senis, que estejam associadas ao grau de demência nos pacientes. Transtornos da transmissão da acetilcolina e acetiltransferases ocorrem frequentemente nos indivíduos afetados. A visão atual da fisiopatologia da DA enfatiza os efeitos deletérios da  $A\beta$  em sinapses, levando a disfunção sináptica e perda de memória progressiva em pacientes com DA. De acordo com Scheltens et al. (2016) [48], os últimos 30 anos de pesquisa sobre a doença de Alzheimer produziram evidências substanciais de que a acumulação de proteínas  $A\beta$  e *tau* anormalmente dobradas em placas amilóides e emaranhados neuronais está causalmente relacionada a processos neurodegenerativos nos cérebros dos pacientes.

Pelo fato de ter um longo curso no seu processo clínico, a DA vem sendo observada como problema de alto grau na saúde pública que demanda um alto grau de investimento. Wimo et al. (2017) [49] apresenta um estudo sobre os custos mundiais da demência, os quais foram estimados em 818 bilhões de dólares em 2015, um aumento de 35% desde 2010; 86% dos custos ocorrem em países de alta renda. Os custos da assistência informal e os custos diretos da assistência social ainda contribuem com proporções semelhantes dos custos totais, enquanto os custos no setor médico são muito menores. O limite de US\$ 1 trilhão será ultrapassado em 2018, com uma estimativa de mais de 35 milhões de casos em todo o mundo. Desse número, aproximadamente 13% são de indivíduos com idade acima dos 65 anos e 45% acima dos 85 anos poderão ter diagnóstico em DA. Aqui no Brasil, alguns estudos que indicam a prevalência da DA, ainda são bastante escassos e isolados. Análises estatísticas corroboram com os dados mundiais, com alguns estudos indicando que a DA foi observada em diferentes populações, com indivíduos com idade igual ou acima de 65 anos, representando percentuais que atingem cerca de 10% da população analisada, em média.

## 2.3 Testes Cognitivos

A identificação de idosos com alto risco de doença de Alzheimer é importante tanto para o paciente quanto para os cuidadores, pois pode permitir a intervenção terapêutica nos estágios mais iniciais da doença, o que por sua vez pode atrasar ou mesmo impedir o início do processo de doença. No pior caso, permite

o planejamento do atendimento ao paciente. Essa identificação é atualmente dificultada pelo uso de critérios diagnósticos inadequados e inconsistentes para o comprometimento cognitivo leve [50]. A avaliação cognitiva é complementada por testes utilizados para a investigação de diferentes componentes do funcionamento cognitivo, como Teste de Fluência Verbal e Semântica (TFVS), Taxa de Demência Clínica (*Clinical Dementia Rating* - CDR) e Teste de Determinação da Demência (*Ascertaining Dementia* - AD8) [51] [52].

Entre os testes cognitivos frequentemente utilizados para o rastreamento clínico da demência em idosos é o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). O MEEM foi introduzido por Folstein et al. (1975) [53] e é um questionário de 30 itens usado para avaliar a gravidade do comprometimento cognitivo e identificar mudanças nas habilidades cognitivas (Apêndice D). Após o final do teste, o indivíduo pode atingir uma pontuação de acordo com o nível de educação e habilidades anteriores. MEEM é o teste cognitivo mais utilizado no mundo [54], considerado como o padrão ouro de teste para o DCL e tem sido frequentemente utilizado para a avaliação inicial de DA [1] [5] [7] [31]. Este teste fornece informações sobre 16 diferentes parâmetros cognitivos e contém perguntas agrupadas em sete categorias, planejadas para avaliar funções cognitivas específicas, tais como orientação temporal e espacial, memorização de palavras, atenção e cálculo, linguagem e capacidade visual construtiva.

O teste de fluência verbal envolve gerar o maior número possível de palavras em um tempo fixo. Há um teste de fluência fonológica com a evocação de palavras começando com uma letra particular, geralmente F, A ou S e fluência por categoria ou semântica com a geração de uma determinada classe semântica de palavras, como categoria "animal". Assim, os erros devem ser cuidadosamente analisados para fornecer informações qualitativas sobre certos tipos de distúrbios cognitivos (por exemplo, repetições, perseveração, incluindo outras letras ou categorias, paraafasias e outros) [55].

O CDR (Apêndice E) é utilizado pelos médicos de investigação para estadiamento da demência. A avaliação é baseada em um exame neurológico e uma entrevista clínica de 90 minutos com o participante e um informante colateral. São determinados níveis de incapacidade em seis categorias (memória, orientação, julgamento, assuntos comunitários, casa / *hobbies* e cuidados pessoais). CDRs iguais a 0 e 0,5 indicam um indivíduo sem demência e demência muito leve, respectivamente. Os pacientes são classificados com Demência Leve, Demência Moderada ou Demência Grave com CDR igual a 1, 2 ou 3, respectivamente [56].

A AD8 (Apêndice F) é uma ferramenta de triagem desenvolvida por Galvin et al. (2005) [57] e foi criada com base em dados coletados de um informante sobre aspectos cognitivos e atividades básicas e instrumentais da vida diária dos idosos. Quando comparado com outros testes cognitivos, o AD8 tem as vantagens de ser capaz de ser respondido pelo cuidador e não apresentar uma dependência da idade de rolamento ou de educação. Este teste provou ser altamente confiável e reprodutível com uma excelente capacidade de discriminar indivíduos saudáveis de pessoas com demência de qualquer origem e pode ser administrado ao paciente se um informante não estiver presente.

Alterações relativamente pequenas nas funções cognitivas podem ser vistas mais facilmente pelos familiares do que pelo paciente, especialmente em grupos altamente educados. Relatórios dados por informantes fornecem um guia seguro sobre o desempenho cognitivo do indivíduo. Tabert et al. (2002) [58] mostraram que os pacientes com DCL, que se converteram à DA, apresentaram uma prevalência relativamente maior de sintomas relatados pelo informante em relação aos relatados pelo paciente. Além disso, as informações colaterais fornecidas pelo informante são essenciais para avaliação de alterações neuropsiquiátricas como apatia, inquietação, irritabilidade, alucinações e delírios, pois estas são significativamente mais frequentes em pacientes com DCL em comparação com indivíduos com cognição normal.

Alguns trabalhos acadêmicos analisaram a aplicação de testes cognitivos no diagnóstico de declínio cognitivo e demência, incluindo DA. Testes cognitivos são aplicados para investigar os diferentes componentes do funcionamento cognitivo. Lins et al. (2017) [59] analisa a relevância de fatores socioculturais ou demográficos (gênero, idade e nível de escolaridade) e testes cognitivos (MEEM, CDR, AD8 e TFVS) no processo de diagnóstico de DCL e DA, de acordo com um conjunto de dados reais.

## 2.4 Marcadores Genéticos

Entre todos os fatores que podem desencadear a DA, os fatores genéticos podem fornecer um marcador biológico importante. Recentemente, um grande número de genes têm sido relacionados a um risco para a DA, mas somente algumas destas associações foram comprovadas. Além do APOE4 [60], que é atualmente o mais estabelecido e validado fator de risco genético para a LOAD, na maioria das populações, o gene CYP46A1 [61] tem emergido como um outro fator de

risco potencial para a LOAD. A subsequente identificação dos genes diretamente responsáveis pela maioria dos casos de DA, permitirão a realização de diagnósticos moleculares de predisposição genética a esta doença [62].

Ambos os fatores genéticos e ambientais estão envolvidos na patogênese de DA [63]. As principais características neuropatológicas do cérebro do portador de DA são placas amilóides extracelulares difusas e neurofibrilares - muitas vezes cercadas por neurites distróficas - e emaranhados neurofibrilares intracelulares [45]. Além disso, o depósito amilóide pode ser encontrado nas artérias, vênulas ou capilares do córtex cerebral. Este depósito amilóide bloqueia as sinapses que alteram a fisiologia até a morte neuronal [64]. Diversos estudos apresentaram associação entre polimorfismos genéticos e o fator de risco para doenças neurológicas como pré-demência (comprometimento cognitivo leve - DCL) e demência). Apostolova et al. (2006) [65] indica que a atrofia do hipocampo é o biomarcador de imagem estrutural de DA mais estabelecido. A atrofia do hipocampo é observada no envelhecimento normal, no entanto, nos estágios latentes de DA, a atrofia do hipocampo se torna bastante acelerada. Mais recentemente Apostolova et al. (2014) [65] apresenta o genótipo ApoE4 (Apolipoproteína E) envolvido na eliminação do colesterol cerebral afetará a precisão diagnóstica e a discriminabilidade da seleção de biomarcadores nos estágios de DCL e demência. Saeidi et al. (2017) [66] analisa a distribuição polimórfica da paraoxonase 1 (PON1) em pacientes com DA, que mostra associações diferenciadas, dependendo de outros fatores serem mais conclusivos. A colesterol 24-hidroxilase (CYP46) é outro gene associado ao metabolismo do colesterol cerebral e Garcia et al. (2009) [63] apresenta uma revisão que resume os resultados das pesquisas sobre a relação entre CYP46 e DA.

### 2.4.1 CYP-46A1

A DA, como já apresentada anteriormente, é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela presença de emaranhados neurofibrilares intracelulares que consistem em filamentos torcidos hiperfosforilados da proteína tau associada a microtúbulos e placas senis extracelular que compreendem péptido  $\beta$ -amilóide. Existem pesquisas que apontam a contribuição do colesterol presente no cérebro com a patogênese da DA [67] [68] [69].

A homeostase do colesterol no cérebro ocorre pelo excesso de colesterol no 24S-hidroxicolesterol, o qual é catalizado no colesterol-24-hidroxilase (codificada

pelo gene CYP46A1 - Citocromo P450, família 46, subfamília A, polipeptídeo 1), que é uma enzima altamente conservada e que pode ser exportado através da barreira hematoencefálica, sendo metabolizada em ácidos biliares no fígado [47] [61]. Mousavidehmordi et al. (2016) [61] apresenta um estudo com um grupo populacional do Irã, utilizando uma análise baseada em critérios definidos pela DSM-IV, usando escore de teste cognitivo, dados de imagens, tomografia, e determinação genotípica do CYP46A1.

De acordo com Papassotiropoulos et al.(2003) [70], as frequências do alelo T e do genótipo TT são significativamente mais elevadas nos pacientes com DA, nas populações estudadas, quando foram comparadas a indivíduos sem DA, o que pode demonstrar que o genótipo TT possui associação com o risco de LOAD nessas populações, bem como ainda os heterozigotos (CT) ou homozigotos (CC) apresentavam um risco diminuído para DA. Uma análise complementar demonstrou um sinergismo genético entre o CYP46 T com o APOE E4, no desenvolvimento da DA. Estudos realizados por outros autores [67] [71] buscaram a relação entre o CYP46 com alelos C (TC, CT e CC) em pacientes com DA, inclusive indicando a sinergia entre o APOE E4 com o CYP46 C, em casos com declínio cognitivo e desenvolvimento da DA. Outros estudos com populações europeias não identificaram nenhuma associação entre o polimorfismo CYP46A1 e a LOAD [72], o que levanta a discussão sobre qual alelo estaria associado com o risco de desenvolver DA.

#### **2.4.2 Apoliproteína E4**

O gene APOE humano possui quatro éxons em sua constituição, que estão distribuídos em 6740 nucleotídeos, sendo transcrito num RNAm com 1.156 pb e é responsável pelo processo de tradução de três isoforma da proteína. Está localizado no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2) e tem em sua codificação uma proteína de 299 aminoácidos (apoliproteína E - ApoE) (inserir figura). Existem pelo menos três versões ligeiramente diferentes (alelos) do gene APOE. Os principais alelos são chamados *e2*, *e3* e *e4*. O alelo mais comum é *e3*, que é encontrado em mais de metade da população em geral. O alelo *e4* tem sido reconhecido como fator de risco genético para desenvolvimento esporádico de DA [73]. O gene da APOE é expresso muito fortemente no fígado e no cérebro e cerca de 75% do plasma da proteína APOE é derivada da síntese hepática [74].

Ainda no trabalho de Riedel et al. (2016) [74], foi demonstrado que APOE-*e4*

aumenta a deposição de  $A\beta$  e a formação de oligómeros  $A\beta$ . Adicionalmente, estudos relacionam análise de imagens dos depósitos de  $A\beta$  através da aplicação do agente PiB (*Pittsburgh compound-B*, carbono 11) [75] em tomografia com emissão de pósitrons (PET). Esta técnica têm sido utilizada com certa frequência para avaliar imagens de amilóide e vêm demonstrando associação da presença do alelo  $e4$  aumenta a carga amilóide cerebral de uma maneira dependente da dose em indivíduos cognitivamente normais e indivíduos nos estados prodrômicos da DA [76]. Além disso, o  $e4$  está associado a uma maior interrupção da membrana e à fuga lisossomal na presença de  $A\beta$  em comparação com  $e3$ . Buck (2016) [77] apresenta um estudo onde indica a conexão entre ApoE- $e4$  e DA via uma proteína anti-envelhecimento Sirtuin1 (SIRT1).

Em Albert et al. (2011) [11] dois conjuntos de critérios para avaliação de pré-demência de acordo com ensaios clínicos e biomarcadores de imagens e medições de líquido cefalorraquidiano. Entre todos os desencadeantes de DA, fatores genéticos podem fornecer um importante marcador biológico. Além do APOE4, que atualmente é o fator de risco genético mais estabelecido e validado para a DA de início tardio (LOAD) na maioria das populações, o gene CYP46 emergiu como outro fator de risco potencial para LOAD.

## 2.5 Diagnóstico Precoce

Um grande desafio no contexto clínico é diagnosticar demência nos estágios iniciais. O número variável de sintomas associados à demência torna o reconhecimento desta síndrome bastante problemático, especialmente no contexto da atenção primária. Durante as primeiras consultas, os médicos devem estar cientes de que muitos pacientes não cooperam e tentam esconder os sintomas. Nos estágios iniciais da demência, acomodação ou negação das mudanças na cognição, funcionamento, humor ou comportamento são estratégias de enfrentamento comuns [78]. Com o aumento da rejeição pelo indivíduo, o médico às vezes se torna a ponte com os membros da família que estão em um processo de relacionamento exaustivo. Existe uma fase *pré-clínica* ou *pré-sintomática*, durante a qual as alterações patológicas associadas à doença começam a aparecer sem características clínicas concomitantes, tais como: placas amilóides e emaranhados neurofibrilares. Este período está estimado ocorrer entre 10 a 15 anos, antes do diagnóstico e início do tratamento da doença.

É importante que as associações médicas possam conduzir campanhas de

esclarecimento, tanto para os médicos, quanto para a sociedade em geral, por isso eles estão em alerta sobre os problemas relacionados com a cognição em idosos. Elas podem ser ligadas a distúrbios encontrados nos estágios iniciais da demência [79]. Algumas dificuldades dos clínicos para indicar indivíduos idosos com demência, nos estágios iniciais, estão relacionadas à falta de recursos materiais para o diagnóstico, à necessidade de mais acompanhamento e à necessidade de agregação de diferentes serviços que muitas vezes não são realizados. Ainda mais, há uma prova mais segura de que os fármacos disponíveis podem prevenir uma eventual progressão da doença. Há indícios de que pode levar a uma estabilização da doença, atraso no comprometimento cognitivo e funcional, para proporcionar uma melhor qualidade de vida para o paciente e sua família [80].

Outro ponto a observar relaciona-se aos médicos que devem aconselhar os pacientes e suas famílias sobre os resultados que podem surgir durante o tratamento com esses agentes, com efeitos adversos de leve a moderado (náuseas, vômitos, diarreia ou outros). Supõe-se que os danos causados por mecanismos fisiopatológicos associados à demência, tipo Alzheimer, por exemplo, são irreversíveis. Em seguida, a importância do diagnóstico precoce pode oferecer melhores perspectivas para os pacientes e suas famílias [81]. Evidências recentes sugerem que iniciar o tratamento o mais cedo possível pode proporcionar benefícios, incluindo econômicos para o doente e cuidador, e para a sociedade também [81].

Assim, a definição de diagnóstico precoce e início rápido do processo de tratamento adequado pode otimizar o prognóstico para pacientes com demência. A demência ainda é subdiagnosticada, apesar de ser uma intervenção precoce ativa; Galvin & Sadowky (2012) [81] apresenta também uma estimativa sobre mais de 50% dos pacientes de cuidados primários com idade superior a 65 anos não terem esta patologia diagnosticada por seus cuidadores e acompanhantes médicos. A deficiência cognitiva e a demência estão presentes em cerca de 20% da população idosa e são consistentemente classificadas entre as 3 principais preocupações de saúde dos adultos mais velhos. No entanto, menos de 25% dos casos de doença de Alzheimer no Canadá são diagnosticados e tratados, o que implica uma falta de aplicação de abordagens diagnósticas conhecidas [82]. Conhecendo os desafios e os benefícios de um diagnóstico oportuno e preciso das doenças neurodegenerativas, os médicos e os pacientes gostariam de ter ferramentas para diagnosticar a demência logo que possível [81].

A Associação Americana de Alzheimer (*American Alzheimer's Association* -



ADA) lista 10 primeiros sinais e sintomas que portadores de Alzheimer podem apresentar [83]: perda de memória que interfere na vida diária; desafios no planejamento ou na solução de problemas; dificuldade em realizar tarefas familiares em casa, no trabalho ou em lazer; confusão com o tempo ou o lugar; problemas na compreensão de imagens visuais e relações espaciais; novos problemas com palavras em falar ou escrever; desarrumar coisas e perder a capacidade de refazer etapas; diminuição ou fraco julgamento; desistência do trabalho ou das atividades sociais; mudanças no humor e na personalidade.

A detecção precoce de DA tornou-se um dos principais focos de pesquisa em medicina, particularmente quando a doença é incipiente ou mesmo prodrômica, porque os tratamentos são mais eficazes nestes estágios [84]. Os critérios diagnósticos do NINCDS-ADRDA, elaborados por McKhann et al. (1984), permitia a classificação da demência de Alzheimer em três níveis diferentes:

1. DA definitiva - requer a presença de DA provável ou possível com confirmação neuropatológica;
2. DA provável - é o diagnóstico de escolha quando a síndrome demencial tem instalação lenta e progressiva e outros fatores etiológicos foram excluídos;
3. DA possível - é a alternativa disponível para classificação da doença quando o quadro clínico é atípico ou existe doença física concomitante que pode causar demência.

Simpson (2015) [85] explica diversas mudanças nos critérios diagnósticos para demência e outras desordens cognitivas na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V). O DSM-V propõe revisões aos critérios para os distúrbios referidos ao Delirium, Demência, Amnésia e Outros Distúrbios Cognitivos.

Entre os recursos diagnósticos frequentemente utilizados para reforçar o diagnóstico de DA estão os exames de neuroimagem estrutural e os de neuroimagem funcional. Os exames de neuroimagem estrutural têm como objetivo analisar aspectos volumétricos de estruturas como amígdala, hipocampo, giro para-hipocampal e lobo temporal, pois estudos têm apontado estas regiões como principais indicadores de alterações, enquanto que os de neuroimagem funcional baseia-se na avaliação do metabolismo cerebral [86] [87] [88] [89]. No diagnóstico de DA definitivo, o indivíduo deve preencher critérios clínicos e cognitivos, além de apresentar exame neuropatológico compatível com DA, segundo os critérios do

Grupo de Trabalho do National Institute on Aging (NIA) e do Reagan Institute Working Group [51]. A demência devido à DA, por definição, é precedida por um mínimo de seis meses de declínio cognitivo. Durante a progressão da doença, os sintomas não cognitivos tais como delírio, agitação, alterações na personalidade e perturbações de humor podem também estar presentes. O reconhecimento da importância do desenvolvimento de estratégias para retardar o aparecimento dos sintomas de DA, aumentou o interesse científico nas alterações cognitivas prodrômicas [51] [89].

Diversos protocolos médicos são usados para diagnosticar doenças. O processamento de diagnósticos baseia-se em um conjunto de critérios clínicos e laboratoriais, aplicáveis a um caso particular. A estimativa diagnóstica para doenças médicas é um problema complicado devido à interação não-linear dos fatores diagnósticos [90]. O aumento na taxa de confiabilidade no diagnóstico de DA em seus estágios iniciais, tornou-se de extrema importância do ponto de vista da saúde pública.

## 2.6 Aprendizagem de Máquina

O termo aprendizagem de máquina, do inglês *Machine Learning* (ML) refere-se ao campo de estudos da Inteligência Artificial (IA) que permite ao computador aprender sobre algo sem que haja uma programação explícita para isso, ou seja, os algoritmos das técnicas de IA fazem a detecção automatizada de padrões significativos em dados. Das e Behara (2017) [91] apresentam uma definição sobre ML sendo um paradigma que pode referir-se a aprender através de experiências passadas (que neste caso são dados coletados anteriormente) para melhorar o desempenho futuro. Nos últimos anos, ML tornou-se uma ferramenta comum, em quase todas as tarefas que requerem extração de informações de grandes conjuntos de dados. Aprendizagem de máquina é a codificação de algoritmos que buscam otimizar um critério de desempenho usando dados de exemplo ou experiência passada.

Estamos rodeados por uma máquina de aprendizagem baseada em tecnologia: os motores de busca aprendem a trazer os melhores resultados, de acordo com uma determinada solicitação (enquanto colocam anúncios rentáveis adequados ao contexto do solicitante), software antispam aprende a filtrar as nossas mensagens de e-mail contra mensagens inadequadas, e transações de cartão de crédito são protegidas por software que aprende a detectar fraudes. As máquinas

de aprendizagem também podem ser encontradas nos softwares que controlam funcionalidades de câmeras digitais, para aprender a detectar rostos e ajustar foco e luz dentro uma cena, nos aplicativos de assistência pessoal inteligente em smartphones aprendem a reconhecer comandos de voz. Os carros estão sendo preparados para realizar o processo de navegação autônoma, através de equipamentos com sistemas de prevenção de acidentes que são construídos usando algoritmos de aprendizagem de máquina. Aprendizagem de máquina também é amplamente utilizada em aplicações científicas como bioinformática, medicina e astronomia. Algoritmos de aprendizagem de máquina oferecem um método alternativo de detecção de características (padrões), que podem levar a um processo automatizado e resultando em informações valiosas sobre o diagnóstico e classificação de indivíduos [92].

A aprendizagem é, naturalmente, um domínio muito vasto. Conseqüentemente, o campo da aprendizagem de máquina ramificou em vários subcampos que lidam com tipos diferentes de tarefas de aprendizagem. Segundo Faceli et al. (2015) [93], é importante que os algoritmos de AM tenham um viés indutivo, de forma que haja restrição do espaço de busca, bem como possa haver generalização de modelos. Os algoritmos de AM são utilizados em diversas tarefas, organizadas de acordo com diferentes critérios, e essas tarefas de aprendizado estão divididas em preditivas e descritivas. A Figura 2.3 apresenta a hierarquia de aprendizado, de acordo com os tipos de tarefas de aprendizados.



Figura 2.3: Hierarquia de modelos de aprendizado, adaptado de Faceli et al. (2011) [93].

As atividades de previsão buscam analisar o conjunto de dados que representam um problema, para encontrar um modelo, função ou hipótese, que possa prever um

valor que caracterize um novo exemplo, baseado em processo de treinamento tendo seus objetos com atributos de entrada e saída. Os algoritmos de aprendizagem de máquina que induzem problemas de previsão estão categorizados de acordo com o paradigma de aprendizado supervisionado. A Figura 2.4(a) apresenta uma representação dos dados que são aplicados ao processo de aprendizagem supervisionada, utilizando dados de entrada, e de saída que representam a solução esperada, de forma que possa inferir soluções de acordo com novos dados. O fato de ser supervisionado, está relacionado a análise de um supervisor externo, ou agente que entende do domínio dos dados, sobre qual saída deverá ser resultante, para cada conjunto de valores apresentado. A hipótese é avaliada, de acordo com a capacidade de prever o valor de saída de novos exemplos, não aplicados no processo de treinamento.

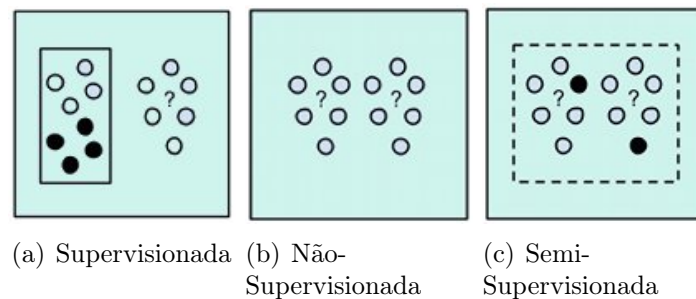


Figura 2.4: Representação de dados aplicados em técnicas de aprendizagens.

As atividades de descrição são utilizadas para tratar um conjunto de dados, sem fazer uso de atributos de saída. Assim, os algoritmos dessa abordagem são organizados de acordo com o paradigma de aprendizado não-supervisionado, ver Figura 2.4(b). Os algoritmos de atividade descritiva, têm por objetivo encontrar a relação entre grupos de objetos semelhantes, dentro de um conjunto de dados. Outra possibilidade de aplicação, de algoritmos de tarefa descritiva, é encontrar regras que associam um grupo de atributos a outro grupo de atributos [93]. No trabalho de Pazzani, Mani & Shankle (2001) [19], os autores indicam que a pesquisa na interseção da aprendizagem de máquina e da aquisição de conhecimento, frequentemente olhou para a aprendizagem no contexto do conhecimento existente.

Outra abordagem de aprendizagem baseada em aprendizagem supervisionada utilizando dados não rotulados, sem atributos de saída para treinamento, sendo denominada semi-supervisionada. Dados não rotulados em conjunto com dados rotulados, com indicação de saídas durante treinamentos, estão se tornando recorrentes em problemas com técnicas de ML. A Figura 2.4(c) apresenta uma

disposição de dados para treinamento com e sem rótulos de saída para treinamento.

A abordagem conhecida como Aprendizagem por Reforço [94], também utilizada em aprendizagem de máquina, é inspirada em teorias da psicologia comportamental, tendo o agente de software que realizar ações em um dado ambiente afim de maximizar uma noção de recompensa em casos de sucesso. No entanto, este modelo não será aprofundado neste trabalho de pesquisa.

A aprendizagem de máquina pode ser dividida em diferentes abordagens, de acordo com o tipo de problema a ser processado, o tipo de dado a ser manipulado, dentre outros fatores, que são:

- **Aprendizagem por Associação:** Em um exemplo de uma loja de varejos, tem-se uma aplicação de aprendizagem de máquina que analisa os produtos comprados por um grupo de clientes. Se as pessoas que compram produto X tipicamente também comprar o produto Y, e se houver um cliente que compra X e não comprar Y, ele ou ela é um cliente Y potencial. Uma vez que encontramos esses clientes, podemos segmentá-los para possíveis vendas cruzadas, também conhecidas como vendas associadas ou vendas casadas. Ao encontrar uma regra de associação, essa regra de associação seria a que o processo de aprendizagem resulta de acordo com uma probabilidade condicional da forma  $P(Y | X)$  onde Y é o produto que gostaríamos de condicionar a X, que é o produto ou o conjunto de produtos que conhecemos que o cliente já comprou. Também há a possibilidade de realizar associações ou distinguir classes de indivíduos ou objetos, através de estimativa de probabilidade  $P(Y | X, D)$  sendo D o conjunto de atributos desse objeto, por exemplo, sexo, idade, estado civil, e assim por diante, assumindo que temos acesso Informações.
- **Classificação Binária:** A classificação binária é provavelmente o problema mais estudado na aprendizagem mecânica e tem levado a um grande número de teorias e técnicas baseadas em algoritmos importantes durante o século passado. Em sua forma mais simples, reduz-se à questão: dado um padrão x extraído de um domínio X, estimar qual valor uma variável aleatória binária associada y, pertencente ao conjunto  $\pm 1$ , pode assumir. Por exemplo, dados quadros de cães e gatos, pode-se querer inferir se um dado objeto em questão é um cão ou um gato. A capacidade de resolver este problema básico permite abordar uma grande variedade de configurações práticas.

Na Figura 2.5, tem-se um exemplo de classificação binária, tomando por

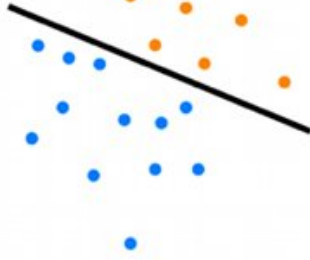


Figura 2.5: Exemplo de classificação binária separando duas classes de objetos, de acordo com suas características, tais como de forma e cor

base características relativas aos objetos analisados, neste caso à cor e forma dos objetos. Neste processo um plano definido muitas vezes conforme uma função matemática que define o sinal para separar os objetos de acordo com a sua classe.

- **Classificação Multiclasse:** é a extensão lógica da classificação binária. A principal diferença é que agora  $y$ , pertencente ao conjunto  $1, \dots, n$ , pode assumir uma gama de valores diferentes. Por exemplo, podemos classificar um documento de acordo com o idioma em que foi escrito (inglês, francês, alemão, espanhol, japonês, chinês, ...). Na Figura 2.6, há um exemplo comparativo de classificação entre dois tipos de objetos (figura da esquerda) e mais de dois tipos (figura da direita), e percebe-se que a complexidade para a solução desta classificação torna-se maior.

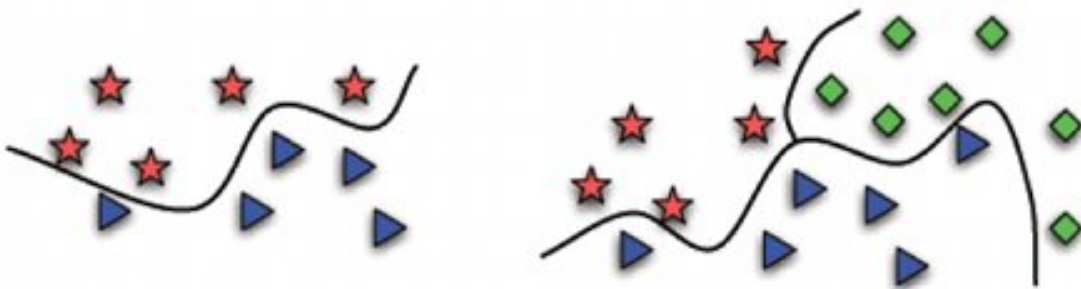


Figura 2.6: Exemplo de classificação usando dois tipos de objetos e três tipos de objetos, ilustrando exemplo de classificação multiclass

- **Classificação Unária:** Outra forma de classificação que ocorre quando

existe um relacionamento de uma classe para consigo mesma, ou seja, existe um relacionamento de um objeto de uma classe com outro(s) objeto(s) da mesma classe.

A classificação precisa do comprometimento cognitivo tem benefícios de importância pessoal e médica. Em contextos clínicos, o diagnóstico manual de comprometimento cognitivo é intenso em tempo e pode exigir várias informações (por exemplo, pontuações de testes neuropsicológicos, resultados de estudos laboratoriais, relatórios de informadores bem informados). Estes dados são reunidos em conjunto para criar uma imagem coesa da deficiência do indivíduo onde a eficiência e a precisão são governadas pelo nível de especialização de um profissional. Esta pesquisa analisou algumas abordagens baseadas em técnicas de aprendizagem de máquinas, aplicada a um conjunto de dados sem conhecimento prévio e representação simbólica de suas regras. As abordagens utilizadas neste trabalho foram baseadas em modelos de regressão não-lineares como as Redes Neurais Artificiais (RNAs), *Random Forest*, *Support Vector Machines* (SVM), *Stochastic Gradient Boosting*, e um algoritmo padrão para regressão linear - *Linear Regression Model* (LRM).

### 2.6.1 Redes Neurais Artificiais

As RNAs foram muito bem sucedidas quando aplicadas para resolver problemas de mineração e classificação de dados em vários domínios. As RNAs simulam a função dos neurônios biológicos humanos e são usadas em muitos campos, como a robótica, a ciência financeira e bancária, a matemática aplicada e outras, mas com fortes resultados em problemas de saúde [16]. Uma RNA de aprendizagem supervisionada poderia emular o desempenho diagnóstico de profissionais humanos e identificar marcadores preditivos relevantes na tarefa diagnóstica [95] [96].

As RNAs aprendem ajustando seus pesos de conexão, que de alguma forma refletem as propriedades estatísticas dos dados. Alguns modelos de RNA são baseados em um conjunto de neurônios interconectados multicamadas que usa relações não-lineares para revelar relações previamente não reconhecidas entre variáveis de entrada dadas e uma variável de saída [97]. Na Figura 2.7 mostramos a arquitetura *Multilayer Perceptron* (MLP), com retropropagação de erro (*error back-propagation*) [92] padrão para a rede neural considerada neste trabalho, onde o conjunto de parâmetros e pesos são selecionados na camada de entrada e encaminhados para a camada oculta aplicados a uma função de ativação. O

Algoritmo 1 descrito em pseudocódigo, apresenta os passos para a implementação básica de uma rede MLP com retropropagação de erro.

---

**Algoritmo 1:** Pseudocódigo de RNA com retropropagação de erro

---

```
1 MLPBackpropagation
   inputs : Conjunto de Dados para treinamento
   output: Modelo de dados treinados com os pesos ajustados
2   inicializa os pesos da rede (valores aleatórios [-1;1]);
3   repeat
4     foreach neuronio ∈ base_de_treinamento do
       // passa para as camadas seguintes
5       valorpreditor ← calcularSaidaRede(network, neuronio) ;
       // valor esperado para a saída
6       valoratual ← pegarValorSaida(neuronio);
       // calcula o erro ou diferença
7       erro ← (valorpreditor – valoratual) ;
       // passagem de valor do erro para camada anterior
8       calcula o  $\Delta w_h$  para todos os pesos da camada escondida para a
         camada de saída ;
9       calcula o  $\Delta w_i$  para todos os pesos da camada entrada para a
         camada escondida ;
10      atualiza os pesos da rede ;
11   until base de treinamento classificada ou outro critério de parada
     satisfeito;
12   return rede treinada;
```

---

A função de ativação normalmente é um limite rígido, caso em que a unidade é chamada de **perceptron**, ou uma função logística, caso em que o termo perceptron sigmóide às vezes é usado. Ambas as funções de ativação não linear garantem a propriedade importante que toda a rede de unidades pode representar uma função não linear. A função de ativação logística tem a vantagem adicional de ser diferenciável [98]. A Figura 2.8 apresenta funções de ativação e suas respectivas representações gráficas.

Alguns dos diversos trabalhos que apresentam propostas para diagnósticos de DA e DCL, utilizando RNAs, analisando dados sócio-culturais, alguns testes cognitivos, dados de imagens, etc. [99] [35] [20] [17].



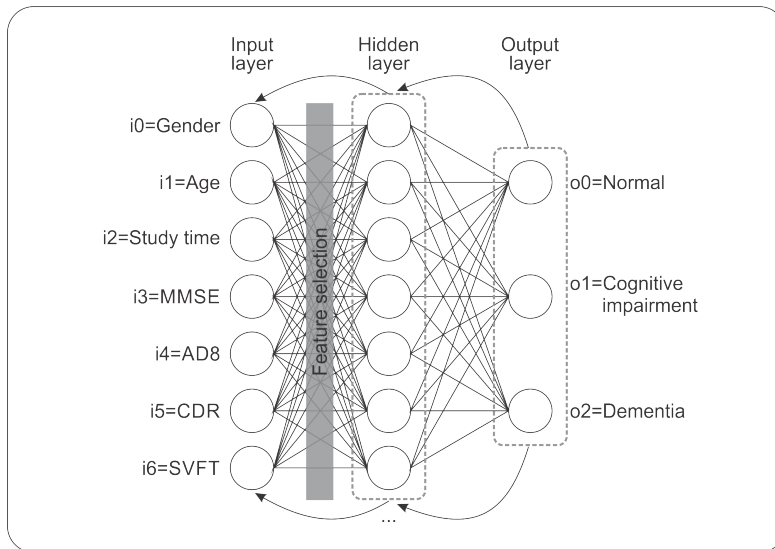


Figura 2.7: Arquitetura básica de uma rede neural artificial com perceptrons em multicamadas (MLP) e retropropagação de erros, adaptado de Lins et al. (2017) [59]

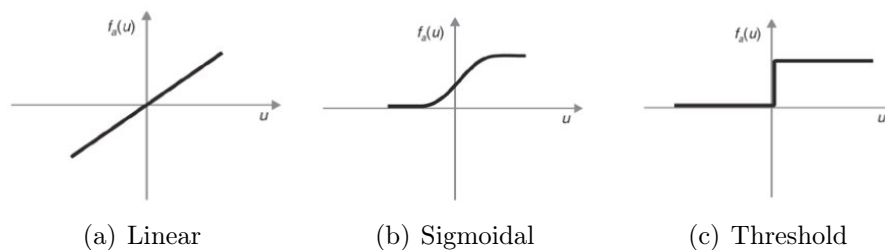


Figura 2.8: Representação gráfica de funções de ativação.

## 2.6.2 Random Forest

Random Forest (Florestas Aleatórias) é um tipo de algoritmo de classificação e regressão, que usa um conjunto de árvores de decisão (decision trees) não processadas (métodos de podas não aplicados), cada uma das quais é construída sobre uma amostra própria dos dados (bootstrapping) de treinamento, usando um subconjunto de variáveis selecionado aleatoriamente. Random Forest é um dos algoritmos que se utiliza de árvores de regressão e classificação (*classification and regression trees* - CARTs), mas ao invés de crescer um única árvore, muitas árvores estão crescendo e, por esta razão, eles são conhecidos como *Ensemble Methods*

(métodos em conjunto), como pode ser visto na Figura 2.9.

---

**Algoritmo 2:** Pseudocódigo de Random Forest

---

```
1 RandomForest
   inputs : Conjunto de Dados para treinamento, Conjunto de Fatores,
           Número de árvores a serem geradas
   output: Modelo preditor como a média (regressão) ou voto majoritário
           (classificação) de todas as árvores individualmente treinadas
2   arvoreModelo  $\leftarrow$   $\emptyset$  ;
3   foreach arvore  $\in$  totalDeArvores do
     // seleciona um conjunto de dados da base de treinamento
4     dados  $\leftarrow$  pegarAmostragemDados(baseDados) ;
     // escolhe árvore com melhores características
5     arvoreFatores  $\leftarrow$  SelecionaFatores(dados, conjuntoFatores) ;
     // adiciona a árvore de melhores fatores na árvore modelo
6     arvoreModelo  $\leftarrow$  arvoreModelo  $\cup$  arvoreFatores;
7   return arvoreModelo;
```

---

**Algoritmo 3:** Pseudocódigo da Função de Seleção de Fatores

---

```
1 SelecionaFatores
   inputs : Amostragem de Dados, Conjunto de Fatores
   output: Arvore de Fatores
2   foreach no  $\in$  dados do
3     fatores  $\leftarrow$  pegarFatores(conjuntoFatores) ;
     // divide em subconjunto de melhores fatores
4     arvoreFatores  $\cup$  divideMelhoresFatores(fatores) ;
5   return arvoreFatores ;
```

---

O algoritmo de treinamento para Random Forests, ver Algoritmo 2, utiliza-se de uma técnica conhecida como Bagging (ou bootstrap aggregating), para um dado conjunto de treinamento, com entradas e saídas, que serão armazenadas repetidamente (conforme um determinado número de vezes). Esta seleção de dados, aleatórios de uma amostragem deste conjunto de treinamento, serão organizados em formato de árvores, no exemplo do Algoritmo 3. Após o processo de treinamento, serão utilizados os preditores de acordo com média das árvores geradas, ou de acordo com os que obtiverem maioria de votos, em caso de árvores de decisão. O processo de bootstrapping conduz a um melhor modelo de desempenho, pois ele reduz a variância do modelo sem aumentar o bias (quanto difere o valor

do preditor em relação ao valor atual da base).

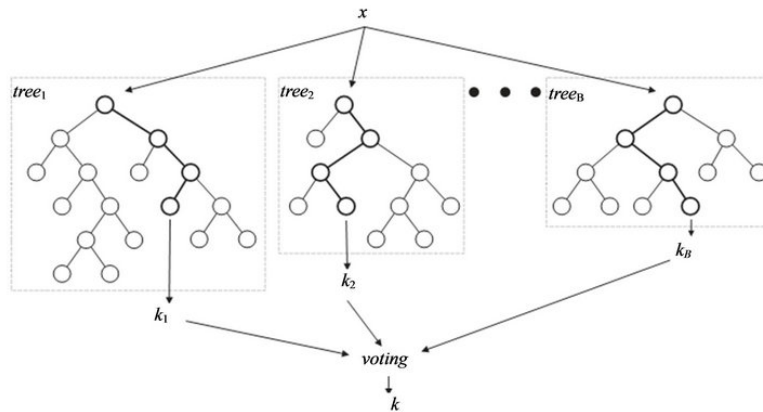


Figura 2.9: Arquitetura geral da técnica Random Forest, adaptado de Nguyen et al. (2013) [100]

Nguyen et al. (2013) [100] demonstra a aplicação de aprendizagem de máquina baseado em Random Forest, para classificar e analisar características (feature selection), para auxiliar no processo de diagnóstico e prognóstico de câncer de mama. Em Statnikov et al. (2008), analisando uma base de dados de expressões de genes com dados de microarray, mesmo havendo trabalhos que indicam melhores resultados obtidos com Random Forest, os autores apresentaram que em suas análises, esta abordagem fica com desempenho abaixo de outra técnicas de aprendizagem de máquina. Díaz-Uriarte & De Andrés, (2006) [101], afirmam que Random Forests é bem adaptado como classificador para dados de microarrays, apresentando excelente desempenho mesmo quando a maioria das variáveis preditivas são ruído, além de poder ser usado quando o número de variáveis é muito maior do que o número de observações e em problemas envolvendo mais de duas classes de dados e retorna a medida da importância das variáveis. Ramirez et al. (2010) [102] apresentam um trabalho voltado ao diagnóstico de DA, usando uma abordagem baseada em Random Forest na análise de padrões em imagens de tomografia computadorizada via sistema SPECT (*single photon emission computed tomography* - tomografia computadorizada com emissão de fóton único).

### 2.6.3 Support Vector Machines

Support Vector Machines (SVM, máquinas vetores de suporte) são máquinas de aprendizagem para classificação, que mapeiam um vetor de preditores em um plano

dimensional mais elevado, através de funções de kernel lineares e não-lineares. SVM faz parte do grupo de técnicas de aprendizagem de máquina, onde o processo de aprendizado é supervisionado, assim sendo, objetivo do SVM é produzir um modelo (com base nos dados de treinamento) que prevê os valores-alvo da base de teste, tendo apenas os atributos da base de teste. Caso existam dois grupos de dados, a serem classificados, e que estejam separados em um hiperplano de maior dimensão, de acordo com um princípio de minimização do risco estrutural. O objetivo é encontrar um hiperplano de separação linear (função de aprendizagem) conforme definido na equação 2.1

$$f(x) = \sum_{x_j \in S} \alpha_j y_j K(x_j, x) + b \quad (2.1)$$

construído a partir de um vetor  $x_i$  de preditores mapeados em um espaço de característica de maior dimensão por uma função não-linear,  $y_i \in +1, -1$  que é o resultado a ser obtido e  $\mathbf{S}$  é conjuntos dos vetores de suporte gerados, conforme Maroco et al. (2011) [103].

Se faz necessário entender o que vem a ser um **hiperplano**. Como um exemplo simples, para uma tarefa de classificação com apenas dois recursos, conforme a Figura 2.10, têm-se que um hiperplano seja como uma linha que separa e classifica linearmente um conjunto de dados. Intuitivamente, quanto mais longe do hiperplano os pontos de dados estiverem, mais confiança será obtida para que esses dados estejam classificados corretamente. Portanto, o objetivo é que os pontos de dados estejam o mais longe possível do hiperplano, enquanto ainda estiverem do lado correto dele. Então, quando novos dados de teste são adicionados, qualquer lado do hiperplano que ele for decidirá a classe que fora atribuída a ele. E para definir o hiperplano mais adequado, ou que seja melhor para separar duas ou mais classes de dados, é importante definir a distância entre o hiperplano e o ponto de dados mais próximo de qualquer conjunto, o que é conhecida como **margem**. O objetivo então é escolher um hiperplano com a maior margem possível entre o hiperplano e qualquer ponto dentro do conjunto de treinamento, dando uma chance maior de novos dados serem classificados corretamente.

A Figura 2.11 apresenta uma representação de um hiperplano ótimo, para um problema de classificação genérico, para dois grupos de valores, usando uma SVM. No caso deste trabalho, envolvendo análise de multiclasses de diagnósticos, o SVM foi aplicado utilizando a abordagem um-contra-todos (*one-against-all*) [104] [105] buscando a unanimidade entre todos os SVMs: um ponto de dados seria classificado



Figura 2.10: Exemplo de conjunto de dados em um espaço não separável linearmente

em uma determinada classe se e somente se o SVM daquela classe o aceitasse e as SVMs de todas as outras classes o rejeitassem. Dado um novo padrão  $x$ , a classe a qual este novo padrão pertence e a classe representada pelo classificador que obteve o valor máximo entre os  $k$  classificadores. Formalmente é definido por

$$f(x) = \arg \max_{1 \leq i \leq k} (f_i(x)). \quad (2.2)$$

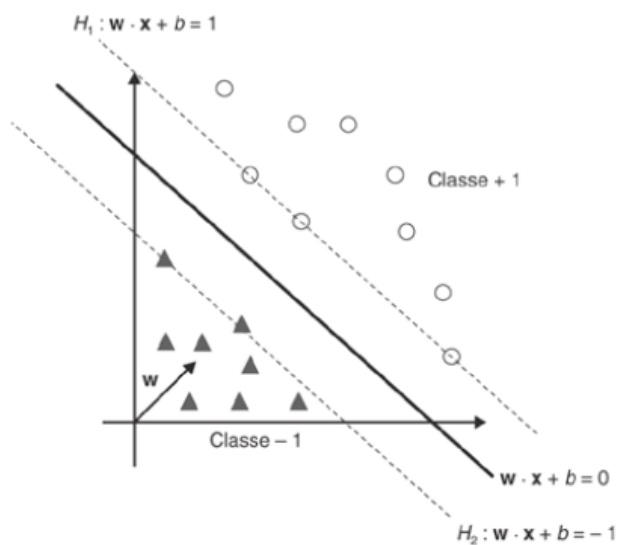


Figura 2.11: Esquematização de um hiperplano ótimo ( $H_0$ ) resultante de uma classificação realizada através de SVM. Adaptado de Maroco et al. (2011) [103]

---

**Algoritmo 4:** Pseudocódigo de Support Vector Machines adaptado de Faceli et al. (2011) [93]

---

1 SVM

**inputs:** Conjunto de Dados para treinamento  
 // Seja  $\alpha^* \leftarrow (\alpha_1^*, \dots, \alpha_n^*)$  a solução de:  
 // Maximizar o hiperplano

2

$$\sum_{i=1}^n \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n y_i y_j \alpha_i \alpha_j K(x_i, x_j) \quad (2.3)$$

// Sob as restrições:

3

$$\begin{cases} \sum_{i=1}^n y_i \alpha_i = 0 \\ 0 \leq \alpha_i \leq C, i = 1, \dots, n \end{cases} \quad (2.4)$$

// O classificador é dado por:

4

$$g(x) = \text{sgn}(h(x)) = \text{sgn} \left( \sum_{x_i \in SV} \alpha_i^* y_i K(x_i, x_j) + b^* \right) \quad (2.5)$$

// Em que:

5

$$b^* = \frac{1}{n_{SV:\alpha^* < C}} \sum_{x_j \in SV:\alpha_j^* < C} \left( \frac{1}{y_i} - \sum_{x_i \in SV} \alpha_i^* y_i K(x_i, x_j) \right) \quad (2.6)$$

---

Ainda de acordo com Faceli et al. (2011) [93] algumas das funções de kernel mais utilizados na prática são as polinomiais, as de base radial (*radial basis function* - RBF) e as sigmoidais, conforme listadas na Tabela 2.1, onde cada uma dessas funções possuem parâmetros específicos determinados de acordo com o problema a ser resolvido.

Tabela 2.1: Funções kernel mais comuns - Adaptado de Faceli et al. (2011) [93]

Tipo de kernel	Função K ( $x_i, x_j$ )	Parâmetros
Polinomial	$(\delta(x_i \cdot x_j) + k)^d$	$\delta, k$ e $d$
RBF	$\exp(-\sigma \ x_i - x_j\ ^2)$	$\sigma$
Sigmoidal	$\tanh(\delta(x_i \cdot x_j) + k)$	$\delta, k$

Rabeh et al. (2017) [106] apresenta um sistema para rastrear a evolução da DA

através da análise de imagens de ressonância magnética, para encontrar marcadores visíveis nas mudanças da estrutura cerebral. Este trabalho divide-se em duas etapas, sendo a primeira etapa feita a análise da ressonância em dois momentos diferentes para determinar mudanças nos descritores da textura do hipocampo, e na outra etapa esses dados são aplicados em um classificador baseado em SVM para aprender a identificar essas mudanças estruturais.

O trabalho de Sun et al. (2017) [107] apresenta um método para distinguir pacientes com DCL que evoluíram para DA dos que permanecem estáveis, usando análise de ressonância longitudinal T1. Neste estudo, os autores utilizam SVM para aprender a classificar indivíduos com DCL que estão estáveis, dos que estão evoluindo para DA. Em Lu et al. (2017) [108] é feita uma proposição de um método de aprendizado semi-supervisionado, baseado na identificação de DCL através de análise de PET scan de Fluorodeoxiglicose (FDG), com Random Forest e SVM para identificar semelhanças de padrões nas imagens de indivíduos de controle e com DCL e DA.

A proposta de Statnikov et al. (2008) [109], além de trabalhar com Random Forest, também faz uso de SVM, comparando as duas abordagens para classificação de microarrays de expressão gênica para câncer com diversas assinaturas moleculares. Maroco et al. (2011) [103] fez um comparativo entre 7 técnicas de aprendizagem, classificação e regressão, dentre elas SVM, Random Forest, RNA, dentre outras, para predição de Demência. SVM apresentou maior precisão de classificação geral, mas com alta especificidade e baixa sensibilidade, o que fez com que ficasse atrás de Random Forest e Linear Discriminant Analysis.

#### 2.6.4 Stochastic Gradient Boosting

A técnica de aprendizagem conhecida como aumento de gradiente (*Gradient Boosting*) [110], permite construir modelos para regressão e problemas de classificação. Esta técnica produz um modelo para predição, baseado em um conjunto (*ensemble*) de modelos de predição fracos, tal como árvores de decisão. Esse processo permite aplicar métodos de reforço (*boosting*), generalizá-los, otimizando uma função de perda diferencial arbitrária. Em modelos de aprendizagem de máquina com *Gradient Boosting*, um conjunto de árvores é cultivado, mas, ao contrário de *Random Forests*, as árvores são geradas sequencialmente usando versões ponderadas dos dados. Essa técnica emprega a lógica na qual os preditores subseqüentes aprendem com os erros dos preditores

anteriores. Portanto, as observações têm uma probabilidade desigual de aparecer em modelos subsequentes e com o erro mais alto aparecem mais (impulsionados - *boosting*) e usados para o próximo modelo.

Chen & Guestrin (2016) [111] propuseram o algoritmo XGBoost, que realiza uma cisão para dados escassos e esboça quantile ponderado para aprendizado aproximado de árvores. Um problema clássico de Aprendizagem de Máquina é a seleção de características (Feature Selection), tornando necessária a pesquisa por entendimento de como um classificador pode prever um determinado dado e quais as características que ele possui. Um processo de extração de características sendo bem realizado, cria um classificador que consome pouca memória, e são mais rápidos para treinar e testar, e pode levar a redução do custo computacional para a extração de características, levando a uma melhor generalização [112] [113]. Xu et al. (2014) [112] propuseram uma abordagem para predição da combinação de drogas usando *Stochastic Gradient Boosting* para realizar *Feature Selection* com máxima relevância e minimizando redundâncias.

### 2.6.5 Modelo de Regressão Linear

A regressão linear é o tipo mais básico de regressão e comumente usada como análise preditiva. Em geral o processo baseado em um modelo de regressão têm como (1) objetivos examinar o conjunto de variáveis utilizadas para prever de alguma variável de resultado e (2) quais variáveis são preditores significativos da variável dependente. Essas estimativas de regressão são usadas para explicar a relação entre uma variável dependente e uma ou mais variáveis independentes.

Outro ponto importante é definir qual é a equação de regressão que mostra como o conjunto de variáveis preditoras pode ser usado para prever o resultado. De maneira mais simples, a equação com uma variável dependente e uma independente é definida pela Fórmula 2.7

$$y = c + b * x \tag{2.7}$$

sendo  $y$  = score dependente estimado,  $c$  = constante,  $b$  = coeficientes de regressão e  $x$  = variável independente, conforme demonstrado na Figura 2.12

Como o processo de diagnóstico de uma patologia como a Demência, por exemplo, é multifatorial e de alta complexidade, a aplicação de um modelo de regressão linear, não é comumente utilizado, em termos de pesquisa acadêmica, neste tipo de problema. Alguns casos, encontra-se um modelo regressor linear,



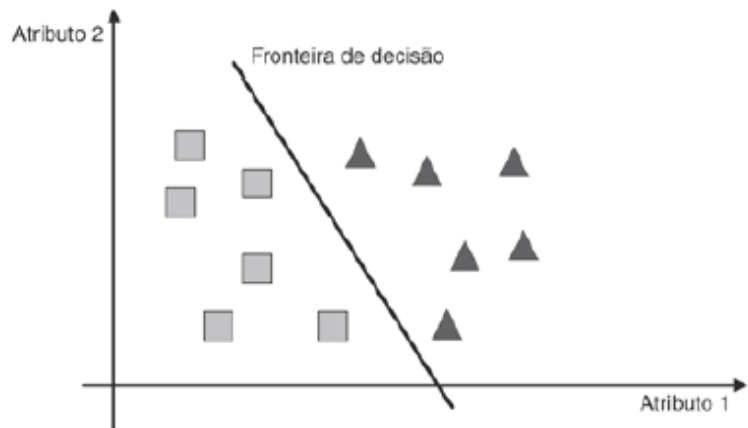


Figura 2.12: Exemplo básico de um modelo de regressor linear demonstrando a separação de objetos de acordo com suas características, adaptado de Faceli et al. (2011) [93].

em conjunto com outra técnica que seja mais aderente a este tipo de análise multifatorial, como em [114].

# Capítulo 3

## Materiais e Métodos

"The evolution of animal behavior does constitute a learning process, but it is learning by the species, not by the individual, and the fruits of this learning process are encoded in DNA."

— Ray Kurzweil, *How to Create a Mind: The Secret of Human Thought Revealed*

Neste estudo, implementamos os métodos com a capacidade de classificar padrões não-lineares usando inicialmente Redes Neurais Artificiais (RNA), para analisar uma base de dados do mundo real. A base de dados foi criada a partir da análise realizada por membros do grupo de pesquisa sobre Marcadores Moleculares em Doenças Degenerativas do Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Oncohematologia Pediátrica do Hospital Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (CEONHPE / HUOC / UPE). Esta base de dados contém os registros de 151 indivíduos, dos quais 126 são indivíduos com diagnóstico de DCL ou demência (70 com DCL e 56 com demência) e 25 registros de indivíduos como controles, sem o diagnóstico dessas patologias. Os diagnósticos desses indivíduos foram dados pelos membros especialistas do grupo de pesquisa, que analisaram os dados sócio-culturais, escores de testes cognitivos e marcadores genéticos. A maioria desses indivíduos é da população, que está na faixa da linha de pobreza, da região Nordeste do Brasil.

Um dos objetivos deste trabalho é analisar inicialmente os padrões de dados compostos por gênero, idade, nível de educação, tempo de estudo e resultados de testes cognitivos. A partir daí, foi realizado um processo de seleção de recursos para encontrar a melhor organização de padrões para otimizar o processo de diagnóstico

visando reduzir o custo dos exames. Uma vez que buscou-se avaliar a aplicabilidade desta pesquisa, na realidade dos países em desenvolvimento, no que diz respeito às restrições financeiras, este estudo **não** considerou, neste momento, uma análise comparativa com padrões usando imagens cerebrais, que tem sido amplamente considerado por outros autores.

### **3.1 Análise de conjuntos de dados para fatores mais significativos**

A classificação precisa do comprometimento cognitivo tem benefícios de importância pessoal e médica. Em contextos clínicos, o diagnóstico manual de comprometimento cognitivo é intenso em tempo e pode exigir várias informações (por exemplo, pontuações de testes neuropsicológicos, resultados de estudos laboratoriais, relatórios de informadores bem informados). Estes dados são reunidos para criar uma imagem coesiva da deficiência dos indivíduos onde a eficiência e a precisão são governadas pelo nível de especialização de um praticante [17]. Um único sintoma ou um conjunto de sintomas pode ser um indicativo de todas as três condições. Assim, a classificação automatizada de doenças neurodegenerativas é importante porque a triagem manual é uma tarefa tediosa e de quadro de erro [97]. Um objetivo deste trabalho é validar um método simples de suporte à decisão, onde deve-se analisar os critérios multifatoriais para a melhor exatidão com apenas poucos dados de informação.

Todos os indivíduos no conjunto de dados foram colocados em um dos três valores da classe alvo: DA, DCL, ou adulto idoso cognitivamente saudável. Os testes cognitivos utilizados para este trabalho foram o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Teste de Fluência Verbal Semântica (TFVS), Clinical Demência Rating (CDR) e Ascertaining Demência (AD8), sendo então analisados os scores (pontuações obtidas) de cada indivíduo. Cada parâmetro que compõe o registro do banco de dados, está associado a um identificador de valor (para facilitar a compreensão dos resultados, ver Tabela 3.1). Os Apêndices D D, E E e F F, apresentam modelos de referências dos testes MEEM, CDR e AD8 respectivamente.

O conjunto de dados foi analisado para avaliar a necessidade real de ter todos os parâmetros necessariamente para ser dado o diagnóstico de DCL ou demência. Assim, uma heurística foi desenvolvida para permitir a análise de todos

Tabela 3.1: Lista de parâmetros com identificadores.

Id	Parâmetro
$i_0$	Gênero
$i_1$	Idade
$i_2$	Nível de Escolaridade (anos)
$i_3$	AD8 score
$i_4$	MEEM score
$i_5$	CDR score
$i_6$	TFVS score

os conjuntos de parâmetros agrupados dois a dois, três a três, e assim por diante.

Tabela 3.2: Análise da distribuição dos dados demográficos por classe.

Parâmetro	Valor	Qtd Indivíduos	Controle	DCL	Demência
<i>Gênero</i>	<i>Masc.</i>	58	15	28	15
	<i>Fem.</i>	94	10	43	41
<i>Idade</i>	< 60	1	0	1	0
	60 – 70	50	13	29	8
	70 – 80	45	6	21	18
	> 80	40	1	13	26
<i>Nível de Escolaridade (anos)</i>	0	21	1	6	14
	0 – 8	95	12	49	34
	9 – 11	28	7	13	8
	> 11	8	5	3	0

A distribuição dos dados demográficos (sexo, idade e nível de educação) é apresentada na Tabela 3.2. A análise dos dados leva em conta o número de indivíduos de acordo com as características de cada parâmetro, sendo distribuído em cada classe de diagnóstico. Esta análise permite analisar o impacto de cada parâmetro nas classes de diagnóstico.

A Tabela 3.3 apresenta a distribuição de dados referentes aos testes cognitivos, com a quantidade de indivíduos por cada classe de diagnóstico, conforme as pontuações atingidas e em alguns casos considerando o nível de educação em termos de tempo de estudos.

Outra análise importante sobre a distribuição de dados é sobre como os dados são desagregados para os parâmetros e sua relação com as categorias de diagnóstico. A Tabela 3.4 mostra os valores dos parâmetros separados nos componentes das classes de diagnóstico. Ao fazer isso, é possível reconhecer padrões ou tendências que não são observáveis nos dados agregados. Para essa

Tabela 3.3: Análise da distribuição dos dados demográficos por classe.

Teste Cognitivo	Tempo de Estudo	Scores	Qtd Indivíduos	Controle	DCL	Demência
<i>MEEM</i>	$\leq 4$	$\geq 25$	16	8	7	1
		$< 25$	53	0	28	25
	5 – 8	$\geq 26$	4	4	0	0
		$< 26$	22	0	14	8
	9 – 11	$\geq 28$	7	6	1	0
		$< 28$	21	1	12	8
	$> 11$	$\geq 29$	3	3	0	0
		$< 29$	5	2	3	0
<i>AD8</i>	<i>N/A</i>	$\geq 3$	79	3	22	54
		$< 3$	73	22	49	2
<i>CDR</i>	<i>N/A</i>	0	62	20	42	0
		0,5	31	5	23	3
		1	28	0	4	24
		2	21	0	0	21
		3	10	0	0	10
<i>TFVS</i>	<i>N/A</i>	$> 9$	79	22	48	9
		$\leq 9$	73	4	22	47

análise, utilizamos o valor médio, o desvio padrão e a mediana. A importância de analisar os dados desagregados é identificar como cada componente está compilado e pode ser resumido em uma única classe de diagnóstico, por exemplo, no caso do fator sexo, 40% dos indivíduos em média são classificados como classe Controle, mas 60% dos indivíduos são em média na classe DCL e 73% dos indivíduos em média são classificados com Demência, e desses têm-se que as mulheres estão em maior número de acordo com a mediana desse fator. Outro exemplo, ao considerar o fator MEEM, os indivíduos com média de 28 pontos estão na classe Controle, enquanto os indivíduos com média de 22 pontos estão na classe DCL e aqueles com 15 pontos em média estão na classe de Demência.

Na Tabela 3.5 encontra-se a análise estatística (média e desvio padrão) para todos os escores dos testes cognitivos na base de dados.

## 3.2 Configuração dos experimentos

### 3.2.1 Fase 1 - Testes Cognitivos

A Fase 1 dos experimentos diz respeito à análise do impacto dos testes cognitivos, com os dados sócio-culturais, conforme Tabela 3.1, para classificar a base de

Tabela 3.4: Análise de desagregação de dados de acordo com os parâmetros e a classe de diagnóstico.

Parâmetro	Classe	Média	Desv Padrão	Mediana
<i>Gênero</i>	Controle	0,4000	0,5000	0
	DCL	0,6000	0,4934	1
	Demência	0,7321	0,4469	1
<i>Idade</i>	Controle	69,0800	5,1472	68,0
	DCL	71,3286	7,5407	69,5
	Demência	76,8571	7,4600	77,0
<i>Nível de Escolaridade (anos)</i>	Controle	8,0800	5,0902	8
	DCL	5,1143	4,2308	4
	Demência	3,7679	3,7368	3
<i>AD8</i>	Controle	1,2800	1,6713	1,0
	DCL	1,7857	1,6845	1,5
	Demência	6,5000	1,6514	7,0
<i>MEEM</i>	Controle	28,4800	1,0457	28
	DCL	22,0286	2,9339	23
	Demência	15,2321	5,1593	16
<i>CDR</i>	Controle	0,1000	0,2041	0
	DCL	0,2214	0,3026	0
	Demência	1,6071	0,8018	2
<i>TFVS</i>	Controle	13,9600	3,6341	13,0
	DCL	11,4429	2,9025	11,0
	Demência	6,7500	3,3912	6,5

dados com a melhor precisão possível. Nesta fase os experimentos foram realizados inicialmente, com um modelo regressor baseado em uma rede neural artificial do tipo *feedforward* com retropropagação de erro (*Multilayer Perceptron + Back-propagation error*) (MANTZARIS et al., 2014), para classificar os indivíduos com diferentes estágio das doenças neurodegenerativas (DCL e DA) e também sem sintomas, como indivíduos de controle. Os valores existentes na base de dados, referentes às análises clínicas dos sintomas serão utilizados para construir um modelo para predição das patologias analisadas. A RNA utilizada nesta análise, foi desenvolvida usando a linguagem de programação C++, em ambiente de desenvolvimento Eclipse<sup>TM</sup>, que é de código aberto (*OpenSource*), sem a geração de custos para o projeto de pesquisa.

O processo de classificação analisou todos os parâmetros da base de dados, criando um modelo regressor não-linear, apto a identificar se o indivíduo possui declínio cognitivo ou demência, bem como os casos nos quais não existem comprometimento do paciente com essas patologias.

Tabela 3.5: Statistical analysis with Mean, Standard Deviation for Cognitive Tests scores.

Teste Cognitivo	Média (Desvio Padrão)
<i>AD8</i>	2,1 (2, 15)
<i>MEEM</i>	23,32 (4, 10)
<i>CDR</i>	0,31 (0, 52)
<i>TFVS(Animais)</i>	11,46 (3, 68)
<i>TFVS(Frutas)</i>	10,2 (3, 09)

A base de dados foi dividida seguindo o procedimento de separação de dados usando o método de validação cruzada conhecido como *k-fold cross validation* [115] [116]. Este método permite separar a base de dados em partes que são analisadas nas fases de treinamento, validação e testes, do processo de regressão. Neste trabalho, o valor de k adotado foi igual a 4, a fim de assegurar uma boa generalização e evitar que o classificador seja treinado excessivamente (*overtraining*) [117]. A Figura 3.1 apresenta o esquema de fatiamento da base de dados em k-partes (*folds*).

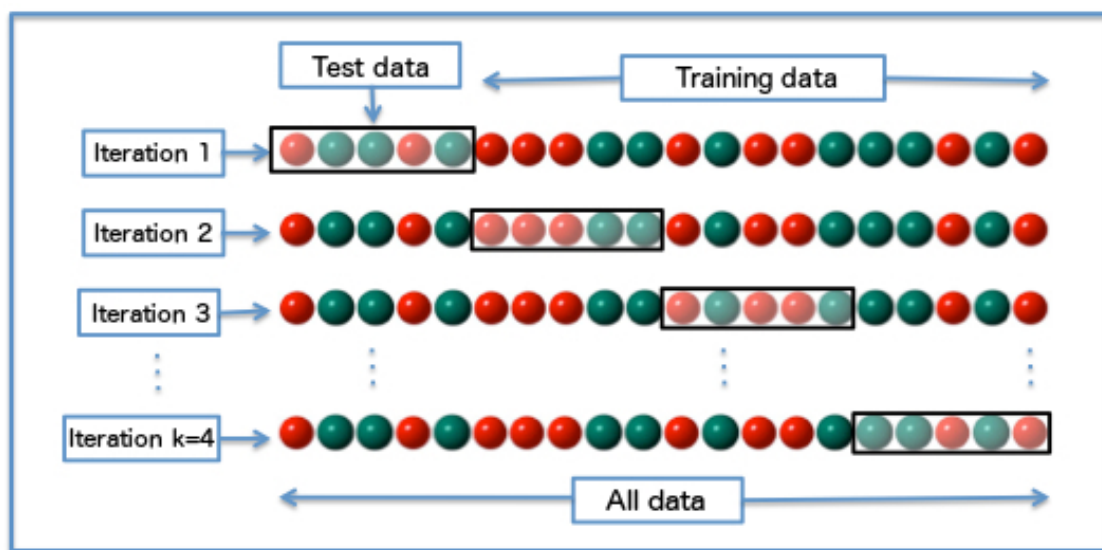


Figura 3.1: Diagrama apresentando o fatiamento da base de dados usando *k-fold cross-validation* sendo k=4.

A RNA foi treinada usando 200.000 interações, considerando uma taxa de tolerância erro e taxa de aprendizado, pré-definidas em 0,01 e 0,1 respectivamente. O critério de parada do processo de classificação, é o número máximo de iterações e o nível de erro de precisão para o conjunto de dados de validação. O erro médio quadrático (MSE) e o valor de precisão (acurácia) são calculados com base em

cada uma das informações do conjunto de dados. A Tabela 3.6 mostra a análise de representatividade do conjunto de dados, para cada subclasse de diagnóstico nos três subconjuntos (treinamento, validação e teste) através da média de 30 execuções, nesta análise utiliza-se do processo de divisão da base de dados através de seleção aleatória dos dados em 3 (três) subconjuntos: treinamento, validação e teste, com agrupamento de dados em 50%, 25% e 25%, respectivamente.

Tabela 3.6: Balanceamento da base de dados para análise de representatividade de acordo com as subclasses.

Dados	Controle	DCL	Demência
Treinamento	15	34	26
Validação	6	21	11
Teste	4	15	19

O número de neurônios é calculado de acordo com os números de entradas para a Camada de Entrada e o número de neurônios na Camada Oculta é o dobro do número de entradas adicionando 1, sendo uma abordagem mais simples, apenas para validar o uso da técnica com a possibilidade de utilização de outros algoritmos para configurar as camadas ocultas, conforme descrito em Hagan et al. (2014)[118]. A Camada de Saída é composta por três elementos sendo o primeiro a indicar indivíduos sem sintomas, outro para indivíduos com DCL e o último para indivíduos com demência.

Após essa primeira análise foram verificadas as melhores configurações de parâmetros, entre dados sócio-culturais e testes cognitivos. A partir desses resultados, outras análises foram realizadas com técnicas de aprendizagem de máquina não-lineares, Random Forest [101], Stochastic Gradient Boosting [119] e Support Vector Machines [120] e uma técnica de regressão linear [121].

O intuito das análises com outras técnicas, seria para demonstrar que a hipótese de avaliação dos fatores indicados como melhores as configurações, para obtenção de um padrão de diagnóstico de alta precisão, fosse atingido também com técnicas mais robustas e de maior amplitude na área de pesquisa em aplicações de aprendizagem de máquina mais recentes. Essas análises foram realizadas com a linguagem R [122], que é voltada para análise de dados, processos estatísticos e visualização de dados. Todas as análises estatísticas desta fase, foram realizadas através de testes estatísticos, no ambiente da linguagem R, com testes paramétricos e não-paramétricos, a fim de verificar a relevância dos resultados e sua significância estatística.



### 3.2.2 Fase 2 - Marcadores Genéticos

Na fase 2 dos experimentos, foram analisados os mesmos dados da Fase 1, acrescidos dos marcadores genéticos CYP46 e APOE conforme Tabela 3.7, com os identificadores  $i_7$  e  $i_8$ , respectivamente, para indiciar associação com as patologias investigadas (DCL e DA), bem como sua ausência.

Tabela 3.7: Lista de parâmetros com seus identificadores, acrescidos dos polimorfismos genéticos.

Id	Parameter
$i_0$	Gênero
$i_1$	Idade
$i_2$	Nível de Escolaridade (anos)
$i_3$	AD8 score
$i_4$	MEEM score
$i_5$	CDR score
$i_6$	TFVS score
$i_7$	<b>CYP46A1</b>
$i_8$	<b>APOE4</b>

Para este trabalho, todos os valores originais em cada alelo dos polimorfismos CYP46A1 e APOE foram alterados, dos valores literais originais para valores numéricos como mostrado na Tabela 3.8, procedimento necessário para ser aplicado no processo de análise de regressão.

Tabela 3.8: Conversão de valor literal para numérico dos alelos nos polimorfismos genéticos CYP46A1 and APOE.

Polimorfismo	Alelo	Valor Numérico
<i>CYP46A1</i>	TT	0,11
	TC	0,12
	CC	0,22
APOE	E2E3	0,23
	E2E4	0,24
	E3E3	0,33
	E3E4	0,34
	E4E4	0,44

Uma análise de dados desagregados com os polimorfismos genéticos, considerando sua relação com as categorias de diagnóstico é apresentada na Tabela 3.9. Esta análise mostra os valores dos parâmetros de acordo com cada componente

das classes de diagnóstico, conforme os valores estatísticos da média, desvio padrão e mediana.

Tabela 3.9: Análise de desagregação de dados de acordo com os parâmetros dos polimorfismos genéticos e a classe de diagnóstico.

Polimorfismo	Classe	Número de Indivíduos	Média	Desv. Padrão	Mediana
<i>CYP46A1</i>	Control	25	0,1384	0,0470	0,11
	MCI	70	0,1359	0,0426	0,12
	Dementia	56	0,1350	0,0426	0,12
<i>APOE</i>	Control	25	0,3160	0,0385	0,33
	MCI	70	0,3196	0,0349	0,33
	Dementia	56	0,3388	0,0421	0,33

Para os experimentos dessa fase, foram feitos arranjos com as principais configurações da Fase 1, incluindo os marcadores genéticos, conforme apresentado na Tabela 3.10.

Tabela 3.10: Arranjos dos subconjuntos dos parâmetros.

Arranjo	Parâmetros
<i>CognitiveTests</i>	$i_3 + i_4 + i_5 + i_6$
<i>CognitiveTests + Markups</i>	$i_3 + i_4 + i_5 + i_6 + i_7 + i_8$
<i>Demographic + CognitiveTests</i>	$i_0 + i_1 + i_2 + i_3 + i_4 + i_5 + i_6$
<i>CYP46</i>	$i_7$
<i>APOE</i>	$i_8$
<i>Markups</i>	$i_7 + i_8$
<i>ALL</i>	$i_0 + i_1 + i_2 + i_3 + i_4 + i_5 + i_6 + i_7 + i_8$
<i>MMSE</i>	$i_4$
<i>MMSE + CYP46</i>	$i_4 + i_5$
<i>MMSE + APOE</i>	$i_4 + i_6$
<i>MMSE + Markups</i>	$i_4 + i_5 + i_6$

A metodologia empregada foi a mesma da Fase 1, ou seja, a base de dados completa foi analisada inicialmente com uma RNA MLP com *backpropagation*, com as mesmas configurações utilizadas na Fase 1. Após o processo de aprendizagem ter sido concluído, foram extraídas as melhores configurações, com uma análise mais direcionada aos polimorfismos genéticos, comparando-os com os outros fatores que trouxeram os melhores desempenhos durante a Fase 1.

As melhores configurações obtidas com a análise dos polimorfismos genéticos, também foram submetidas à técnica de aprendizagem de máquina Random Forest, nos mesmos ambientes e métodos de execução da Fase 1. Mais uma vez, o objetivo é

demonstrar que a hipótese referente à validação do diagnóstico com menor número de fatores e observar a relevância dos marcadores genéticos, para atingir uma alta precisão de acertos nos diagnósticos das patologias estudadas neste trabalho.

Uma análise de distribuição de dados foi realizada para observar o impacto de cada polimorfismo na base de dados original, conforme apresentado na Tabela 3.11. Esta análise indica o impacto de dados pelo quantitativo de indivíduos por cada polimorfismo e seus respectivos alelos nas classes de diagnóstico.

Tabela 3.11: Análise da distribuição de conjuntos de dados, de acordo com os parâmetros genéticos CYP46A1 e APOE4 com suas respectivas expressões gênicas.

Marcador	Expressão (Alelos)	Total	Controle	DCL	Demência
<i>CYP46</i>	TT	44	7	14	23
	TC	27	2	8	17
	CC	17	1	7	9
<i>APOE</i>	E2E3	5	2	1	2
	E2E4	1	0	0	1
	E3E3	60	6	24	30
	E3E4	16	2	4	10
	E4E4	6	0	0	6

A análise demonstrada na Tabela 3.6, sobre a distribuição dos dados, nas fase de treinamento, validação e testes, de acordo com as subclasses a serem diagnosticadas, permanece válida para esta fase, pois a quantidade de registros analisada é a mesma, com diferença apenas na quantidade de parâmetros a serem utilizados no processo de classificação, com o acréscimo dos polimorfismos genéticos.

### 3.3 Considerações éticas

Este trabalho foi desenvolvido segundo os princípios éticos da Resolução 466/12 sobre pesquisa envolvendo seres humanos, onde os pacientes, familiares e responsáveis receberam informações claras e suficientes sobre a natureza e objetivos deste estudo, e só foram incluídos no mesmo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice GG e HH) pelo paciente, familiar e ou responsável. Os materiais biológicos foram utilizados especificamente para os propósitos da pesquisa ou, quando necessário, para complementar o diagnóstico do paciente. A privacidade dos pacientes foi garantida durante e será depois de finalizado o estudo. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos após a

finalização dos estudos propostos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC/UPE) CAAE: 05980312.8.0000.5192.

# Capítulo 4

## Experimentos e Análises

“ O agora é a única realidade - tudo mais é ou memória ou imaginação.”

— Osho, Pensador

Este trabalho é original e se propõe a analisar os fatores utilizados no processo de tomada de decisão a ser aplicado no diagnóstico de DCL e Demência, conforme dados reais de uma população de indivíduos idosos do estado de Pernambuco, região Nordeste do Brasil, onde o investimento na área de saúde é bastante restrito, trazendo grande dificuldade para o diagnóstico de doenças neurodegenerativas. Devido às dificuldades financeiras, este estudo não levou em consideração realizar uma análise comparativas com padrões existentes em imagens de regiões cerebrais, como realizado em diversos estudos de outros autores [123] [124].

### 4.1 Fase 1 - Testes Cognitivos

A primeira fase deste trabalho propõe usar uma seleção de recursos com este conjunto de dados através de uma rede neural artificial (RNA) simples, tentando minimizar a possibilidade de erro durante o processo de aprendizado. Embora esteja baseada em uma técnica antiga, essa rede neural obteve resultados com alta taxa de precisão na acurácia, ao analisar o impacto de cada conjunto de parâmetros no processo de triagem dos dados em indivíduos com declínio cognitivo, demência ou considerados saudáveis (controle). Verificamos a relevância dos parâmetros para melhorar a precisão da classificação, considerando os estágios de treinamento, generalização e validação de grupos de parâmetros e submetidos a análise estatística utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon [125]. O

teste Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar se as amostras são distribuídas de acordo com uma distribuição normal das variáveis. Também realizamos uma análise de variância usando a técnica estatística ANOVA e uma análise da curva de operação do receptor (Receptor Operating Curve - ROC) [99] para distinguir o melhor conjunto de parâmetros das melhores configurações de parâmetros. Analisamos todos os resultados após 30 execuções com relevância estatística para cada configuração de configurações.

Tabela 4.1: Análise de Acurácia para configurações com dois parâmetros.

Acurácia					
Parâmetros	Média	Desv. Padrão	Mediana	Máx	Min
$i_0, i_1$	11,315	8,854	10,526	28,947	0
$i_0, i_2$	2,982	4,517	1,316	18,421	0
$i_0, i_3$	31,929	9,742	28,947	55,263	18,421
$i_0, i_4$	47,895	13,549	44,737	81,579	26,316
$i_0, i_5$	32,544	10,097	34,211	50	7,895
$i_0, i_6$	25,526	7,669	23,684	42,105	7,895
$i_1, i_2$	12,368	7,286	13,158	31,579	0
$i_1, i_3$	35,877	11,324	36,842	52,632	0
$i_1, i_4$	54,737	14,387	52,632	81,579	28,947
$i_1, i_5$	38,070	12,084	42,105	55,263	18,421
$i_1, i_6$	31,754	10,388	34,211	50	5,263
$i_2, i_3$	42,719	10,654	42,105	63,158	21,053
$i_2, i_4$	54,474	16,312	56,579	78,947	26,316
$i_2, i_5$	39,561	9,785	40,789	55,263	21,053
$i_2, i_6$	29,912	11,1966	27,631	55,263	10,526
$i_3, i_4$	74,298	8,678	75	92,105	60,526
$i_3, i_5$	46,491	13,531	47,368	73,684	18,421
$i_3, i_6$	49,737	8,502	51,316	63,158	34,211
$i_4, i_5$	84,123	6,717	<b>85,526</b>	92,105	65,789
$i_4, i_6$	59,035	16,639	63,158	84,211	18,421
$i_5, i_6$	45,000	12,233	46,052	68,421	18,421

A Tabela 4.1 apresenta a análise para todas as combinações de parâmetros dispostos dois a dois. O melhor valor de Mediana (em negrito) foi considerado para escolher a melhor configuração de parâmetros deste subconjunto. Assim, o

par de parâmetros formado apenas por *scores* dos testes cognitivos ( $i_4$  - MEEM e  $i_5$  - CDR) obtiveram o melhor valor de Mediana dentre todas as combinações. Com valor de Mediana acima de 85%, com apenas dois parâmetros, não é um resultado a ser ignorado, o que pode inferir do ponto de vista de tratamento uma abordagem inicial prática para conduzir algum processo de tratamento do indivíduo.

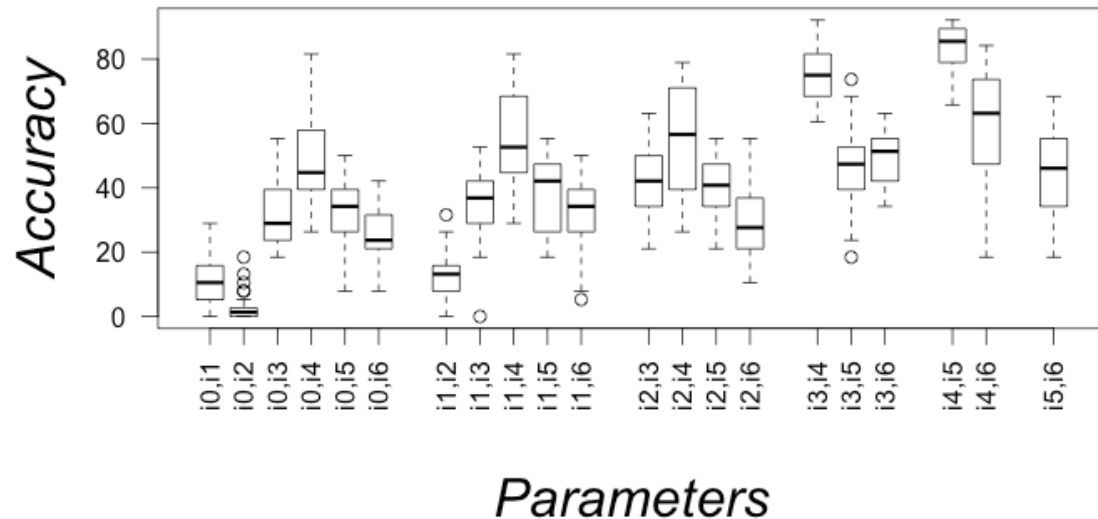


Figura 4.1: Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando dois parâmetros.

Na Figura 4.1 um gráfico tipo boxplot é apresentado com a análise de desempenho dos pares parâmetros aplicados ao regressor não-linear. Os pares com testes cognitivos obtiveram mediana na faixa de interquartil acima de 85% de precisão. Os dados com *scores* do Teste de fluência verbal neste caso, quando composto com outro parâmetro, não trazem uma melhoria significativa nos resultados. Os pares com parâmetros sociais e culturais não tiveram um impacto significativo na análise de precisão.

Tabela 4.2: Análise de Acurácia para configurações com três parâmetros.

Parâmetros	Acurácia				
	Média	Desv. Padrão	Mediana	Máx	Min
$i_0, i_1, i_2$	20,175	9,782	19,737	42,105	2,632
$i_0, i_1, i_3$	53,421	9,994	55,263	68,421	28,947
$i_0, i_1, i_4$	57,544	10,723	55,263	76,316	39,474
$i_0, i_1, i_5$	50,965	11,196	52,632	73,684	23,684

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 4.2

Parâmetros	Média	Desv. Padrão	Mediana	Máx	Min
$i_0, i_1, i_6$	43,509	10,520	44,737	60,526	21,053
$i_0, i_2, i_3$	49,824	9,373	48,684	73,684	28,947
$i_0, i_2, i_4$	58,596	9,321	59,210	76,316	36,842
$i_0, i_2, i_5$	49,825	12,779	52,632	73,684	18,421
$i_0, i_2, i_6$	38,772	10,771	36,842	60,526	21,053
$i_0, i_3, i_4$	77,456	9,887	76,316	92,105	47,368
$i_0, i_3, i_5$	51,491	12,181	55,263	68,421	23,684
$i_0, i_3, i_6$	55,789	8,446	57,895	68,421	34,211
$i_0, i_4, i_5$	84,824	6,900	86,842	94,737	63,158
$i_0, i_4, i_6$	64,649	11,072	65,789	81,579	44,737
$i_0, i_5, i_6$	54,298	9,387	52,632	76,316	42,105
$i_1, i_2, i_3$	59,299	9,418	59,210	76,316	34,211
$i_1, i_2, i_4$	64,736	12,977	68,421	84,211	26,316
$i_1, i_2, i_5$	57,456	10,064	59,210	76,316	34,211
$i_1, i_2, i_6$	45,526	11,359	44,737	65,789	18,421
$i_1, i_3, i_4$	79,386	8,494	78,947	92,105	52,632
$i_1, i_3, i_5$	54,649	9,593	55,263	73,684	31,579
$i_1, i_3, i_6$	56,5789	8,513	55,263	76,316	44,737
$i_1, i_4, i_5$	84,561	6,619	85,526	94,737	65,789
$i_1, i_4, i_6$	68,158	10,351	69,737	84,211	39,474
$i_1, i_5, i_6$	56,842	9,026	57,895	71,053	42,105
$i_2, i_3, i_4$	76,666	8,897	77,631	89,474	47,368
$i_2, i_3, i_5$	57,719	9,296	55,263	71,053	39,474
$i_2, i_3, i_6$	62,719	8,825	63,158	78,947	47,368
$i_2, i_4, i_5$	84,211	7,507	85,526	92,105	63,158
$i_2, i_4, i_6$	71,491	9,969	73,684	86,842	47,368
$i_2, i_5, i_6$	57,456	10,276	55,263	78,947	31,579
$i_3, i_4, i_5$	89,473	6,064	<b>92,105</b>	97,368	73,684
$i_3, i_4, i_6$	80,263	6,547	78,947	92,105	65,789
$i_3, i_5, i_6$	58,333	10,182	59,210	78,947	36,842
$i_4, i_5, i_6$	88,333	4,722	89,474	94,737	76,316

A Tabela 4.2 apresenta a análise para todas as combinações de parâmetros dispostos subconjuntos de três fatores. Nesta análise, os subconjuntos de



parâmetros com testes cognitivos nos arranjos, demonstraram uma melhoria na valor da acurácia, em comparação com a análise feita com conjuntos de dois parâmetros. O melhor valor mediano foi obtido pelos parâmetros triplos com apenas testes cognitivos ( $i_3$  - AD8,  $i_4$  - MEEM e  $i_5$  - CDR) com um pouco acima de 92% de precisão.

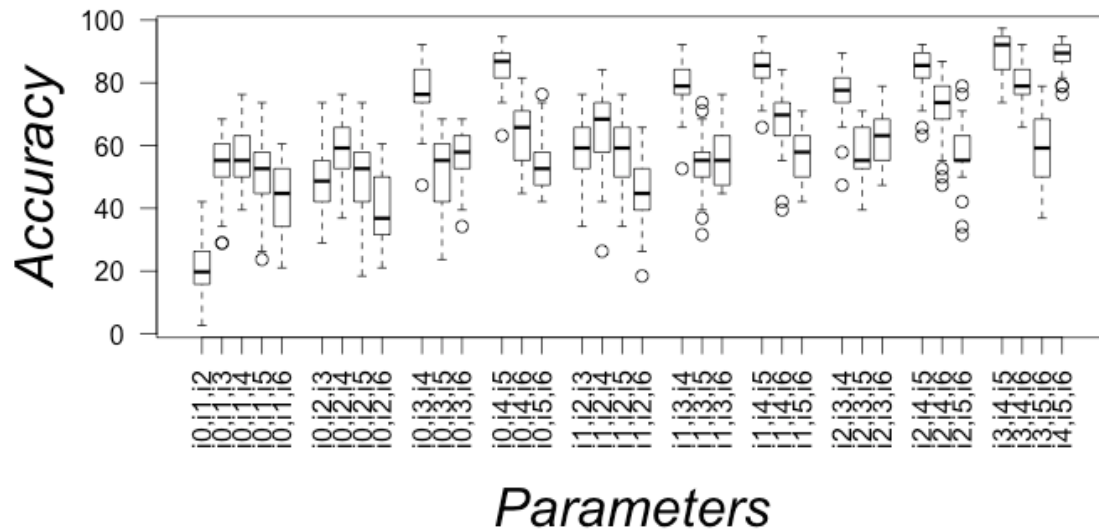


Figura 4.2: Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando três parâmetros.

A Figura 4.2 apresenta os resultados em relação à precisão usando gráficos boxplot para modelos de regressão considerando subconjuntos de três parâmetros. Nesta análise, o teste de fluência verbal traz bons resultados quando composto com MEEM e CDR. Quando o teste de fluência verbal foi organizado com AD8 e CDR não apresentou Mediana com valor significativo. As configurações com o parâmetro MEEM alcançam bons valores de precisão. As outras combinações não alcançam valores de Mediana satisfatórios.

Tabela 4.3: Análise de Acurácia para configurações com quatro parâmetros.

Acurácia					
Parâmetros	Média	Desv. Padrão	Mediana	Máx	Min
$i_0, i_1, i_2, i_3$	57,719	7,344	57,895	76,316	44,737
$i_0, i_1, i_2, i_4$	64,737	8,047	65,789	81,579	44,737
$i_0, i_1, i_2, i_5$	55,965	7,693	56,579	65,789	31,579
$i_0, i_1, i_2, i_6$	45,000	9,408	46,052	60,526	28,947

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 4.3

Parâmetros	Média	Desv. Padrão	Mediana	Máx	Min
$i_0, i_1, i_3, i_4$	75,790	6,820	76,316	89,474	63,158
$i_0, i_1, i_3, i_5$	61,754	7,239	63,158	73,684	44,737
$i_0, i_1, i_3, i_6$	58,158	8,724	60,526	76,316	39,474
$i_0, i_1, i_4, i_5$	82,895	6,727	82,895	94,737	68,421
$i_0, i_1, i_4, i_6$	68,684	7,829	68,421	84,211	52,632
$i_0, i_1, i_5, i_6$	61,140	8,678	60,526	86,842	47,368
$i_0, i_2, i_3, i_4$	70,877	7,376	71,053	86,842	57,895
$i_0, i_2, i_3, i_5$	61,491	10,308	63,158	78,947	28,947
$i_0, i_2, i_3, i_6$	61,842	7,962	60,526	76,316	42,105
$i_0, i_2, i_4, i_5$	82,895	7,594	84,211	97,368	65,789
$i_0, i_2, i_4, i_6$	71,403	8,051	71,053	84,211	55,263
$i_0, i_2, i_5, i_6$	63,158	9,116	63,158	78,947	44,737
$i_0, i_3, i_4, i_5$	87,105	5,796	88,158	97,368	73,684
$i_0, i_3, i_4, i_6$	78,157	8,988	78,947	92,105	55,263
$i_0, i_3, i_5, i_6$	64,999	7,638	63,158	81,579	52,632
$i_0, i_4, i_5, i_6$	83,070	5,427	84,211	92,105	73,684
$i_1, i_2, i_3, i_4$	75,702	7,778	76,316	94,737	57,895
$i_1, i_2, i_3, i_5$	67,807	7,237	65,789	86,842	57,895
$i_1, i_2, i_3, i_6$	65,614	8,875	65,789	86,842	50,000
$i_1, i_2, i_4, i_5$	83,070	8,313	84,211	94,737	63,158
$i_1, i_2, i_4, i_6$	72,193	5,892	72,369	81,579	5,895
$i_1, i_2, i_5, i_6$	59,386	7,171	57,895	76,316	47,368
$i_1, i_3, i_4, i_5$	89,386	6,004	89,474	100	73,684
$i_1, i_3, i_4, i_6$	78,947	5,985	78,947	89,474	68,421
$i_1, i_3, i_5, i_6$	62,193	9,662	65,789	76,316	36,842
$i_1, i_4, i_5, i_6$	84,210	5,740	84,211	94,737	73,684
$i_2, i_3, i_4, i_5$	87,105	7,127	86,842	97,368	65,789
$i_2, i_3, i_4, i_6$	79,386	5,785	80,263	89,474	65,789
$i_2, i_3, i_5, i_6$	69,824	6,936	68,421	84,211	57,895
$i_2, i_4, i_5, i_6$	85,965	4,903	86,842	94,737	71,053
$i_3, i_4, i_5, i_6$	90,965	4,515	<b>90,789</b>	100	81,579

A Tabela 4.3 mostra a análise de precisão para todas as combinações com quatro parâmetros. Na Figura 4.3 estão os resultados em relação à precisão usando

gráficos boxplot para modelos de regressão considerando quatro parâmetros. Os conjuntos de parâmetros com o melhor desempenho são obtidos apenas com os testes cognitivos. Neste caso, o teste de fluência verbal alcança bons resultados porque é influenciado pelos outros testes cognitivos.

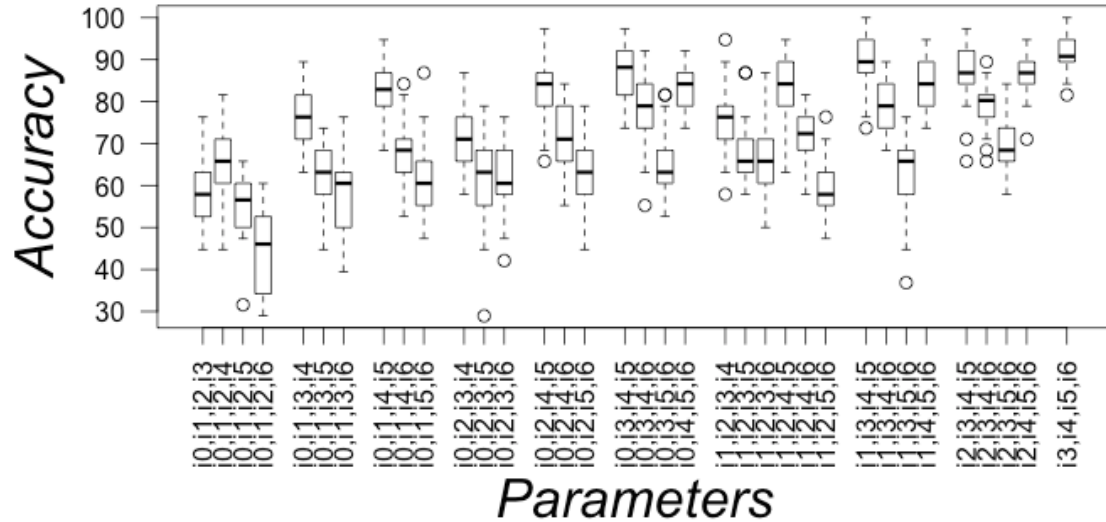


Figura 4.3: Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando quatro parâmetros.

Os outros conjuntos de parâmetros que são influenciados pelos dados demográficos (sócio-culturais) trazem o nível de precisão para baixo, ou seja, não atingem bons valores de Mediana em comparação com os demais subconjuntos. O melhor valor mediano para a precisão é obtido na configuração com apenas parâmetros de testes cognitivos ( $i_3$  - AD8,  $i_4$  - MEEM,  $i_5$  - CDR and  $i_6$  - SVFT), com valor um pouco acima de 90% de acurácia.

Tabela 4.4: Análise de Acurácia para configurações com cinco, seis e sete parâmetros.

Acurácia					
Parâmetros	Média	Desv. Padrão	Mediana	Máx	Min
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4$	72,105	7,898	73,684	89,474	52,632
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_5$	64,298	8,168	65,789	78,947	47,368
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_6$	61,316	6,525	60,526	76,316	50
$i_0, i_1, i_2, i_4, i_5$	81,053	8,130	81,579	94,737	63,158
$i_0, i_1, i_2, i_4, i_6$	69,298	7,059	71,053	84,211	57,895
$i_0, i_1, i_2, i_5, i_6$	61,403	9,408	63,158	76,316	44,737

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 4.4

Parâmetros	Média	Desv. Padrão	Mediana	Máx	Min
$i_0, i_1, i_3, i_4, i_5$	85,526	6,547	84,211	100	73,684
$i_0, i_1, i_3, i_4, i_6$	77,193	7,706	76,316	92,105	57,895
$i_0, i_1, i_3, i_5, i_6$	65,438	7,992	65,789	76,316	50
$i_0, i_1, i_4, i_5, i_6$	83,070	6,051	84,211	97,368	73,684
$i_0, i_2, i_3, i_4, i_5$	82,895	5,518	81,579	94,737	71,053
$i_0, i_2, i_3, i_4, i_6$	75,789	7,128	76,316	86,842	60,526
$i_0, i_2, i_3, i_5, i_6$	65,087	7,246	64,473	78,947	47,368
$i_0, i_2, i_4, i_5, i_6$	80,702	6,346	81,579	92,105	63,158
$i_0, i_3, i_4, i_5, i_6$	85,263	5,597	84,211	97,368	73,684
$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	86,929	4,910	<b>86,842</b>	94,737	73,684
$i_1, i_2, i_3, i_4, i_6$	79,649	5,075	80,263	89,474	68,421
$i_1, i_2, i_3, i_5, i_6$	65,702	7,491	63,158	81,579	50
$i_1, i_2, i_4, i_5, i_6$	81,491	8,944	82,895	94,737	57,895
$i_1, i_3, i_4, i_5, i_6$	86,316	6,607	85,526	100	73,684
$i_2, i_3, i_4, i_5, i_6$	84,912	6,554	85,526	94,737	68,421
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	84,386	7,213	<b>85,526</b>	97,368	68,421
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_6$	76,579	6,384	76,316	89,474	60,526
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_5, i_6$	63,421	7,951	63,158	81,579	47,368
$i_0, i_1, i_2, i_4, i_5, i_6$	80,351	7,072	81,579	92,105	65,789
$i_0, i_1, i_3, i_4, i_5, i_6$	81,754	6,406	80,263	92,105	71,053
$i_0, i_2, i_3, i_4, i_5, i_6$	82,807	7,811	84,211	94,737	60,526
$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5, i_6$	84,210	7,970	84,211	94,737	65,789
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5, i_6$	79,824	7,648	<b>81,579</b>	94,737	65,789

Na Tabela 4.4 são apresentadas as análises para todas as combinações com cinco, seis e sete (todos) parâmetros. O melhor valor de Mediana para acurácia foi obtida nas configurações que estão em negrito. Os conjuntos com testes cognitivos associados aos dados demográficos tiveram um impacto negativo, fazendo com que os testes cognitivos tenham os piores desempenhos comparativamente aos obtidos em outras configurações neste modelo regressor.

Nas Figuras 4.4, 4.5, 4.6 pode-se observar os gráficos boxplot da precisão obtida pelos testes cognitivos com dados demográficos. Nota-se claramente que essas configurações não alcançam uma precisão igual ou superior a 90%, como no caso apenas dos testes cognitivos.

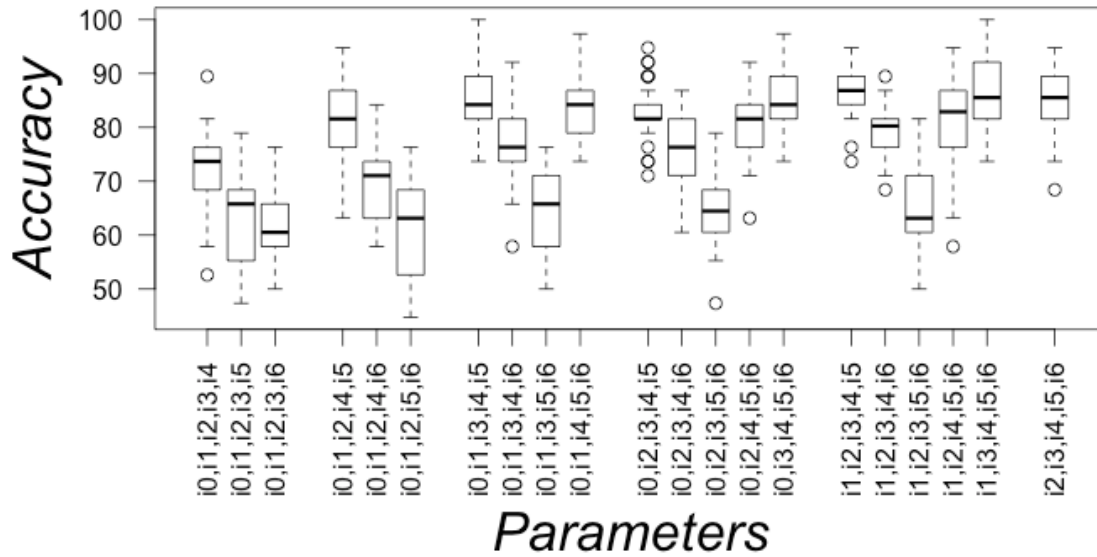


Figura 4.4: Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando cinco parâmetros.

Tabela 4.5: Análise da Variância usando teste ANOVA com as melhores configurações de parâmetros considerando p-value <5%

Configurações	$i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5, i_6$	$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	<i>all</i>
$i_4, i_5$	--	0,6	0,603	0,060	0,361	0,321
$i_3, i_4, i_5$	0,6	--	0,927	0,032	0,246	0,533
$i_3, i_4, i_5, i_6$	0,603	0,927	--	0,196	0,704	0,809
$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0,060	0,032	0,196	--	0,267	0,434
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0,361	0,246	0,704	0,267	--	0,844
<i>todos</i>	0,321	0,533	0,809	0,434	0,844	--

A Tabela 4.5 mostra a probabilidade de que a hipótese nula seja verdadeira, em outras palavras, a probabilidade de que não existe nenhuma diferença entre os grupos analisados. Neste caso, de acordo com o teste estatístico ANOVA, as configurações ótimas dos parâmetros foram avaliadas se há uma diferença significativa (valor  $p < 5\%$ ) entre os valores médios e a influência dos fatores em alguma variável dependente. No caso de haver a inclusão de parâmetros não relacionados aos testes cognitivos, há uma perda na significância estatística, em comparação com os conjuntos restritos aos testes cognitivos.

A Tabela 4.6 mostra os resultados da análise dos dados dos conjuntos das melhores configurações de parâmetros utilizando para o teste não-paramétrico de Wilcoxon, com o valor  $p < 5\%$  para indicar que há significância estatística entre as medianas dos pares de dados. As configurações contendo apenas testes cognitivos

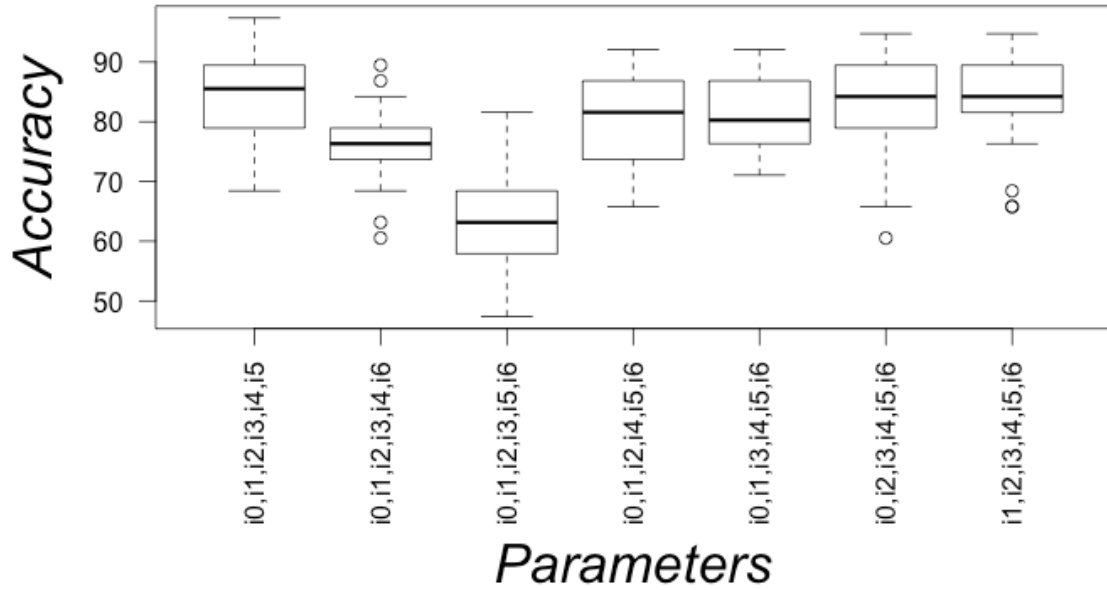


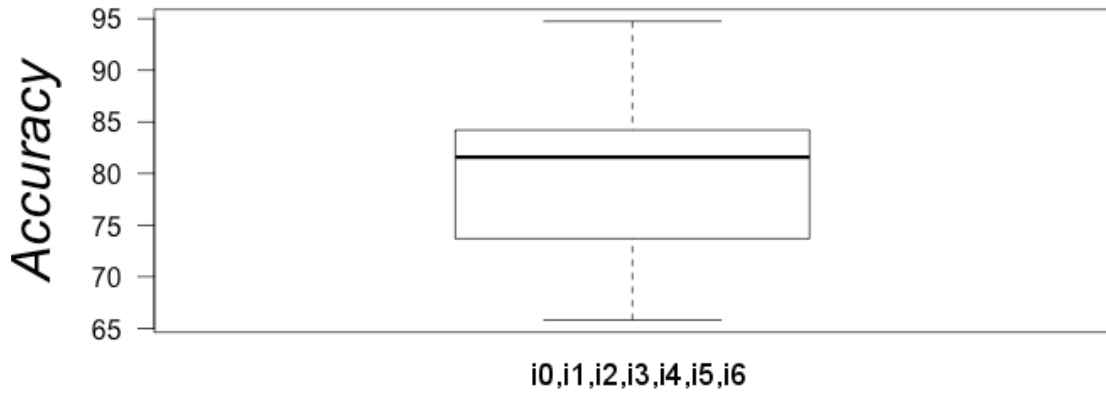
Figura 4.5: Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando seis parâmetros.

Tabela 4.6: Wilcoxon analysis with best configurations parameters with p-value <5%

Configurações	$i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5, i_6$	$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	<i>all</i>
$i_4, i_5$	--	0,0009 $\Delta$	0,00004 $\Delta$	0,061 $\nabla$	0,503 $\nabla$	0,988 $\nabla$
$i_3, i_4, i_5$	0,999 $\nabla$	--	0,27 $\nabla$	0,974 $\nabla$	0,997 $\nabla$	1 $\nabla$
$i_3, i_4, i_5, i_6$	1 $\nabla$	0,736 $\nabla$	--	0,999 $\nabla$	0,999 $\nabla$	1 $\nabla$
$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0,941 $\nabla$	0,027 $\Delta$	0,002 $\Delta$	--	0,92 $\nabla$	0,999 $\nabla$
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0,503 $\nabla$	0,003 $\Delta$	0,0001 $\Delta$	0,085 $\nabla$	--	0,991 $\nabla$
<i>todos</i>	0,012 $\Delta$	0,000034 $\Delta$	0,0000007 $\Delta$	0,00006 $\Delta$	0,0094 $\Delta$	--

mostram significância estatística. No teste de Wilcoxon para amostras pareadas,  $\Delta$  indica que há significância estatística e  $\nabla$  indica que não há significância estatística entre os conjuntos das amostras analisadas. É importante perceber que os conjuntos de dados referentes a todos os parâmetros, não apresentam valores com significância estatística, indicando a influência negativa dos dados demográficos sobre os testes cognitivos.

A Tabela 4.7 apresenta o resultado da análise sobre os grupos a fim de verificar se distribuição de probabilidade dos dados pode ser aproximada de uma distribuição normal. Para isso foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk com as melhores configurações de parâmetros, considerando o valores dos resultados abaixo de 5% indicando que há significância estatística na distribuição normal dos dados. No caso dos conjuntos com apenas testes cognitivos verifica-se significância na



## Parameters

Figura 4.6: Análise da acurácia usando gráfico boxplot para os modelos de regressão considerando todos os sete parâmetros.

Tabela 4.7: Análise das melhores configurações de parâmetros com o teste de Shapiro-Wilk

Configurações	Resultados
$i_4, i_5$	0,02534
$i_3, i_4, i_5$	0,04466
$i_3, i_4, i_5, i_6$	0,3409
$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0,06027
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0,3553
<i>all</i>	0,5312

distribuição normal, o que não ocorre com outras configurações. No entanto, no caso em que os testes cognitivos acrescidos são acrescidos do teste de fluência verbal o resultado não indica que houve distribuição normal significativa.

Tabela 4.8: Análise da curva ROC para cada conjunto de melhores parâmetros de configuração.

Curva ROC	$i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5, i_6$	$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	<i>all</i>
Sensibilidade	97,481	96,721	98,291	96,579	96,548	94,995
Especificidade	97,085	95,789	96,039	95,604	94,045	94,5

A Figura 4.7 mostra os gráficos de convergência do processo de treinamento e validação para as melhores configurações de parâmetros obtidos pelo uso do modelo de regressão. Cada gráfico demonstra que o modelo de regressão é executado e converge independentemente do número de parâmetros utilizados e antes do número máximo de execuções alcançado.

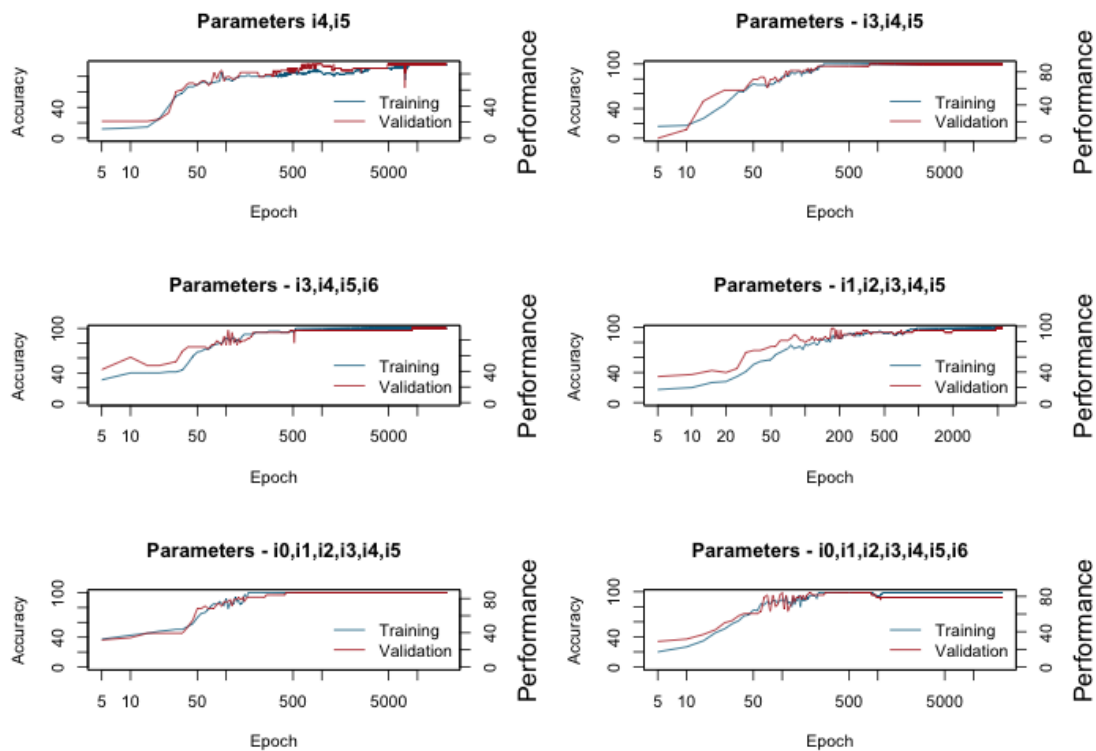


Figura 4.7: Análise de convergência das melhores configurações de parâmetros.

A Tabela 4.8 mostra a análise do ponto de corte dos dados de cada conjunto durante o processo de predição usando as métricas de **Sensibilidade** (verdadeiros positivos) e **Especificidade** (verdadeiros negativos) em uma análise multiclasse (dados de Controles, DCL e DA). Pode-se observar que os valores mais altos de Sensibilidade e Especificidade foram obtidos nos conjuntos com o uso apenas de testes cognitivos.

A Figura 4.8 mostra os gráficos *boxplot* com base na análise da curva ROC relativa à métrica de sensibilidade para cada conjunto de configurações. De acordo com a análise ROC, as configurações que possuem apenas os testes cognitivos alcançam o melhor valor de sensibilidade, ficando acima de 97%. Para calcular a área sob a curva, convertamos o processo de classificação em três classes (Controle, DCL e Demência) em um problema único, considerando a análise de precisão (ou seja, se o classificador realizou a tarefa de maneira correta ou errada) e, então, é possível calcular a área sob a curva usando a forma canônica.

Os resultados apresentados indicam um comportamento não esperado a princípio, bastante surpreendentes, uma vez que a literatura informa que a informação social é decisiva para o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve



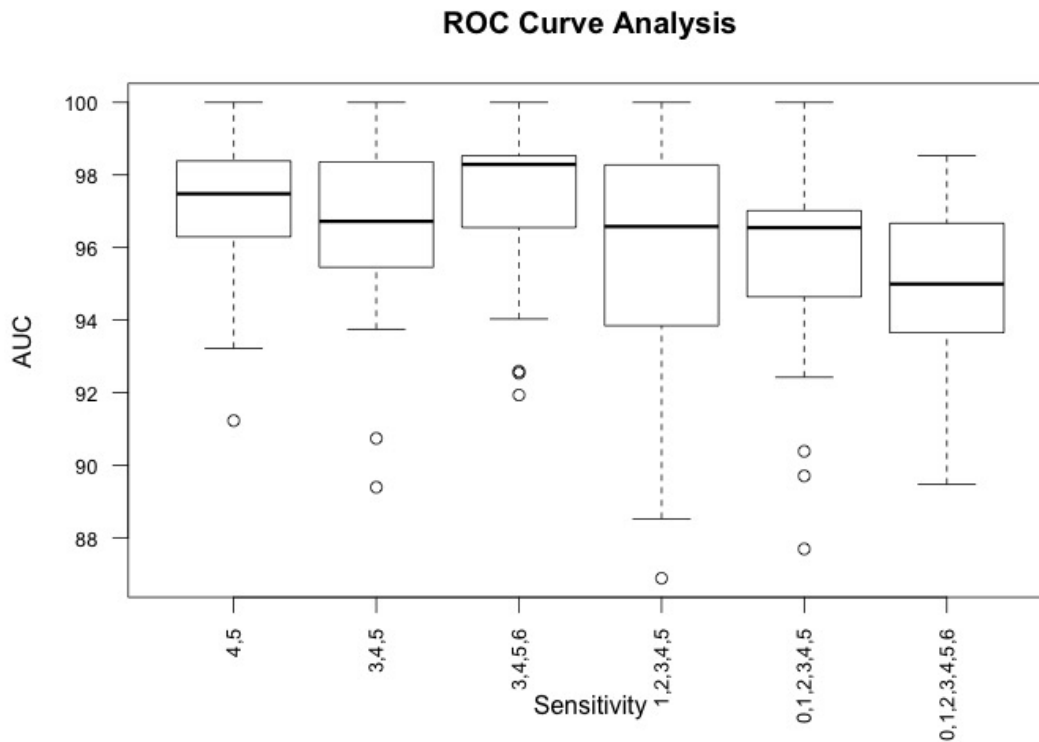


Figura 4.8: Análise de Sensibilidade na ROC para as melhores configurações.

e demência. Este trabalho traz a crença de que as informações relativas ao tempo de estudo, idade e sexo podem ser inferidas pelo sistema quando todos os testes cognitivos são considerados. A melhor configuração em termos de precisão, com os testes cognitivos MEEM, CDR, AD8 e TFVS, também é confirmada quando a sensibilidade e especificidade da curva ROC são avaliadas.

#### 4.1.1 Análise comparativa com outras técnicas de Aprendizagem de Máquina para classificação

Para uma análise completa nesta primeira fase do trabalho, algumas técnicas de Aprendizagem de Máquina com modelos de regressão linear e não-linear foram aplicadas na mesma base de dados. Neste estudo, consideramos dois conjuntos de configurações de parâmetros, com apenas os escores obtidos em testes cognitivos e outro com todos os parâmetros do banco de dados, ou seja, com 4 (MEEM, CDR, AD8 e TFVS) ou 7 (todos) parâmetros, respectivamente.

Durante a análise, avaliamos as precisões obtidas de acordo com o desempenho das seguintes técnicas que são estado-da-arte em aprendizagem de máquina:

Tabela 4.9: Análise de precisão por estatística descritiva (média, desvio padrão e mediana) das melhores configurações de resultados em comparação com o desempenho de todos os parâmetros.

Configurações	Média	Desv. Padrão	Mediana
<i>i3, i4, i5</i>	89,47363	6,064	92,105
<i>i3, i4, i5, i6</i>	90,96493	4,5149	90,7895
<i>todos</i>	79,82456	7,64379	81,579

Random Forest[101], Stochastic Gradient Boosting [119], Support Vector Machines (SVM) [120] e Modelo de Regressão Linear (Linear Regression Model - LRM) [121]. Todas essas técnicas foram implementadas em R (ambiente computacional para operações estatísticas) [122]. Os resultados são descritos através das operações de Média, Desvio Padrão e Mediana, e foram obtidos após 30 execuções no mesmo conjunto de dados com variações nos conjuntos de treinamento e testes, de acordo com utilizado no modelo de regressão em Redes Neurais Artificiais.

Tabela 4.10: Análise de precisão em termos de média, desvio padrão e mediana nas melhores configurações de resultados em comparação com o desempenho de todos os parâmetros.

Técnicas	Número de Parâmetros	Média	Desv. Padrão	Mediana
<i>RandomForest</i>	4	96,7568	2,9607	97,30
	7	96,3063	3,2898	97,30
<i>StochasticGradientBoosting</i>	4	95,3153	4,1950	94,59
	7	94,4144	4,2546	94,59
<i>SVM</i>	4	94,4144	3,7512	94,59
	7	92,2522	4,6938	91,89
<i>LRM</i>	4	65,2067	6,2499	65,27
	7	61,5099	5,8033	59,25

Na Tabela 4.10 apresenta-se o desempenho dos modelos de regressão linear e não-linear. A hipótese deste trabalho é validada por essas técnicas, especificamente através de modelos não-lineares, indicando que com apenas quatro parâmetros (*scores* dos testes cognitivos) os resultados obtidos apresentam taxa de alta precisão, não necessitando todos os dados demográficos, para se atingir um diagnóstico aceitável para essas patologias.

A Tabela 4.11 mostra a análise de precisão com dados desagregados dados para as três classes de diagnóstico. A precisão para cada classe foi obtida através da regressão com a rede neural multicamadas (RNA MLP) e Random Forest (RF) e todos os valores são normalizados. No processamento do RNA, a precisão

Tabela 4.11: Análise de precisão por subclasses Controle, DCL e Demência, com quatro e sete parâmetros nos modelos RNA e Random Forest.

Técnicas	Parâmetros	Classe	Média	Desv Padrão	Mediana
<i>RedesNeuraisArtificiais</i>	<i>i3, i4, i5, i6</i>	<i>Controle</i>	0,6045	0,4092	0,7525
		<i>DCL</i>	0,8122	0,3287	0,9222
		<i>Demência</i>	0,6923	0,3970	0,8814
	<i>all</i>	<i>Controle</i>	0,5624	0,2695	0,5635
		<i>DCL</i>	0,7936	0,2817	0,8856
		<i>Demência</i>	0,7370	0,3060	0,8619
<i>RandomForest</i>	<i>i3, i4, i5, i6</i>	<i>Controle</i>	0,9936	0,0207	1,0000
		<i>DCL</i>	0,9712	0,0356	0,9773
		<i>Demência</i>	0,9746	0,0398	1,0000
	<i>all</i>	<i>Controle</i>	0,9948	0,0099	1,0000
		<i>DCL</i>	0,9608	0,0329	0,9705
		<i>Demência</i>	0,9627	0,0269	0,9655

desagregada não obteve o mesmo valor do valor de precisão geral. A classe DCL no processamento RNA obteve melhor desempenho em comparação com as outras duas categorias, provavelmente devido à quantidade de dados de subclasse no conjunto de dados de teste, veja Tabela 3.6. Com a técnica Random Forest, essas diferenças entre as subclasses não são relevantes, uma vez que esta técnica lida com o processo de *overfitting* do conjunto de treinamento para reduzir a variação nos dados.

## 4.2 Fase 2 - Polimorfismos Genéticos

A segunda fase deste trabalho de pesquisa continua a investigação da fase anterior, com análise da seleção de características e incluindo a análise sobre a relevância dos parâmetros relacionados a polimorfismos genéticos, os quais podem ser associados ao diagnóstico de DCL e Demência como a Doença de Alzheimer.

A originalidade deste trabalho continua e utiliza-se de seleção de características, na base de dados analisada, baseada em técnicas de aprendizagem de máquina, tais como RNA e Random Forest (RF), a fim de indicar a melhor configuração de parâmetros com alto desempenho de acordo com os valores de precisão obtidos por essas técnicas durante o processo de aprendizado e classificação desses dados. As técnicas de aprendizagem de máquina utilizadas, foram aplicadas exclusivamente nesta fase, devido ao fato de procurarmos observar o processo de aprendizagem tanto com uma técnica considerada mais simples (RNA) quanto com uma técnica

mais robusta (RF) que apresentou melhores resultados na fase anterior desta pesquisa. Essas técnicas são aplicadas para analisar o impacto de cada conjunto de parâmetros para obter a melhor acurácia incluindo dados de marcadores genéticos com testes cognitivos e dados demográficos (sócio-culturais). Este processo de análise da classificação será feito de acordo com os dados dos indivíduos com declínio cognitivo, demência e os considerados saudáveis (controle). Será verificada a relevância dos parâmetros para melhorar a precisão da classificação, analisando dados como processo de aprendizagem supervisionada durante os estágios de treinamento, generalização e validação (teste) de grupos de parâmetros e submetidos a análise estatística utilizando testes não paramétricos e de estatística descritiva.

A Tabela 4.12 apresenta a análise de precisão com diferentes configurações de parâmetros aplicadas às técnicas de RNA e RF. Todos os resultados são com análise estatística para permitir identificar as melhores configurações de acordo com a média, desvio padrão, mediana e também valor mínimo e máximo obtido em cada configuração. Esta análise mostra a força dos testes cognitivos para obter as melhores precisões independentes de marcas genéticas ou dados demográficos. Marcadores genéticos quando observados isoladamente não conseguem bons resultados em comparação com os testes cognitivos isolados.

Tabela 4.12: Análise de precisão para diferentes configurações de parâmetros usando técnicas RNA e RF.

Acurácia						
Configs.	Técnica	Média	Desv. Padrão	Mediana	Min	Max
<i>TestesCognitivos</i>	RF	0,9604	0,0380	0,9730	0,8649	1,0000
	RNA	0,9153	0,0530	0,9189	0,7568	1,0000
<i>TestesCognitivos+</i> <i>Marcadores</i>	RF	0,9631	0,0288	0,9730	0,8919	1,0000
	RNA	0,8892	0,0439	0,8919	0,7838	0,9730
<i>SocioCult+</i> <i>TestesCognitivos</i>	RF	0,9649	0,0311	0,9730	0,9189	1,000
	RNA	0,8991	0,0437	0,8919	0,8108	0,9730
<i>Marcadores</i>	RF	0,4054	0,0487	0,4054	0,3243	0,4865
	RNA	0,4631	0,0830	0,4595	0,2432	0,6216
<i>Todos</i>	RF	0,9667	0,0290	0,9730	0,9189	1,0000
	RNA	0,8604	0,0655	0,8649	0,7027	0,9459

A Tabela 4.13 contém a análise de dados desagregados para cada configuração

de parâmetros e classe de diagnóstico (controle, DCL e Demência) usando as técnicas de aprendizagem de máquina. Esta análise permite observar a distribuição dos dados sob o ponto de vista estatístico nas três classes de diagnóstico.

Tabela 4.13: Análise de desagregação de dados de acordo com as configurações dos parâmetros e classes de diagnóstico com diferentes técnicas.

Configs.	Técnica	Classe	Média	Desv. Padrão	Mediana
<i>TestesCognitivos</i>	<i>RF</i>	Controle	0,9969	0,0092	1,0000
		DCL	0,9624	0,0339	0,9730
		Demência	0,9578	0,0316	0,9613
	<i>RNA</i>	Controle	0,9476	0,0792	0,9841
		DCL	0,9211	0,0424	0,9209
		Demência	0,9446	0,0311	0,9476
<i>TestesCognitivos+ Marcadores</i>	<i>RF</i>	Controle	0,9978	0,0057	1,0000
		DCL	0,9631	0,0317	0,9722
		Demência	0,9577	0,0354	0,9655
	<i>RNA</i>	Controle	0,9349	0,0742	0,9760
		DCL	0,8994	0,04931	0,9098
		Demência	0,9237	0,0510	0,9395
<i>SocioCult+ TestesCognitivos</i>	<i>RF</i>	Controle	0,9945	0,0111	1,0000
		DCL	0,9594	0,0312	0,9655
		Demência	0,9639	0,0293	0,9642
	<i>RNA</i>	Controle	0,9263	0,08086	0,9259
		DCL	0,8948	0,0476	0,8915
		Demência	0,9241	0,0401	0,9258
<i>Marcadores</i>	<i>RF</i>	Controle	0,4958	0,0324	0,5000
		DCL	0,5033	0,0561	0,5073
		Demência	0,5323	0,0653	0,5339
	<i>RNA</i>	Controle	0,4989	0,0059	0,5000
		DCL	0,5000	0,0625	0,5207
		Demência	0,5171	0,0591	0,5273
<i>Todos</i>	<i>RF</i>	Controle	0,9940	0,0136	1,0000
		DCL	0,9561	0,0375	0,9714
		Demência	0,9561	0,0356	0,9615
	<i>RNA</i>	Controle	0,8765	0,0964	0,8641
		DCL	0,8575	0,0566	0,8579
		Demência	0,9056	0,0489	0,9126

O conjunto de dados foi submetido a uma análise referente à importância de cada parâmetro, usando uma abordagem baseada em RNA com Aprendizagem com Quantização de Vetor (*Learning Vector Quantization* - LVQ) [126] como abordagem de aprendizagem usando o método de treinamento conhecido como do *winner-take-all* de Hebb [127]. LVQ usa abordagens supervisionada e

não-supervisionada para formar classificadores [118]. A análise de importância é mostrada na Figura 4.9 e o parâmetro MEEM atinge o maior valor de importância em comparação com os demais parâmetros.

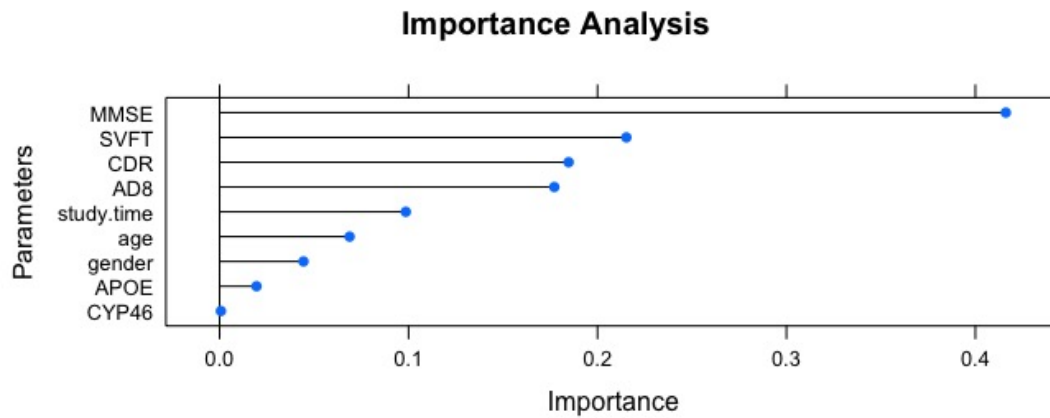


Figura 4.9: Análise da importância de cada parâmetro no processo de diagnóstico com a classificação baseado no método de aprendizagem *Learning Vector Quantization*.

Tabela 4.14: Análise de precisão entre melhores testes cognitivos e polimorfismos usando técnicas de RNA e Random Forest.

Acurácia						
Configs.	Técnica	Média	Desv. Padrão	Mediana	Mín	Max
<i>MEEM + CYP46A1</i>	RF	0,7647	0,0742	0,7703	0,6216	0,8919
	RNA	0,8144	0,0575	0,8108	0,7027	0,9730
<i>MEEM + APOE4</i>	RF	0,7829	0,0671	0,7973	0,6486	0,8919
	RNA	0,8117	0,0671	0,8108	0,5676	0,9459
<i>MEEM + Marcadores</i>	RF	0,7631	0,0580	0,7703	0,6486	0,8378
	RNA	0,8126	0,0516	0,8108	0,7297	0,8919
<i>CDR + CYP46A1</i>	RF	0,7523	0,0541	0,7568	0,6757	0,8649
	RNA	0,7910	0,0413	0,7838	0,7297	0,9189
<i>CDR + APOE4</i>	RF	0,7775	0,0661	0,7838	0,6486	0,8919
	RNA	0,7937	0,0524	0,7838	0,6757	0,8919
<i>CDR + Marcadores</i>	RF	0,7703	0,0490	0,7838	0,6757	0,8649
	RNA	0,7739	0,0712	0,7703	0,5676	0,8649

Na Figura 4.10 é mostrada uma análise referente à seleção de características

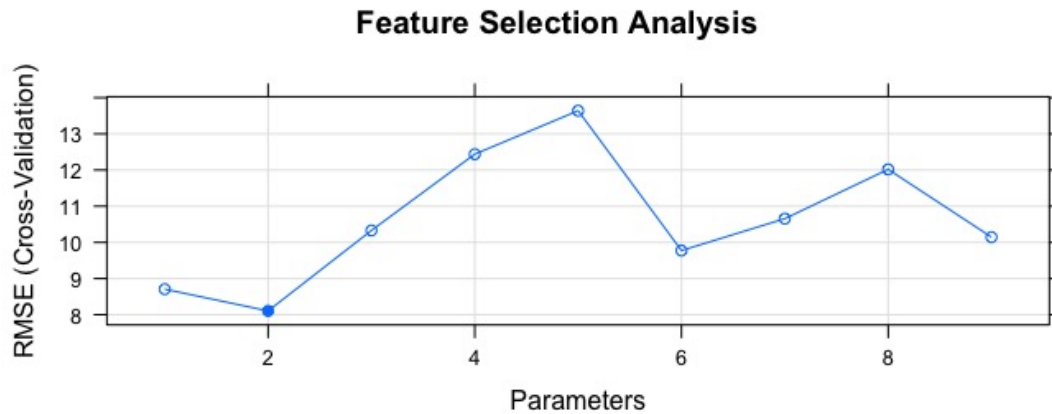


Figura 4.10: Análise da seleção de características usando a abordagem recursiva (RFE) no algoritmo RF.

(feature selection) usando a técnica RF aplicada a um método de seleção de característica recursiva (recursive feature selection - RFE) para classificar os fatores de acordo com a variável e seu menor valor de erro de predição. Nesta análise, relaciona-se aos fatores i4 e i5 (testes cognitivos MEEM e CDR, respectivamente), que atinge o melhor desempenho com o método de *ressampling* de validação cruzada (divisão da base de dados através da técnica *k-fold cross validation*).

Assim, outra análise apenas com os melhores fatores (testes cognitivos) associados aos polimorfismos genéticos são apresentados na Tabela 4.14 e pode-se perceber que esses testes cognitivos com cada marcador isolado ou com ambos os marcadores (CYP46 e APOE) não atingem o mesmo desempenho que o alcançado utilizando-se apenas os testes cognitivos, com seus valores médios de acurácia estão abaixo de 82 %.

A Tabela 4.15 mostra os resultados para o teste não-paramétrico de Wilcoxon, com o parâmetro  $p\text{-value} < 5\%$  para indicar que há significância estatística entre pares de dados. Este teste de Wilcoxon as amostras foram pareadas, e utilizou-se a referência gráfica com  $\Delta$  para indicar que houve significância estatística e  $\nabla$  para indicar que não houve significância estatística entre os conjuntos de dados analisados. As configurações contendo apenas testes cognitivos mostram significância estatística e há significância estatística em casos com marcação genética especialmente em casos com técnica RNA e em comparação com casos de testes cognitivos.

A análise da variância foi realizada com teste ANOVA, conforme apresentado na Tabela 4.16 mostra as configurações ótimas dos parâmetros e se há uma diferença significativa ( $p\text{-value} < 5\%$ ) entre os valores médios e a influência dos fatores

Tabela 4.15: Análise de Wilcoxon com os melhores parâmetros de configurações com  $p\text{-value} < 5\%$

Config.	Técnica	<i>Testes Cognitivos</i>	<i>Testes Cognitivos Markups</i>	<i>SocioCult+ Testes Cognitivos</i>	<i>CYP46+ APOE</i>	<i>Todos</i>
<i>Testes Cognitivos</i>	RF	1 ▽	1 ▽	1 ▽	2,20E-16△	1 ▽
	RNA	5,03E-01▽	2,95E-02△	1,27E-02△	1,49E-11△	2,88E-06△
<i>Testes Cognitivos Markups</i>	RF	5,03E-01 ▽	5,85E-01 ▽	4,94E-01 ▽	1,48E-11 △	3,89E-01▽
	RNA	4,43E-05△	2,98E-07△	2,31E-08△	1,46E-11△	2,73E-10△
<i>SocioCult+ Testes Cognitivos</i>	RF	1 ▽	1 ▽	1 ▽	2,20E-16△	1 ▽
	RNA	9,72E-01▽	5,03E-01▽	4,16E-01▽	1,49E-11△	1,05E-03△
<i>CYP46+ APOE</i>	RF	5,12E-01▽	6,34E-01 ▽	5,03E-01 ▽	1,48E-11 △	3,78E-01▽
	RNA	3,05E-05△	2,56E-07△	9,50E-09△	1,46E-11△	2,49E-10 △
<i>Todos</i>	RF	1 ▽	1 ▽	1 ▽	9,93E-01▽	1 ▽
	RNA	1 ▽	1 ▽	1 ▽	9,86E-01 ▽	1 ▽

em alguma variável dependente. Fica claro que a inclusão de parâmetros não relacionados a testes cognitivos apresenta uma perda na significância estatística, em comparação com os conjuntos restritos aos testes cognitivos.



Tabela 4.16: Análise ANOVA para identificar o grau de variabilidade entre as amostras de testes cognitivos e demográficos com os marcadores genéticos considerando  $p\text{-value} < 5\%$

Configs.	<i>Testes Cognitivos</i>	<i>Testes Cognitivos Markups</i>	<i>SocioCult+ Testes Cognitivos</i>	<i>CYP46+ APOE</i>	<i>Todos</i>
<i>Testes Cognitivos</i>	–	0,4890	0,6880	0,4260	0,5190
<i>Testes Cognitivos Markups</i>	0,4890	–	0,4190	0,4970	0,1880
<i>SocioCult+ Testes Cognitivos</i>	0,6880	0,4190	–	0,8100	<b>0,0011</b>
<i>CYP46 + APOE</i>	0,4260	0,4970	0,8100	–	0,2750
<i>Todos</i>	0,5190	0,1880	<b>0,0011</b>	0,2750	–

# Capítulo 5

## Conclusões e Trabalhos Futuros

“Descobri como é bom chegar quando se tem paciência. E para se chegar, onde quer que seja, aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão. É preciso, antes de mais nada, querer.”

— Amyr Klink

### 5.1 Comentários conclusivos

Neste trabalho foi apresentada uma proposta baseada em modelos computacionais, referentes à aprendizagem de máquina, abordagem de Inteligência Computacional para geração de sistemas com algoritmos que analisam um conjunto de dados para extração de padrões, a fim de classificar ou gerar um modelo regressor, sem a necessidade de programação explícita de regras condicionais para análise desses dados. Com isso, modelos de regressão não-linear foram utilizados com dados de parâmetros para indivíduos com diagnóstico de declínio cognitivo e demência, bem como pacientes que não apresentam essas patologias. A base de dados utilizada foi uma base de dados real e nesta base os pacientes com demência possuem indicação da Doença de Alzheimer (DA) e estão sendo tratados como sendo portadores dessa patologia, mesmo a DA sendo atualmente uma doença que não há garantias para fechamento de diagnóstico com o paciente vivo, por conta da necessidade de realizar um procedimento para análise da estrutura da massa encefálica do paciente, o que normalmente ocorre nos casos *post-mortem*.

Um dos objetivos desta pesquisa foi fornecer uma abordagem para ser utilizada numa ferramenta ou processo de suporte à decisão para diagnóstico das patologias analisadas. Esta abordagem fazendo uso de algoritmos de inteligência

computacional, os quais analisam diferentes conjuntos de parâmetros (gênero, idade, nível de educação (tempo de estudos) e resultados de testes cognitivos (MEEM, CDR, AD8 e TFVS) e presença de marcadores genéticos (CYP46A1 e APOE4). é importante destacar que para este trabalho foram observadas as recomendações e nomenclaturas descritas no DSM-5 para o processo de diagnóstico de doenças neurodegenerativas, mas esta pesquisa apresenta uma abordagem não contemplada na citada publicação, e poderá ser ajustada para alinhar-se com as diretrizes do DSM-5 em trabalhos futuros.

Durante as experiências da Fase 1, as observações demonstraram que usando apenas os testes cognitivos, particularmente o MEEM, CDR e AD8, aumentam a assertividade para diagnosticar indivíduos com declínio cognitivo ou demência (doença de Alzheimer), alcançando 92% de Mediana na precisão de acerto na classificação dos indivíduos e analisando pela curva ROC com 96,7% e 95,8% pelas métricas de Sensibilidade e Especificidade respectivamente. O TFVS não traz influência robusta e decisiva sobre os resultados finais, com 90,8% de valor na Mediana da acurácia no modelo regressor, mas pode ser útil a depender do contexto que envolva a técnica de aprendizagem aplicada. O conjunto com todos os testes cognitivos obteve pela curva ROC valores de 98,2% e 96% para as métricas de Sensibilidade e Especificidade, respectivamente. Os parâmetros demográficos (sociais e culturais) não impulsionam positivamente o desempenho do modelo regressivo, mesmo assim o modelo regressor com os dados demográficos em conjunto com os testes cognitivos obteve acurácia com Mediana acima de 80%, que ainda pode ser considerado um bom resultado, para o problema proposto. Desta forma, conclui-se que indicando um conjunto de parâmetros contendo apenas os testes cognitivos, esse fatores tornam-se suficientes para ter a informação referente ao diagnóstico de indivíduos com as patologias relatadas com alto nível de precisão, o que poderá auxiliar no processo de diagnóstico de declínio cognitivo e o prognóstico da demência.

Estes resultados são encorajadores e parece razoável afirmar que a abordagem sugerida é uma ferramenta valiosa para identificar pacientes com demência ou DCL e também para apoiar a área clínica no processo de diagnóstico, fornecendo uma ferramenta de decisão de suporte com alto grau de acerto no diagnóstico de doenças neurodegenerativas. Esta primeira fase da pesquisa realizou análises com um modelo de regressão simples, a rede neural MLP. A partir desta análise, foram aplicadas técnicas de aprendizagem de máquina mais sofisticadas e robustas com abordagem supervisionada, e modelos não-lineares como *Random Forest*, SVM e

*Stochastic Gradient Boosting* atingem taxas de acerto acima de 90% no processo de classificação dos dados. Modelo de regressão linear foi aplicado também nas configurações de dados analisadas, mas não obteve desempenho satisfatório, fortalecendo a observação de que esse problema é característico para modelos não-lineares devido à sua complexidade. Análises foram baseadas em conjunto de fatores com apenas os testes cognitivos e outros conjunto formado por todos os fatores. Como resultante da análise das técnicas, e de acordo com as características de cada técnica, a abordagem com *Random Forest* obteve os resultados com melhor desempenho e mediana da acurácia acima de 97% em ambas as configurações de dados analisadas. *Random Forest* tornou-se a referência para a análise em todos os cenários de avaliação realizados neste trabalho.

A segunda fase deste trabalho tratou de analisar a relevância dos polimorfismos genéticos CYP46A1 e APOE, para o processo de diagnóstico de declínio cognitivo leve e demência, usando técnicas de aprendizagem de máquina em uma base de dados real. As técnicas aplicadas nesta fase do trabalho foram RNA e *Random Forest*, e ambas as técnicas realizaram a classificação da base de dados com desempenhos similares. Entretanto a técnica *Random Forest*, por sua característica de *bootstrapping* com múltiplas árvores, obteve um desempenho geral melhor que a RNA, o que não invalida esta abordagem como modelo regressor não-linear com boa eficácia.

Os polimorfismos genéticos não tiveram uma relevância igual ou melhor que os testes cognitivos, no processo de classificação dos indivíduos, conforme cada classe de diagnóstico, independente da técnica de aprendizagem de máquina utilizada.

Os experimentos demonstraram que os testes cognitivos continuam obtendo alta precisão no processo de classificação e regressão usando técnicas de aprendizado de máquina. Os marcadores genéticos não influenciam os resultados a ponto de serem realmente decisivos no aumento do desempenho do classificador, mesmo se estão agrupados ou não com os outros fatores. As configurações analisadas com marcadores genéticos não apresentam desempenho maior que em comparação com as configurações apenas de testes cognitivos. Foi realizada uma análise de dados desagregados para verificar a distribuição dos dados de acordo com cada classe de diagnóstico, além disso foram testadas diferentes abordagens de aprendizado de máquina e análises estatísticas realizadas para observar o desempenho dos polimorfismos genéticos no conjunto de dados.

Uma análise da importância de cada parâmetro usando o método LVQ mostra que o MEEM ainda obteve o melhor desempenho comparado aos outros fatores.

Uma análise de *feature selection* com Random Forest, juntamente com método de seleção de recurso recursivo, foi realizada e indica o MEEM e o CDR com os melhores desempenhos. Uma análise específica com MEEM e CDR com os polimorfismos genéticos foi feita e demonstra uma redução no valor da Mediana da acurácia com essas configurações, chegando a quase 82% em algumas configurações analisadas.

Em todos os experimentos e análises nas duas fases desta pesquisa foram realizadas testes estatísticos paramétricos e não-paramétricos, tais como Wilcoxon, ANOVA e Shapiro-Wilk. O teste não-paramétrico de Wilcoxon confirma que a significância estatística da configuração com testes cognitivos, os marcadores genéticos não têm significância estatística para o processo de diagnóstico, em comparação com configurações de testes cognitivos ou dados demográficos neste conjunto de dados. O teste ANOVA utilizado para analisar a significância estatística sobre a variabilidade entre as bases de dados utilizadas no processo de aprendizagem. Shapiro-Wilk foi utilizado na primeira fase do trabalho para avaliar a significância estatísticas dos dados analisados em termos de distribuição normalizada desses dados.

Este trabalho torna-se relevante devido ao fato de auxiliar como componente de ferramenta de suporte à decisão ao diagnóstico precoce de doenças neurodegenerativas, com testes cognitivos obtendo alto grau de confiabilidade, o que pode permitir dar início ao tratamento mais rapidamente, trazendo qualidade de vida para pacientes e familiares, na medida do possível.

Outras técnicas de aprendizagem de máquina podem ser objeto de estudo no futuro, com o objetivo de desenvolver uma ferramenta de suporte de diagnóstico, como uma implementação baseada em aprendizagem de máquinas sem supervisão apresentada por Zeng et al. (2014) [128]. Esta abordagem foi utilizada para a identificação precisa da principal depressão através de um agrupamento de dados, a partir de exames de imagem de ressonância magnética funcional, uma alternativa para a ausência de informações clínicas na pesquisa de transtornos psiquiátricos.

## **5.2 Resumo das atividades complementares desenvolvidas**

Os resultados obtidos na primeira fase da pesquisa foram publicados na revista *Computer Methods and Programs in Biomedicine* (Elsevier). Mais detalhes sobre

a publicação e seu respectivo *status* de submissão estão presentes no Apêndice A. Este artigo foi escolhido como um dos melhores publicados pela revista no ano de 2017 e obteve o selo *Editor's Choice*, conforme comprovação no Apêndice B.

Os resultados obtidos na segunda fase da pesquisa foram submetidos para revisão e publicação em na revista *Computer Methods and Programs in Biomedicine* (Elsevier), no final de 2017. Mais detalhes sobre as publicação e seu respectivo *status* de submissão estão presentes no Apêndice C.

### 5.3 Trabalhos futuros

A fim de buscar dar continuidade ao trabalho desenvolvido nesta pesquisa, o autor pretende encontrar outras fontes de dados como análise de imagem que podem ser usadas com testes cognitivos e também análises genéticas para melhorar o processo de decisão do diagnóstico.

Além disso, diferentes modelos de regressão com base em outras técnicas de aprendizado de máquina, devem ser testados e analisados com o conjunto de dados disponível para esses estudos.

Como sugestões para trabalhos futuros decorrentes desta pesquisa estão:

- Incorporar o processamento utilizando processamento de alto desempenho baseado em GPUs (*Graphical Processing Unit*);
- Analisar o impacto de outros fatores utilizados para inferir o diagnóstico de doenças neurodegenerativas;
- Definir e Implementar uma interface para distribuir entre profissionais da área médica para obter validações das técnicas propostas para facilitar o diagnóstico precoce de demência;
- Testar técnicas híbridas para melhorar o desempenho em termos de acurácia;
- Avaliar o desempenho das propostas através de outras métricas e análises estatísticas;
- Avaliar as técnicas de aprendizagem de máquina propostas, aplicadas em outros contextos para auxiliar no diagnóstico de doenças com alta complexidade para diagnosticar.
- Publicar artigos em periódicos e congressos de relevância.

# Referências Bibliográficas

- [1] LEITE, M.; HILDEBRANDT, L.; KIRCHNER, R.; WINCK, M.; SILVA, L.; FRANCO, G. Estado cognitivo e condições de saúde de idosos que participam de grupos de convivência. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 33, p. 64–71, 2012.
- [2] ZANINI, R. Demência no idoso: aspectos neuropsicológicos. *Rev. Neurocienc.*, v. 18, n. 2, p. 220–226, 2010.
- [3] WHO. Dementia: A public health priority. Technical report, World Health Organization (WHO), 2012.
- [4] WHO. Relatório mundial de envelhecimento e saúde. Technical report, World Health Organization (WHO), 2015.
- [5] ISMAIL, Z.; MULSANT, B.; HERRMANN, N.; RAPOPORT, M.; NILSSON, M.; SHULMAN, K. Canadian academy of geriatric psychiatry survey of brief cognitive screening instruments. *Canadian Geriatrics Journal*, v. 16, n. 2, p. 54–60, 2013.
- [6] SPOSITO, G.; NERI, A. L.; YASSUDA, M. S. Advanced Activities of Daily Living (AADLs) and cognitive performance in community-dwelling elderly persons: Data from the FIBRA Study - UNICAMP. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 19, p. 7–20, 02 2016.
- [7] FECHINE, B.; TROMPIERI, N. O processo de envelhecimento as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. *Revista Científica Internacional*, v. 20, n. 1, p. 106–132, 2012.
- [8] VITTA, N. D.; FREIRE, S. Atividade física e bem-estar na velhice. *Papirus*, v. 20, n. 1, p. 25–38, 2000.

- [9] APOSTOLOVA, L.; DUTTON, R.; DINOV, I.; HAYASHI, K.; TOGA, A.; CUMMINGS, J.; THOMPSON, P. Conversion of mild cognitive impairment to alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch. Neurol.*, v. 63, p. 693–699, 2006.
- [10] VAN DER HIELE, K.; VEIN, A.; VAN DER WELLE, W.; VAN DER GROND, J.; WESTENDORP, R.; BOLLEN, E.; VAN BUCHEM, M.; VAN DIJK, J.; MIDDELKOOP, H. Eeg and mri correlates of mild cognitive impairment and alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, v. 28, p. 1322—1329, 2007.
- [11] ALBERT, M. S.; DEKOSKY, S. T.; DICKSON, D.; DUBOIS, B.; FELDMAN, H. H.; FOX, N. C.; GAMST, A.; HOLTZMAN, D. M.; JAGUST, W. J.; PETERSEN, R. C.; SNYDER, P. J.; CARRILLO, M. C.; THIES, B.; PHELPS, C. H. The diagnosis of mild cognitive impairment due to alzheimer’s disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer’s association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, v. 7, n. 3, p. 270–279, 2011.
- [12] DUBOIS, B.; FELDMAN, H. H.; JACOVA, C.; CUMMINGS, J. L.; DEKOSKY, S. T.; BARBERGER-GATEAU, P.; DELACOURTE, A.; FRISONI, G.; FOX, N. C.; GALASKO, D.; GAUTHIER, S.; HAMPEL, H.; JICHA, G. A.; MEGURO, K.; O’BRIEN, J.; PASQUIER, F.; ROBERT, P.; ROSSOR, M.; SALLOWAY, S.; SARAZIN, M.; DE SOUZA, L. C.; STERN, Y.; VISSER, P. J.; SCHELTENS, P. Revising the definition of alzheimer’s disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, v. 9, n. 11, p. 1118–1127, 2010.
- [13] EPELBAUM, S.; GENTHON, R.; CAVEDO, E.; HABERT, M. O.; LAMARI, F.; GAGLIARDI, G.; LISTA, S.; TEICHMANN, M.; BAKARDJIAN, H.; HAMPEL, H.; DUBOIS, B. Preclinical alzheimer’s disease: A systematic review of the cohorts underlying the concept. *Alzheimer’s & Dementia*, v. 13, n. 4, p. 454–467, 2017.
- [14] SPERLING, R. A.; AISEN, P. S.; BECKETT, L. A.; BENNETT, D. A.; CRAFT, S.; FAGAN, A. M.; IWATSUBO, T.; JR., C. R. J.; KAYE, J.; MONTINE, T. J.; PARK, D. C.; REIMAN, E. M.; ROWE, C. C.;



- SIEMERS, E.; STERN, Y.; YAFFE, K.; CARRILLO, M. C.; THIES, B.; MORRISON-BOGORAD, M.; WAGSTER, M. V.; PHELPS, C. H. Toward defining the preclinical stages of alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, v. 7, n. 3, p. 280–292, 2017/02/01 2011.
- [15] DUBOIS, B.; FELDMAN, H. H.; JACOVA, C.; DEKOSKY, S. T.; BARBERGER-GATEAU, P.; CUMMINGS, J.; DELACOURTE, A.; GALASKO, D.; GAUTHIER, S.; JICHA, G.; MEGURO, K.; O'BRIEN, J.; PASQUIER, F.; ROBERT, P.; ROSSOR, M.; SALLOWAY, S.; STERN, Y.; VISSER, P. J.; SCHELTENS, P. Research criteria for the diagnosis of alzheimer's disease: revising the nincds–adrda criteria. *The Lancet Neurology*, v. 6, n. 8, p. 734–746, 2011.
- [16] MANTZARIS, D.; VRIZAS, M.; TROUGKAKOS, S.; PRISKA, E.; VADIKOLIAS, K. Artificial neural networks for estimation of dementias types. *Artificial Intelligence Applications*, v. 1, n. 1, p. 74–82, 2014.
- [17] WILLIAMS, J.; WEAKLEY, A.; COOK, D.; SCHMITTER-EDGECOMBE, M. Machine learning techniques for diagnostic differentiation of mild cognitive impairment and dementia. Technical report, Washington State University, Pullman, WA, Copyright ©2013, Association for the Advancement of Artificial Intelligence (www.aaai.org), 2013.
- [18] BERTÈ, F.; LAMPONI, G.; CALABRÒ, R.; BRAMANTI, P. Elman neural network for the early identification of cognitive impairment in alzheimer's disease. *Functional Neurology*, v. 29, n. 1, p. 57–65, 2014.
- [19] PAZZANI, M. J.; MANI, S.; SHANKLE, W. R. Acceptance of rules generated by machine learning among medical experts. *Methods Archive*, v. 40, n. 5, p. 380–385, 2001.
- [20] QUINTANA, M.; GUÁRDIA, J.; SÁNCHEZ-BENAVIDES, G.; AGUILAR, M.; MOLINUEVO, J. L.; ROBLES, A.; BARQUERO, M. S.; ANTÚNEZ, C.; PARRA, C. M.; GARCÍA, A. F.; FERNÁNDEZ, M.; BLESÁ, R.; NA CASANOVA, J. P.; FOR THE NEURONORMA STUDY TEAM. Using artificial neural networks in clinical neuropsychology: High performance

in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, v. 34, n. 2, p. 195–208, 2012. PMID: 22165863.

- [21] OLIVEIRA, K. C. V.; BARROS, A. L. S.; SOUZA, G. F. M. Mini-exame do estado mental (meem) e clinical dementia rating (cdr) em idosos com doença de alzheimer. *Rev Neurocienc*, v. 16, n. 2, p. 101–106, 2008.
- [22] LIMA, R. A.; FREITAS, C. M. S. M.; SMETHURST, W. S.; SANTOS, C. M.; BARROS, M. V. G. Nível de atividade física em idosos com doença de alzheimer mediante aplicação do ipaq e de pedômetros. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, v. 15, n. 3, p. 180–185, 2010.
- [23] SANTOS, W.; ASSIS, F.; SOUZA, R.; FILHO, P. S.; NETO, F. L. Dialectical multispectral classification of diffusion-weighted magnetic resonance images as an alternative to apparent diffusion coefficients maps to perform anatomical analysis. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, v. 33, n. 6, p. 442–460, 2009.
- [24] PETERSEN, R.; SMITH, G.; WARING, S.; IVNIK, R.; TANGALOS, E.; KOKMEN, E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, v. 56, p. 303–308, 1999.
- [25] MENEZES, A. V.; AGUIAR, A. S.; ALVES, E. F.; QUADROS, L. B.; BEZERRA, P. P. Efetividade de uma intervenção fisioterapêutica cognitivo-motora em idosos institucionalizados com comprometimento cognitivo leve e demência leve. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, p. 3459–3467, 11 2016.
- [26] KOROLEV, I. O.; SYMONDS, L. L.; BOZOKI, A. C. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. predicting progression from mild cognitive impairment to alzheimer's dementia using clinical, mri, and plasma biomarkers via probabilistic pattern classification. *PLoS ONE*, v. 11, n. 2, 2016.
- [27] PETERSEN, R. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, v. 256, p. 183–194, 2004.
- [28] FLICKER, C.; FERRIS, S.; REISBERG, B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, v. 41, p. 1006–1009, 1991.

- [29] REISBERG, B.; FERRIS, S. H.; DE LEON, M. J.; CROOK, T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, v. 139, n. 9, p. 1136–1139, 1982.
- [30] AGARWAL, V.; SHAH, N. H. *Learning attributes of disease progression from trajectories of sparse lab values*. Biocomputing 2017, WORLD SCIENTIFIC, 2016. p. 184–194.
- [31] HAMRICK, I.; HAFIZ, R.; DOYLE, M. Use of days of the week in a modified mini-mental state exam (m-mmse) for detecting geriatric cognitive impairment. *J Am Board Fam Med*, v. 26, n. 4, p. 429–35, 2013.
- [32] FREITAS, W. M. T. M.; WANZELER, L. A.; TEIXEIRA, E. S. Avaliação cognitiva e motora em idosas com doença de alzheimer. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 14, n. 1, p. 103–112, 2016.
- [33] CHARCHAT-FICHMAN, H.; CARAMELLI, P.; SAMESHIMA, K.; NITRINI, R. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Rev Bras Psiquiatr.*, v. 27, n. 12, p. 79–82, 2005.
- [34] CARTHERY-GOULART, M.; AREZA-FEGYVERES, R.; SCHULTZ, R.; OKAMOTO, I.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P.; NITRINI, R. Versão brasileira da escala cornell de depressão em demência. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 65, n. 3-B, p. 912–915, 2007.
- [35] PETERSEN, R. C.; DOODY, R.; KURZ, A.; MOHS, R. C.; MORRIS, J. C.; RABINS, P. V. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, v. 58, n. 12, p. 1985–92, 2001.
- [36] BOTTINO, C. M. C.; MORENO, M. D. Q. Comprometimento cognitivo leve: Critérios diagnósticos e validade clínica. In: *Bottino, C. M. C.; Laks, J.; Blay, S. L. (Orgs). Demência E Transtornos Cognitivos Em Idosos. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan*, p. 31–37, 2006.
- [37] GOVINDARAJ, S. What is the difference between dementia and cognitive impairment?, 07 2014. [Online; accessed 29-July-2015].
- [38] CHAI, D. S. C. Early diagnosis of dementia in the primary care setting. *The Singapore Family Physician*, v. 39, n. 2, p. 15–18, 2013.

- [39] TEAM, T. T. H. E. Dementia and alzheimer's: What are the differences?, 2016. [Online; accessed Jan 2017].
- [40] GRAND, J. H.; CASPAR, S.; MACDONALD, S. W. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *Journal of multidisciplinary healthcare*, v. 4, p. 125–147, 2011.
- [41] BUSSE, E. W.; BLAZER, D. G. *Psiquiatria geriátrica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 1999.
- [42] FORLENZA, O. V.; CARAMELLI, P. *Neuropsiquiatria geriátrica*. São Paulo: Atheneu, 2000.
- [43] REISBERG, B. Fisher center for alzheimer's research foundation - clinical stages of alzheimer's, 2017. [Online; accessed Jan 2018].
- [44] GUERRA, A. S.; ASSANO, A. G.; SIQUEIRA, A. N.; ALCHIERI, J. C. Estudo prospectivo na demência do tipo alzheimer. *Neurociências*, v. 5, n. 1, p. 28–31, 2009.
- [45] REITZ, C.; MAYEUX, R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, v. 88, n. 4, p. 640 – 651, 2014.
- [46] NEWS, N. Study shows direct relationship between alzheimer's tau protein and cholesterol, 2015. [Online; accessed Feb 2017].
- [47] DJELTI, F.; BRAUDEAU, J.; HUDRY, E.; DHENAIN, M.; VARIN, J.; BIÈCHE, I.; MARQUER, C.; CHALI, F.; AYCIRIEX, S.; AUZEIL, N.; ALVES, S.; LANGUI, D.; POTIER, M. C.; LAPREVOTE, O.; VIDAUD, M.; DUYCKAERTS, C.; MILES, R.; AUBOURG, R.; CARTIER, N. Cyp46a1 inhibition, brain cholesterol accumulation and neurodegeneration pave the way for alzheimer's disease. *Brain*, v. 1, p. 1–16, 2015.
- [48] SCHELTENS, P. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 388, n. 10043, p. 505–517, 2016.
- [49] WIMO, A.; GUERCHET, M.; ALI, G. C.; WU, Y. T.; PRINA, A. M.; WINBLAD, B.; JÖNSSON, L.; LIU, Z.; PRINCE, M. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, v. 13, n. 1, p. 1–7, 2017.

- [50] COLLIE, A.; MARUFF, P. An analysis of systems of classifying mild cognitive impairment in older people. *Aust N Z J Psychiatry*, v. 36, p. 133–140, 2002.
- [51] FROTA, N. A. F. Criteria for the diagnosis of alzheimer’s disease. *Dement Neuropsychol*, v. 5, n. 3, p. 146–152, 2011.
- [52] CORREIA, C. C.; LIMA, F.; JUNQUEIRA, F.; CAMPOS, M. S.; BASTOS, O.; PETRIBÚ, K. Ad8-brazil: cross-cultural validation of the ascertaining dementia interview in portuguese. *J. Alzheimers. Dis.*, v. 27, n. 1, p. 177–185, 2011.
- [53] FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. ‘mini-mental state’. a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, v. 12, p. 189–198, 1975.
- [54] TOMBAUGH, T. N.; MCINTYRE, N. J. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of American Geriatrics Society, USA*, v. 40, n. 9, p. 922–935, 1992.
- [55] RODRIGUES, A. B.; YAMASHITA, E. T.; CHIAPPETTA, A. L. M. L. Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Revista CEFAC*, v. 10, n. 4, p. 443–451, 2008.
- [56] MORRIS, J. The clinical dementia rating (cdr): current version and scoring rules. *Neurology*, v. 43, n. 11, p. 2412–2414, 1993.
- [57] GALVIN, J. E.; ROE, C. M.; POWLISHTA, K. K.; COATS, M. A.; MUICH, S. J.; GRANT, E.; MILLER, J. P.; STORANDT, M.; MORRIS, J. C. The ad8: A brief informant interview to detect dementia. *Neurology*, v. 65, p. 559–564, 2005.
- [58] TABERT, M. H.; ALBERT, S. M.; BORUKHOVA-MILOV, L.; CAMACHO, Y.; PELTON, G.; LIU, X.; STERN, Y.; DEVANAND, D. P. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of ad. *Neurology*, v. 58, n. 5, p. 758–764, 2002.
- [59] LINS, A.; MUNIZ, M.; GARCIA, A.; GOMES, A.; CABRAL, R.; BASTOS-FILHO, C. Using artificial neural networks to select the parameters for the prognostic of mild cognitive impairment and dementia

- in elderly individuals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 152, n. Supplement C, p. 93–104, 2017.
- [60] OJOPI, E. P.; BERTONCINI, A. B. Apolipoproteina e e a doença de alzheimer. *Rev Psiq Clin*, v. 31, n. 1, p. 26–33, 2004.
- [61] MOUSAVIDEHMORDI, R.; BABAAHMADI, H.; SHALBAFAN, B.; MOHAMMADZADEH, G.; AFSHARMANESH, M.; KHEIROLLAH, A. Polymorphism of cyp46a1 gene and alzheimer's disease in the iranian population. *Shiraz E-Med J*, v. 17, n. 9, p. e41218, 2016.
- [62] SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, p. 03–07, 10 1999.
- [63] GARCIA, A.; MUNIZ, M.; E SILVA, H. S.; SILVA, H. A.; JUNIOR, L. A. Cyp46 polymorphisms in alzheimer's disease: A review. *Journal of Molecular Neuroscience*, v. 39, n. 3, p. 342–345, 2009.
- [64] C. PAZ-Y MIÑO, C. C. E. A. Genetic polymorphisms in apolipoprotein e and glutathione peroxidase 1 genes in the ecuadorian population affected with alzheimer's disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, v. 340, n. 5, p. 373–377, 2010.
- [65] APOSTOLOVA, L. G.; HWANG, K. S.; KOHANNIM, O.; AVILA, D.; ELASHOFF, D.; JACK, C. R.; SHAW, L.; TROJANOWSKI, J. Q.; WEINER, M. W.; THOMPSON, P. M. Apoe4 effects on automated diagnostic classifiers for mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, v. 4, n. Supplement C, p. 461–472, 2014.
- [66] SAEIDI, M.; SHAKERI, R.; MARJANI, A.; KHAJENIAZI, S. Alzheimer's disease and paraoxonase 1 (pon1) gene polymorphisms. *The Open Biochemistry Journal*, v. 11, p. 47–55, 2017.
- [67] BORRONI, B.; ARCHETTI, S.; AGOSTI, C.; AKKAWI, N.; BRAMBILLA, C.; ET AL, L. C. Intronic cyp46 polymorphism along with apoe genotype in sporadic alzheimer disease: from risk factors to disease modulators. *Neurobiol. Aging*, v. 25, n. 6, p. 747–751, 2004.
- [68] MARX, J. Alzheimer's disease. bad for the heart, bad for the mind? *Science*, Washington, v. 294, p. 508–509, 2001.

- [69] PUGLIELLI, L.; TANZI, R. E.; KOVACS, D. M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat. Neurosci.*, v. 6, p. 345–351, 2003.
- [70] PAPASSOTIROPOULOS, A.; STREFFER, J. R.; TSOLAKI, M.; SCHMID, S.; THAL, D.; ET AL, F. N. Increased brain-amyloid load, phosphorylated tau, and risk of alzheimer disease associated with an intronic cyp46 polymorphism. *Arch. Neurol.*, v. 60, n. 1, p. 29–35, 2003.
- [71] COMBARROS, O.; INFANTE, J.; LLORCA, J.; BERCIANO, J. Genetic association of cyp46 and risk for alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, v. 18, n. 3–4, p. 257–260, 2004.
- [72] JUHASZ, A.; RIMANOCZY, A.; BODA, K.; VINCZE, G.; SZLAVIK, G.; ET AL., M. Z. Cyp46 t/c polymorphism is not associated with alzheimer's dementia in a population from hungary. *Neurochem Res.*, v. 30, n. 8, p. 943–948, 2005.
- [73] HAJ, M. E.; ANTOINE, P.; AMOUYEL, P.; LAMBERT, J. C.; PASQUIER, F.; KAPOGIANNIS, D. Apolipoprotein e (apoe)  $\epsilon$ 4 and episodic memory decline in alzheimer's disease: A review. *Ageing Research Reviews*, v. 27, p. 15–22, 2016.
- [74] RIEDEL, B. C.; THOMPSON, P. M.; BRINTON, R. D. Age, apoe and sex: Triad of risk of alzheimer's disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 160, p. 134–147, 2016.
- [75] COHEN, D.; RABINOVICI, G. D.; MATHIS, C. A.; JAGUST, W. J.; KLUNK, W. E.; IKONOMOVIC, M. D. Using pittsburgh compound b for in vivo pet imaging of fibrillar amyloid-beta. *Advances In Pharmacology*, v. 64, p. 27–81, 2012.
- [76] KANTARCI, K.; LOWE, V.; PRZYBELSKI, S. A.; WEIGAND, S. D.; SENJEM, M. L.; IVNIK, R. J.; PREBOSKE, G. M.; ROBERTS, R.; GEDA, Y. E.; BOEVE, B. F.; KNOPMAN, D. S.; PETERSEN, R. C.; JACK, C. R. Apoe modifies the association between  $a\beta$  load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology*, v. 78, n. 4, p. 232–240, 2012.
- [77] AGING, B. B. I. F. R. O. A surprising new role for apoe offers explanation for its diverse range of effects, particularly in alzheimer's, 2016. [Online; accessed Feb 2017].

- [78] WOODS, R.; MONIZ-COOK, E.; ILIFFE, S.; ET AL. Dementia: issues in early recognition and intervention in primary care. *J R Soc Med*, v. 96, n. 7, p. 320–324, 2003.
- [79] L.HINTON; FRANZ, C.; REDDY, G.; FLORES, Y.; KRAVITZ, R.; BARKER, J. Practice constraints, behavioral problems, and dementia care: primary care physicians' perspectives. *J Gen Intern Med*, v. 22, p. 1487–1492, 2007.
- [80] COTTER, V. Alzheimer's disease: issues and challenges in primary care. *Nurs Clin North Am*, v. 41, p. 83–93, 2006. vi.
- [81] GALVIN, J.; SADOWSKY, C. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. *J Am Board Fam Med*, v. 25, p. 367–382, 2012.
- [82] FELDMAN, H.; JACOVA, C.; ROBILLARD, A.; GARCIA, A.; CHOW, T.; BORRIE, M.; SCHIPPER, H.; BLAIR, M.; KERTESZ, A.; CHERTKOW, H. Diagnosis and treatment of dementia: 2. diagnosis. *Canadian Medical Association Journal*, v. 178, n. 7, p. 825–836, 2008.
- [83] ASSOCIATION, A. D. Know the 10 warning signs of alzheimer's disease. early detection matters, 2009. [Online; accessed 29-May-2015].
- [84] GUERRERO, J. M.; MARTÍNEZ-TOMÁS, R.; RINCÓN, M.; PERAITA, H. Diagnosis of cognitive impairment compatible with early diagnosis of alzheimer's disease. a bayesian network model based on the analysis of oral de?nitions of semantic categories. *Methods Inf. Med.*, v. 55, p. 42–49, 2016.
- [85] SIMPSON, J. R. Dsm-5 and neurocognitive disorders. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*, v. 42, n. 2, p. 159–164, 2014.
- [86] ENGELHARDT, E.; MOREIRA, D. M.; LAKS, J.; MARINHO, V. M.; ROZENTAH, M.; OLIVEIRA-JR, A. C. Doença de alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 59, n. 4, p. 865–870, 2001.
- [87] DIXON, R. M.; BRADLEY, K. M.; BUDGE, M. M.; STYLES, P.; SMITH, A. D. Longitudinal quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in alzheimer's disease. *Brain*, v. 125, p. 2332–2341, 2002.



- [88] BOTTINO, R. L. M. C. M. C.; AZEVEDO, D.; NAGAHASHI, M.; CASTRO, C. C. D. Confiabilidade de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 60, n. 2-B, p. 420–428, 2002.
- [89] ENGELHARDT, E.; MOREIRA, D. M.; LAKS, J. Alzheimer's disease and proton magnetic resonance spectroscopy of limbic regions. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 63, p. 195–200, 2005.
- [90] MCGUIRE, W. L.; TANDON, A. K.; ALLRED, D. C.; CHAMNESS, G. C.; CLARK, G. M. How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 82, n. 12, p. 1006–1015, 1990.
- [91] DAS, K.; BEHERA, R. N. A survey on machine learning: Concept, algorithms and applications. *International Journal of Innovative Research in Computer and Communication Engineering*, v. 5, n. 2, p. 1301–1309, 2017.
- [92] BALDI, P.; BRUNAK, S. Bioinformatics : the machine learning approach. *Bradford Book*, v. 2, 2001.
- [93] FACELI, K.; LORENA, A. C.; GAMA, J.; CARVALHO, A. C. P. L. F. Inteligência artificial: Uma abordagem de aprendizado de máquina. *Rio de Janeiro: LTC*, v. 2, 2011.
- [94] SUTTON, R. S.; BARTO, A. G. *Introduction to reinforcement learning*. 1st. ed. Cambridge, MA, USA: MIT Press, 1998.
- [95] LITVAN, I.; DELEO, J.; HAUW, J.; DANIEL, S.; JELLINGER, K.; MCKEE, A.; DICKSON, D.; HOROUPIAN, D.; LANTOS, P.; TABATON, M. What can artificial neural networks teach us about neurodegenerative disorders with extrapyramidal features? *Brain*, v. 119, p. 831–839, 1996.
- [96] STAHL, F.; JORDANOV, I. An overview of the use of neural networks for data mining tasks. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery*, v. 2, n. 3, p. 193–208, 2012.
- [97] N. CHAUDHARY, Y. A.; SINHA, R. K. Artificial neural network based classification of neurodegenerative diseases. *Advances in Biomedical Engineering Research (ABER)*, v. 1, n. 1, p. 1–8, 2013.

- [98] RUSSELL, S.; NORVIG, P. *Artificial Intelligent: a Modern Approach*. Prentice Hall, 2003.
- [99] HALKJAER, S.; WALDEMAR, G.; LAUTRUP, B.; PAULSON, O. Correlation between cognitive function scores and the response of a neural network classifier for spect data in patients with alzheimer's disease. Technical report, Niels Bohr Institute, Copenhagen, DK, 1997.
- [100] NGUYEN, C.; WANG, Y.; NGUYEN, H. Random forest classifier combined with feature selection for breast cancer diagnosis and prognostic. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, v. 6, p. 551–560, 2013.
- [101] DÍAZ-URIARTE, R.; DE ANDRÉS, S. A. Gene selection and classification of microarray data using random forest. *BMC Bioinformatics*, v. 7, n. 1, p. 3, 2006.
- [102] RAMÍREZ, J.; GÓRRIZ, J. M.; SEGOVIA, F.; CHAVES, R.; SALAS-GONZALEZ, D.; LÓPEZ, M.; ÁLVAREZ, I.; PADILLA, P. Computer aided diagnosis system for the alzheimer's disease based on partial least squares and random forest spect image classification. *Neuroscience Letters*, v. 472, n. 2, p. 99–103, 2010.
- [103] MAROCO, J.; SILVA, D.; RODRIGUES, A.; GUERREIRO, M.; SANTANA, I.; MENDONCA, A. Data mining methods in the prediction of dementia: A real-data comparison of the accuracy, sensitivity and specificity of linear discriminant analysis, logistic regression, neural networks, support vector machines, classification trees and random forests. *BMCResearchNotes*, v. 4, p. 299–313, 2011.
- [104] HSU, C.; LIN, C. A comparison of methods for multiclass support vector machines. *IEEE Transactions on Neural Networks*, v. 13, n. 2, p. 415–425, 2002.
- [105] FRIEDMAN, J. H. Another approach to polychotomous classification. Technical report, Department of Statistics, Stanford University, 1996.
- [106] RABEH, A. B.; BENZARTI, F.; AMIRI, H. Diagnosis of alzheimer disease from mri images of the brain throughout time. In: . Editors ABRAHAM, A.; HAQIQ, A.; ALIMI, A.; MEZZOUR, G.; ROKBANI, N.; MUDA, A. Springer, c2017. v. 552. p. 219–226.

- [107] SUN, Z.; GIESSEN, M. V. D.; LELIEVELDT, B. P. F.; STARING, M. Detection of conversion from mild cognitive impairment to alzheimer’s disease using longitudinal brain mri. *Frontiers in Neuroinformatics*, v. 11, p. 1–16, 2017.
- [108] LU, S.; XIA, Y.; CAI, W.; FULHAM, M.; FENG, D. D. Early identification of mild cognitive impairment using incomplete random forest-robust support vector machine and fdg-pet imaging - computerized medical imaging and graphics, 2016. [Online; accessed Fev 2017].
- [109] STATNIKOV, A.; WANG, L.; ALIFERIS, C. F. A comprehensive comparison of random forests and support vector machines for microarray-based cancer classification. *BMC Bioinformatics*, v. 9, n. 1, p. 319–329, 2008.
- [110] FRIEDMAN, J. H. Stochastic gradient boosting. *Computational Statistics & Data Analysis*, v. 38, n. 4, p. 367–378, 2002.
- [111] CHEN, T.; GUESTRIN, C. Xgboost: A scalable tree boosting system. In: . KDD ’16. New York, NY, USA: ACM, c2016. p. 785–794.
- [112] XU, Z.; HUANG, G.; WEINBERGER, K. Q.; ZHENG, A. X. Gradient boosted feature selection. In: . KDD 14. New York, NY, USA: ACM, c2014. p. 522–531.
- [113] GUYON, I.; ELISSEEFF, A. An introduction to variable and feature selection. *Journal of Machine Learning Research*, v. 3, p. 1157–1182, 2003.
- [114] HTSUK, A. Linear regression analysis with fuzzy model. In: . c1982. v. 12. p. 903–907.
- [115] KOHAVI, R. A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation and model selection. In: . IJCAI’95. San Francisco, CA, USA: Morgan Kaufmann Publishers Inc., c1995. p. 1137–1143.
- [116] FUSHIKI, T. Estimation of prediction error by using k-fold cross-validation. *Statistics and Computing*, v. 21, n. 2, p. 137–146, 2011.
- [117] REITERMANOVÁ, Z. Data splitting, 2010.
- [118] HAGAN, M.; DEMUTH, H.; BEALE, M.; DE JESÚS, O. *Neural network design*. Martin Hagan, 2014.

- [119] XU, Q.; XIONG, Y.; DAI, H.; KUMARI, K. M.; XU, Q.; OU, H.; WEI, D. Pdc-sgb: Prediction of effective drug combinations using a stochastic gradient boosting algorithm. *Journal of Theoretical Biology*, v. 417, p. 1–7, 2017.
- [120] HUPPERTZ, H.; MÖLLER, L.; SÜDMEYER, M.; HILKER, R.; HATTINGEN, E.; EGGER, K.; AMTAGE, F.; RESPONDEK, G.; STAMELOU, M.; SCHNITZLER, A.; PINKHARDT, E. H.; OERTEL, W. H.; KNAKE, S.; KASSUBEK, J.; HÖGLINGER, G. U. Differentiation of neurodegenerative parkinsonian syndromes by volumetric magnetic resonance imaging analysis and support vector machine classification. *Movement Disorders*, v. 31, n. 10, p. 1506–1517, 2016.
- [121] FARAWAY, J. J. *Extending the linear model with r: generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models*. CRC press, 2016. v. 124.
- [122] TEAM, R. The r project for statistical computing. 2012. URL <http://www.r-project.org>, 2016.
- [123] DESIKAN, R. S.; CABRAL, H. J.; HESS, C. P.; DILLON, W. P.; GLASTONBURY, C. M.; WEINER, M. W.; SCHMANSKY, N. J.; ET AL. Automated mri measures identify individuals with mild cognitive impairment and alzheimer’s disease. *Brain*, v. 132, p. 2048–2057, 2009.
- [124] ZENG, L.; H. SHEN, L. L.; WANG, L.; LI, B.; FANG, P.; ZHOU, Z.; LI, Y.; HU, D. Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. *Brain*, v. 135, n. 5, p. 1498–1507, 2012. PMID: 22418737.
- [125] DERRAC, J.; GARCÍA, S.; MOLINA, D.; HERRERA, F. A practical tutorial on the use of nonparametric statistical tests as a methodology for comparing evolutionary and swarm intelligence algorithms. *Swarm Evol. Comput.*, v. 1, n. 1, p. 3–18, 2011.
- [126] AHMAD, K.; VRUSIAS, B. L.; LEDFORD, A. Choosing feature sets for training and testing self-organising maps: A case study. *NEURAL COMPUTING & APPLICATIONS*, v. 10, n. 1, p. 56–66, 2001.
- [127] HEBB, D. O. *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. New York: Wiley, jun 1949.

- [128] ZENG, L.; SHEN, H.; LIU, L.; HU, D. Unsupervised classification of major depression using functional connectivity mri. *Human Brain Mapping*, v. 35, p. 1630–1641, 2014.

# Apêndice A

## Artigo submetido e publicado no Periódico Computer Methods and Programs in Biomedicine

**Título:** Using Artificial Neural Networks to Select the Parameters for the Prognostic of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Individuals.

**Autores:** A. J. C. C. Lins, M. T. C. Muniz, A. N. M. Garcia, A. V. Gomes, R. M. Cabral, C. J. A. Bastos-Filho.

**Local:** Journal: Computer Methods and Programs in Biomedicine (CMPB), ISSN: 0010-468X 2017. Elsevier, Editado por Yu-Chuan (Jack) Li, M.D., Ph.D..

**Status:** Publicado e disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260716>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.09.013>.

**Qualis:** B1 (Biotecnologia)



Contents lists available at ScienceDirect

Computer Methods and Programs in Biomedicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/cmpb](http://www.elsevier.com/locate/cmpb)

## Using artificial neural networks to select the parameters for the prognostic of mild cognitive impairment and dementia in elderly individuals



A.J.C.C. Lins<sup>a,c,\*</sup>, M.T.C. Muniz<sup>a,b</sup>, A.N.M. Garcia<sup>b</sup>, A.V. Gomes<sup>b</sup>, R.M. Cabral<sup>b</sup>, C.J.A. Bastos-Filho<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Federal Rural University of Pernambuco, Brazil

<sup>b</sup> University of Pernambuco, Brazil

<sup>c</sup> Catholic University of Pernambuco, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 4 September 2016

Revised 29 July 2017

Accepted 15 September 2017

#### Keywords:

Regression

Artificial neural networks

Aging

Mild cognitive impairment

Dementia

Alzheimer's disease

### ABSTRACT

**Background and Objectives:** A huge number of solutions based on computational systems have been recently developed for the classification of cognitive abnormalities in older people, so that individuals at high risk of developing neurodegenerative diseases, such as Cognitive Impairment and Alzheimer's disease, can be identified before the manifestation of the diseases. Several factors are related to these pathologies, making the diagnostic process a hard problem to solve. This paper proposes a computational model based on the artificial neural network to classify data patterns of older adults. **Methods:** The proposal takes into account the several parameters as diagnostic factors as gender, age, the level of education, study time, and scores from cognitive tests (Mini-Mental State Examination, Semantic Verbal Fluency Test, Clinical Dementia Rating and Ascertain Dementia). This non-linear regression model is designed to classify healthy and pathological aging with machine learning techniques such as neural networks, random forest, SVM, and stochastic gradient boosting. We deployed a simple linear regression model for the sake of comparison. The primary objective is to use a regression model to analyze the data set aiming to check which parameters are necessary to achieve high accuracy in the diagnosis of neurodegenerative disorders. **Results:** The analysis demonstrated that the usage of cognitive tests produces median values for the accuracy greater than 90%. The ROC analysis shows that the best sensitivity performance is above 98% and specificity of 96% when the configurations have only cognitive tests. **Conclusions:** The presented approach is a valuable tool for identifying patients with dementia or MCI and for supporting the clinician in the diagnostic process, by providing an outstanding support decision tool in the diagnostics of neurodegenerative diseases.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

The increase in life expectancy triggered changes in demographic and epidemiological profiles of the population, which resulted in the growth of the elderly [1,2]. The World Health Organization (WHO) considers an individual old when chronologically are aged 65 or older [3]. This value is considered as the old age first mark, as it seems to be the age at which the incidence of age-specific problems starts to appear. Some examples of these problems are: decreased visual acuity, hearing, and smell; maintenance

of postural balance problems; incontinence; incidence falls; osteoporosis, walking difficulty, dementia, depression and isolation [4].

The biological system more impaired by aging is the central nervous system (CNS), which is responsible for sensations, movements, mental functions (life relationships) and the internal biological functions (vegetative life) [5]. Regarding the aging process, the nervous system suffers a reduction in the number of neurons, diminishing the speed nerve conduction in the intensity of reflections, and increased restrictions related to the motor responses, power reactions and coordination capacity [6]. Thus, it is quite common to observe a gradual decline in cognitive functions, such as learning impairment, forgetting unimportant things, and some subtle changes that commonly occur in the elderly aged up to 70 years [1,5].

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [thonylins@gmail.com](mailto:thonylins@gmail.com), [anthony@unicap.br](mailto:anthony@unicap.br) (A.J.C.C. Lins), [carmelo.filho@upe.br](mailto:carmelo.filho@upe.br) (C.J.A. Bastos-Filho).

<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.09.013>

0169-2607/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

During the last years, several works were presented aiming to classify individuals with mild cognitive impairment or dementia (Alzheimer's disease). Most of these works have used linear regression models for this purpose [7,8]. Other scientific works have been presented resources and mechanisms to be applied in the diagnostics processes for neurodegenerative diseases. Albert et al. (2011) [9] describes two sets of criteria for the symptomatic predementia phase according to clinical trials and also biomarkers based on imaging and cerebrospinal fluid measures. In Dubois et al. (2010) [10] proposes a common lexicon as a point of reference for the clinical and research communities, and it considers AD solely as a clinical and symptomatic entity that encompasses both predementia and dementia phases. Sperling et al. (2011) [11] propose a conceptual framework and operational research criteria, based on scientific evidence to date, to test and refine the diagnosis models with longitudinal clinical research studies and also provide a standard rubric to advance the study of preclinical AD. Also in Dubois et al. (2011) [12] is shown a study about NINCDS-ADRDA and the DSM-IV-TR criteria for AD and proposes a framework to capture the earliest stages, before full-blown dementia, as well as the full spectrum of the illness.

The diagnosis estimation for medical diseases is a terrible problem, mainly due to the non-linear interaction of the factors used for the diagnosis [13]. Therefore, the need for flexible methods to overcome the necessity of specifying a pre-defined non-linear relationship before modeling has led some researchers to focus on Artificial Neural Networks (ANN) to find these relationships automatically. In the diagnostics of MCI and dementia, a reliable diagnostic/prognostic tool based on cognitive tests can be extremely useful for screening the elderly population [14] mainly when is consider to be applied in a population without expensive resources for diagnostics of neurodegenerative diseases. Cognitive tests are used to measure the absence of cognitive impairment when adjusted for age and education factors [15]. This is an original study which proposes a decision maker with ANN analyzing a real world data with social and cultural factors and cognitive tests scores to support the MCI and dementia diagnostics process.

### 1.1. Mild cognitive impairment and dementia

Mild cognitive impairment (MCI, also known as incipient dementia, or isolated memory impairment) is a diagnosis given to individuals who have cognitive impairments beyond expected for their age and education level, but that do not interfere significantly with their daily activities [14]. MCI can be considered as the boundary or transitional stage between the normal behavior of the cognitive system and dementia [16]. The concept of MCI describes early cognitive impairments before the manifestation of the functional cognition loss sufficient to warrant the diagnosis of dementia [17].

Flicker et al. (1991) [18] characterizes MCI as an equivalent to Reiserberg's Global Deterioration Scale (GDS) [19] rating of 3, which indicates the unique usage of clinical criteria to diagnose MCI. Flicker et al. (1991) also found the diagnostic approach combines a structured interview and the set of appropriate neuropsychological tests to discriminate individuals with MCI and the ones with a benign prognosis [18]. The cognitive decline without dementia in the elderly can be observed from physiological processes [20], and the American Academy of Neurology recommends for the early identification of MCI aiming to diagnose early dementia [21].

In MCI, the most affected functions of the cognitive system are learning and memorizing new information (although language problems can be checked), the decrease of visual-spatial skills and the mitigation of reasoning. It is often common for these patients to present subtle difficulties in daily living activities [22,23]. In this context, it is important to define which factors are associated

with cognitive decline. Further, as individuals evaluate these conditions and how to intervene, these are questions that can benefit older and their families [24]. The MCI can be understood as a transitional stage between the cognitive changes of actual aging (non-pathological) and the early stages of dementia [7,21,25]. The MCI may provide conversion rates of Alzheimer's dementia, also called Alzheimer's disease (AD) of about 10 to 15% per year and genetic factors were observed to be associated with a greater predisposition [4,26].

### 1.2. Dementia and Alzheimer's disease

Dementia is a clinical syndrome of widespread progressive deterioration of cognitive abilities and normal daily functioning. These cognitive and behavioral impairments pose considerable challenges to individuals with dementia, along with their family members and caregivers [27].

Dementia is a group of signs and symptoms that form a set which can be caused by some underlying diseases related to neuronal loss and damage of the brain structure. The central pattern of dementia is memory impairment. Furthermore, the dementia includes at least one of the following cognitive deficits: aphasia (language impaired secondary to rupture of cerebral function); apraxia (inability to perform complex motor activities despite intact motor capacity); agnosia (failure to recognize or identify objects despite intact sensory functions); and disturbance in the execution of functions, such as planning, organizing, sequencing and abstraction. Each one of these cognitive impairments also generates significant impairment in social functioning and functional capacity, representing a significant decline from a previously higher level of functioning [28,29].

The neuropathological findings show that elderly with MCI, especially in the form of amnesia, have senile plaques and neurofibrillary tangles. The neuropathological pattern is very similar to the ones are seen in Alzheimer's disease (AD), but in an insufficient stage to predict a diagnosis of probable AD. Therefore, MCI is considered by many as a transition entity or pre-dementia stage of Alzheimer's disease [4,20,21].

### 1.3. Cognitive tests

Identifying older people at high risk for AD is important for both the patient and their caregivers as it may allow therapeutic intervention in the very earliest stages of the disease, which in turn may delay or even prevent the onset of the illness process. In the worst case, it allows for the planning of patient care. Such identification is currently hampered by the use of inadequate and inconsistent diagnostic criteria for mild cognitive impairment [30]. Cognitive assessment is complemented by tests utilized for the investigation of different components of cognitive functioning, such as Semantic Verbal Fluency Test (SVFT), Clinical Dementia Rating (CDR) and Ascertain Dementia (AD8) [31,32].

Among the cognitive tests often used for clinical screening of dementia in the elderly is the Mini-Mental State Examination (MMSE). The MMSE was introduced by Folstein (1975) [33] and it is a 30-item questionnaire used to evaluate the severity of cognitive impairment and identify changes in cognitive abilities. After the end of the test, the individual can achieve a score according to the level of education and previous skills. MMSE is the most used cognitive test in the world [34], considered as the Gold-standard Test for the MCI and it has frequently been used for initial assessment of AD [1,4,5,20]. This test provides information on 16 different cognitive parameters and contains questions grouped into seven categories, planned to assess specific cognitive functions such as temporal and spatial orientation, memorizing words, attention and calculation, language and constructive visual capacity.



The verbal fluency test involves generating the largest possible number of words in a fixed time. There is a phonological fluency test with the evocation of words beginning with a particular letter, usually F, A or S, and fluency by category or semantics with the generation of a certain semantic class of words, such as “animal” category. Thus, the errors must be carefully analyzed for providing qualitative information about particular types of cognitive disorders (e.g., repetitions, perseveration, including other letters or categories, paraphasias, and others) [35].

The CDR is used by research physicians for dementia staging. The rating is based on a neurological examination and a 90-min clinical interview with the participant and a collateral informant. Levels of impairment in six categories (memory, orientation, judgment, community affairs, home/hobbies, and personal care) are determined. CDRs equal to 0 and 0.5 indicate an individual with no dementia and very mild dementia, respectively. Patients are classified with Mild Dementia, Moderate Dementia or Severe Dementia with CDR equal to 1, 2 or 3, respectively [36].

The AD8 is a screening tool developed by Galvin et al. (2005) [37] and it was created based on data collected from an informant about cognitive aspects and core and instrumental activities of daily living of the elderly. When compared to others cognitive tests, the AD8 has the advantages of being able to be answered by the caregiver and do not present a dependency on the bearing age or education. This test has proved to be highly reliable and reproducible with an excellent ability to discriminate healthy individuals from people with dementia of any origin and may be administered to the patient if an informant is not present. Relatively minor changes in the cognitive functions can be seen more easily by relatives than by the patient, especially in highly educated groups. Reports given by informants provide a safe guide on the cognitive performance of the individual. Tabert et al. [38] showed that patients with MCI, who converted to AD, had a relatively higher prevalence of symptoms reported by the informant compared to those reported by the patient. Furthermore, the side information provided by the informant is essential for evaluation of neuropsychiatric changes such as apathy, restlessness, irritability, hallucinations and delusions as these are significantly more frequent in patients with MCI compared to subjects with normal cognition.

#### 1.4. Early stage diagnosis

A great challenge in the clinical context is to diagnose dementia in the early stages. The variable number of symptoms associated with dementia turns the recognition of this syndrome quite problematic, especially in the primary care setting. During the first consultations, physicians must be aware that many patients do not cooperate and try to hide the symptoms. In the early stages of dementia, accommodation or denial of the changes in cognition, functioning, mood or behavior are common coping strategies [39]. With increasing rejection by the individual, the doctor sometimes becomes the bridge with family members who are in a relationship exhausting process.

It is important that medical associations to conduct clarification campaigns for physicians and society in general, so they are on alert about problems related to cognition in the elderly. They can be linked to cognitive disorders found in the early stages of dementia [40]. Some difficulties for clinicians to indicate elderly individuals with dementia in the initial stages are related to the lack of material resources for diagnosis, the need for more follow-up, and the need to aggregate different services that are often not carried out. Even further, there is a more secure proof that the available drugs can prevent an eventual progression of the disease. There are indications that it may lead to a stabilization of the disease, delay in cognitive and functional impairment, to provide a better quality of life for the patient and his family [41].

Another point to observe is related to the physicians should advise patients and their families regarding the results that may arise during treatment with these agents, with mild to moderate adverse effects (nausea, vomiting, diarrhea or others) [42]. It is assumed that the damage caused by pathophysiologic mechanisms associated with dementia, Alzheimer type, for example, are irreversible. Then, the importance of early diagnosis may offer better prospects for patients and their families [42]. Recent evidence suggests that starting treatment as soon as possible can provide benefits, including economic for the patient and caregiver, and for the society as well [42].

Thus, the definition of early diagnosis and prompt initiation of appropriate treatment process can optimize the prognosis for patients with dementia. Dementia is still underdiagnosed, despite being active early intervention; it is estimated that over 50% of primary care patients aged over 65 were not diagnosed with their caregivers and medical escorts [42]. Cognitive impairment and dementia are present in about 20% of the elderly population and are consistently rated among the top 3 health concerns of older adults. However, less than 25% of cases of Alzheimer's disease in Canada are diagnosed and treated which implies a lack of application of known diagnostic approaches [43]. Knowing about the challenges and benefits of timely and accurate diagnosis of neurodegenerative diseases, doctors and patients would like to have tools to diagnose dementia as soon as possible [42].

The American Alzheimer's Association lists 10 Early Signs and Symptoms of Alzheimer's [44]: Memory loss that disrupts daily life; Challenges in planning or solving problems; Difficulty completing familiar tasks at home, at work or at leisure; Confusion with time or place; Trouble understanding visual images and spatial relationships; New problems with words in speaking or writing; Misplacing things and losing the ability to retrace steps; Decreased or poor judgment; Withdrawal from work or social activities; Changes in mood and personality. Simpson [45] explains about several changes in the diagnostic criteria for dementia and other cognitive disorders in the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). The DSM-V proposes revisions to the criteria for the disorders referred to Delirium, Dementia, Amnesic and Other Cognitive Disorders.

Several medical protocols are used to diagnose diseases. The diagnostics processing are based on a set of clinical and laboratory criteria, applicable to a particular case. The diagnosis estimation for medical diseases is a complicated problem due to the non-linear interaction of the diagnostic factors [46].

#### 1.5. Regression Model using Artificial Neural Networks

Early detection of dementia can be useful to delay progression of the disease and to raise awareness of the condition [14]. With the increasing of computers' performance and the improvement of computational intelligence techniques, different strategies and models have been proposed to provide decision support for the diagnosis of dementia. Such methods involve computer programs that learn how to distinguish between the various entities, e.g., Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and healthy aging, on a morphological basis alone [47].

This paper uses an approach based on machine learning applied to a dataset without prior knowledge and symbolic representation of their rules. The chosen approach was the Artificial Neural Networks (ANNs). ANNs have achieved success when applied to solve data mining and classification problems in several domains. ANNs simulate the function of human biological neurons and are used in many fields, such as robotics, financial and banking science, applied mathematics, and others, but with strong results in health problems [13]. A supervised learning ANN could emulate human

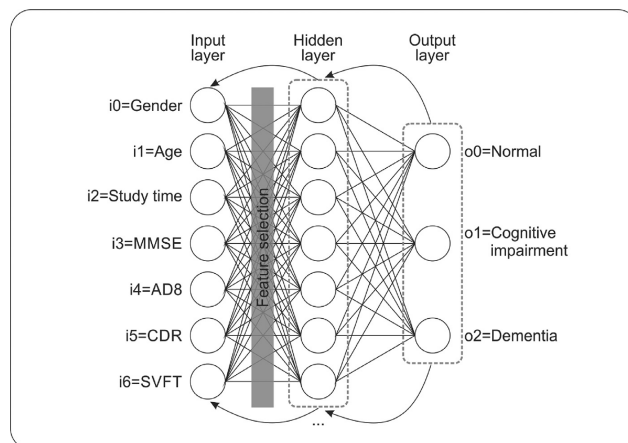


Fig. 1. Architecture of MLP neural network. Set of parameters is represented in the input layer and the weights are adjusted through backpropagation learning algorithm.

expert diagnostic performance and identify important predictive markers in the diagnostic task [48].

ANNs learn by adjusting their connection weights, which somehow reflect the statistical properties of the data. Some ANN models are based on a set of multilayered interconnected neurons which uses non-linear relations to reveal previously unrecognized relations between given input variables and an output variable [49]. In Fig. 1 we show the default Multilayer Perceptron architecture for the neural network considered in this work, where the set of parameters and weights are selected in the input layer and forwarded to the hidden layer with smooth activation function.

Therefore, MLP neural networks can approach procedures prognosis and diagnosis in medicine. In this sense, MLPs may achieve high classification accuracy, but the knowledge acquired by such neural networks is usually incomprehensible to humans [50]. The learning process is based on the standard error backpropagation learning algorithm which is known because it requires a mechanism of error propagation without using activation-based variables. This backpropagation neural network takes advantage of available adequate training and better-understood of system behavior. Neurons or nodes in each layer are interconnected in a feed-forward manner. The connections between different layers of nodes have associated weights which act upon the outputs of the predecessor layer of nodes.

The remainder of the paper is organized as it follows: Section II presents the materials and methods used in this work with a subsection about dataset analysis observing the importance of the selection of more significant parameters for the diagnostic process. Also there is another subsection with the experimental setup. Section III presents the results and discussions about the performance achieved by the experiments and Section IV presents the conclusion and some perspectives for the future works.

## 2. Materials and methods

In this study, we implemented the methods with the capability to classify nonlinear patterns by using Artificial Neural Networks (ANN) to analyze a real world database. The database contains the records of 151 individuals, of which 126 are people with a diagnosis of MCI or dementia (70 with MCI and 56 with dementia)

and 25 records of individuals as controls, without the diagnosis of these pathologies. Our research group on Molecular Markers in Degenerative Diseases at Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Oncohematologia Pediátrica of the Hospital Oswaldo Cruz at University of Pernambuco (CEONHPE/HUOC/UPE) produced this database. Most of these individuals are from the poverty line population of the Northeast region in Brazil.

The purpose of this work initially analyzes data patterns composed of gender, age, the level of education, study time, and results of cognitive tests. From this, we performed a feature selection process to find the best arrange of patterns to optimize the diagnostic process aiming to reduce the cost of exams. Since we are focused on the reality of countries under development regarding financial constraints, this study did not consider a comparative analysis with patterns using brain imaging, which has been widely considered by others authors.

### 2.1. Dataset analyze for more significant factors

Accurate classification of cognitive impairment has benefits of personal and medical importance. In clinical settings, manual diagnosis of cognitive impairment is time intensive and can require multiple pieces of information (e.g., neuropsychological test scores, laboratory study results, knowledgeable informant reports). These data are assembled to create a cohesive picture of the impairment of the individual where efficiency and accuracy are governed by a practitioner's level of expertise [51]. A single symptom or a set of symptoms may be an indicative of all three conditions. Thus, the automated classification of neurodegenerative disease is important because manual screening is a tedious and error frame task [49]. One goal of this work is to validate a simple decision support method, where it should analyze the multifactorial criteria for the best accuracy with only few information data.

All individuals on the dataset were placed into one of three target class values: AD, MCI, or cognitively healthy older adult. The cognitive tests used for this work were the Mini-Mental State Examination (MMSE), Semantic Verbal Fluency Test (SVFT), Clinical Dementia Rating (CDR) and Ascertain Dementia (AD8). Each parameter that composes the database record is associated with a

**Table 1**  
Database Parameters with identifiers.

Id	Parameter
$i_0$	gender
$i_1$	age
$i_2$	study time (years)
$i_3$	AD8 score
$i_4$	MMSE score
$i_5$	CDR score
$i_6$	SVFT score

**Table 2**  
Analysis of Dataset distribution of social and cultural factors by class.

Parameter	Value	Individuals	Control	MCI	Dementia
Gender	Male	58	15	28	15
	Female	94	10	43	41
Age	< 60	1	0	1	0
	60 – 70	50	13	29	8
	70 – 80	45	6	21	18
	> 80	40	1	13	26
Level of education (study years)	0	21	1	6	14
	0 – 8	95	12	49	34
	9 – 11	28	7	13	8
	> 11	8	5	3	0

**Table 3**  
Analysis of Dataset distribution in the Cognitive Tests by class of diagnostic.

Cognitive Test	Study Time	Scores	Individuals	Control	MCI	Dementia
MMSE	<= 4	>= 25	16	8	7	1
		< 25	53	0	28	25
	5 – 8	>= 26	4	4	0	0
		< 26	22	0	14	8
	9 – 11	>= 28	7	6	1	0
		< 28	21	1	12	8
>= 29		3	3	0	0	
AD8	N/A	< 3	73	22	49	2
		>= 3	79	3	22	54
CDR	N/A	0	62	20	42	0
		0.5	31	5	23	3
		1	28	0	4	24
		2	21	0	0	21
		3	10	0	0	10
SVFT	N/A	> 9	79	22	48	9
		<= 9	73	4	22	47

value identifier (to facilitate the understanding of the results see Table 1).

The data set was analyzed to assess the real necessity of having all parameters to be supplied in the diagnosis of MCI or dementia. Thus, a heuristics was developed to allow an analysis of all the sets of parameters grouped two by two, three by three, and so on. The aim of this study is to identify which configurations have the parameters with the best accuracy among all possibilities.

The distribution of the demographic data (gender, age, and level of education) are presented in Table 2. The parameter about Gender is a literal value ('M' - Male and 'F' - Female) originally, but in this analysis it was converted to a numerical value (0 - Male and 1 - Female). This data analysis takes into account the number of individuals according to the allowed values for each parameter, being distributed in each class of diagnosis. The distribution of the cognitive tests scores in the diagnostic category is presented in Table 3. This analysis allows perceiving the impact of each parameter in the diagnostic classes.

Another important analysis about the data distribution is about how disaggregated is data for the parameters and its relation with the diagnostic categories. Table 4 shows the values for the parameters separated in the components of the diagnostic classes.

**Table 4**  
Analysis of disaggregating data according to the parameters and diagnostic class.

Parameter	Class	Mean	Std Deviation	Median
Gender	Control	0.4000	0.5000	0
	MCI	0.6000	0.4934	1
	Dementia	0.7321	0.4469	1
Age	Control	69.0800	5.1472	68.0
	MCI	71.3286	7.5407	69.5
	Dementia	76.8571	7.4600	77.0
Level of education (study years)	Control	8.0800	5.0902	8
	MCI	5.1143	4.2308	4
	Dementia	3.7679	3.7368	3
AD8	Control	1.2800	1.6713	1.0
	MCI	1.7857	1.6845	1.5
	Dementia	6.5000	1.6514	7.0
MMSE	Control	28.4800	1.0457	28
	MCI	22.0286	2.9339	23
	Dementia	15.2321	5.1593	16
CDR	Control	0.1000	0.2041	0
	MCI	0.2214	0.3026	0
	Dementia	1.6071	0.8018	2
SVFT	Control	13.9600	6.3641	13.0
	MCI	11.4429	2.9025	11.0
	Dementia	6.7500	3.3912	6.5

**Table 5**  
Statistical analysis with Mean, Standard Deviation for Cognitive Tests scores.

Cognitive Test	Mean (Std Dev)
AD8	21 (2.15)
MEEM	23.32 (4.10)
CDR	0.31 (0.52)
SVFT(Animals)	11.46 (3.68)
SVFT(Fruits)	10.2 (3.09)

By doing this, it is possible to recognize patterns or trends that are not observable in the aggregated data. For this analysis, we used analyzed the mean value, standard deviation, and median.

Table 5 shows the statistical analysis (mean and standard deviation) for all cognitive tests scores in the dataset.

## 2.2. Experimental setup

We performed the experiments through a regression model based on multilayered feed-forward back propagation (MLP) artificial neural network with error back-propagation learning method [13]. The primary objective is to classify individuals with different stages of neurodegenerative diseases (MCI and AD) and also without symptoms, control subjects, based on cognitive test results and social and cultural data, according to 1. The digital values of clinical analysis symptoms have been used to build the predictive model. This ANN was coded using C++ programming language. The classification analyzed all parameters creating a regression model able to identify whether a person has cognitive impairment or dementia as well as cases in which there is no commitment of the patient with these pathologies.

We split the dataset with an appropriate hold-out procedure using k-fold cross validation method (with k equal to 4) to ensure a good generalization and to avoid over-training of the classifier [52]. We split the dataset using a random selection in three subsets: training, validation and test groups with 50%, 25%, and 25%, respectively. We trained the artificial neural network using 20,000 iterations considering a pre-defined tolerance error and learning rate equal to 0.01 and 0.1, respectively. The stopping criterion of the process is the maximum number of iterations and accuracy error level for the validation dataset. The Mean Square Error (MSE) and the accuracy value are calculated based on each the dataset

**Table 6**  
Balancing of the database for representativity analysis.

DataSet	Control	MCI	Dementia
Training	15	34	26
Validation	6	21	11
Test	4	15	19

**Table 7**  
Accuracy analysis for two parameter settings.

Accuracy					
Parameters	Mean	Std Deviation	Median	Max	Min
$i_0, i_1$	11.315	8.854	10.526	28.947	0
$i_0, i_2$	2.982	4.517	1.316	18.421	0
$i_0, i_3$	31.929	9.742	28.947	55.263	18.421
$i_0, i_4$	47.895	13.549	44.737	81.579	26.316
$i_0, i_5$	32.544	10.097	34.211	50	7.895
$i_0, i_6$	25.526	7.669	23.684	42.105	7.895
$i_1, i_2$	12.368	7.286	13.158	31.579	0
$i_1, i_3$	35.877	11.324	36.842	52.632	0
$i_1, i_4$	54.737	14.387	52.632	81.579	28.947
$i_1, i_5$	38.070	12.084	42.105	55.263	18.421
$i_1, i_6$	31.754	10.388	34.211	50	5.263
$i_2, i_3$	42.719	10.654	42.105	63.158	21.053
$i_2, i_4$	54.474	16.312	56.579	78.947	26.316
$i_2, i_5$	39.561	9.785	40.789	55.263	21.053
$i_2, i_6$	29.912	11.966	27.631	55.263	10.526
$i_3, i_4$	74.298	8.678	75	92.105	60.526
$i_3, i_5$	46.491	13.531	47.368	73.684	18.421
$i_3, i_6$	49.737	8.502	51.316	63.158	34.211
$i_4, i_5$	84.123	6.717	<b>85.526</b>	92.105	65.789
$i_4, i_6$	59.035	16.639	63.158	84.211	18.421
$i_5, i_6$	45.000	12.233	46.052	68.421	18.421

information. Table 6 shows the dataset representativity analysis for each diagnostic subclass in the three subsets (training, validation, and test) through the average of 30 executions.

The number of neurons is calculated according to the numbers of inputs for the Input Layer, and the number of neurons in the Hidden Layer is the double of the number of inputs summed one. The Output Layer is composed of three elements being the first one to indicate individuals without symptoms, another one for individuals with MCI and the last one for individuals with dementia.

### 3. Results and discussion

This paper proposes a parameter analysis for a decision maker to be applied on the MCI and Dementia according to the database from Brazil's Northeast population, where the small investments in healthcare bring great difficult to diagnostics of neurodegenerative diseases. Because of financial difficulties, the study did not consider a comparative analysis with patterns using brain imaging which has been investigated by others authors [53,54].

This work is original and proposes to use a feature selection with this dataset and ANN, trying to minimize the possibility of error during the learning process. Although it is based on an old technique, this neural network achieved excellent results when analyzing the impact of each set of parameters in the process of sorting the data in individuals with cognitive decline, dementia or considered healthy. We verify the relevance of the parameters to improve the accuracy of the classification, considering stages of training, generalization, and validation of parameters groups and subjected to statistical analysis using non-parametric Wilcoxon's test [55]. We used Shapiro-Wilk test to verify that the samples are distributed according to a normal distribution of the variables. We also conducted an analysis of variance using ANOVA statistical technique and a receiver operating curve (ROC) analysis [56] to distinguish the best set of parameters from the best parameter

**Table 8**  
Accuracy analysis for three parameter settings.

Accuracy					
Parameters	Mean	Std Deviation	Median	Max	Min
$i_0, i_1, i_2$	20.175	9.782	19.737	42.105	2.632
$i_0, i_1, i_3$	53.421	9.994	55.263	68.421	28.947
$i_0, i_1, i_4$	57.544	10.723	55.263	76.316	39.474
$i_0, i_1, i_5$	50.965	11.196	52.632	73.684	23.684
$i_0, i_1, i_6$	43.509	10.520	44.737	60.526	21.053
$i_0, i_2, i_3$	49.824	9.373	48.684	73.684	28.947
$i_0, i_2, i_4$	58.596	9.321	59.210	76.316	36.842
$i_0, i_2, i_5$	49.825	12.779	52.632	73.684	18.421
$i_0, i_2, i_6$	38.772	10.771	36.842	60.526	21.053
$i_0, i_3, i_4$	77.456	9.887	76.316	92.105	47.368
$i_0, i_3, i_5$	51.491	12.181	55.263	68.421	23.684
$i_0, i_3, i_6$	55.789	8.446	57.895	68.421	34.211
$i_0, i_4, i_5$	84.824	6.900	86.842	94.737	63.158
$i_0, i_4, i_6$	64.949	11.072	65.789	81.579	44.737
$i_0, i_5, i_6$	54.298	9.387	52.632	76.316	42.105
$i_1, i_2, i_3$	59.299	9.418	59.210	76.316	34.211
$i_1, i_2, i_4$	64.736	12.977	68.421	84.211	26.316
$i_1, i_2, i_5$	57.456	10.064	59.210	76.316	34.211
$i_1, i_2, i_6$	45.526	11.359	44.737	65.789	18.421
$i_1, i_3, i_4$	79.386	8.494	78.947	92.105	52.632
$i_1, i_3, i_5$	54.649	9.593	55.263	73.684	31.579
$i_1, i_3, i_6$	56.5789	8.513	55.263	76.316	44.737
$i_1, i_4, i_5$	84.561	6.619	85.526	94.737	65.789
$i_1, i_4, i_6$	68.158	10.351	69.737	84.211	39.474
$i_1, i_5, i_6$	56.842	9.026	57.895	71.053	42.105
$i_2, i_3, i_4$	76.666	8.897	77.631	89.474	47.368
$i_2, i_3, i_5$	57.719	9.296	55.263	71.053	39.474
$i_2, i_3, i_6$	62.719	8.825	63.158	78.947	47.368
$i_2, i_4, i_5$	84.211	7.507	85.526	92.105	63.158
$i_2, i_4, i_6$	71.491	9.969	73.684	86.842	47.368
$i_2, i_5, i_6$	57.456	10.276	55.263	78.947	31.579
$i_2, i_4, i_5$	89.473	6.064	<b>92.105</b>	97.368	73.684
$i_3, i_4, i_6$	80.263	6.547	78.947	92.105	65.789
$i_3, i_5, i_6$	58.333	10.182	59.210	78.947	36.842
$i_4, i_5, i_6$	88.333	4.722	89.474	94.737	76.316

**Table 9**  
Accuracy analysis for four parameter settings.

Accuracy					
Parameters	Mean	Std Deviation	Median	Max	Min
$i_0, i_1, i_2, i_3$	57.719	7.344	57.895	76.316	44.737
$i_0, i_1, i_2, i_4$	64.737	8.047	65.789	81.579	44.737
$i_0, i_1, i_2, i_5$	55.965	7.693	56.579	65.789	31.579
$i_0, i_1, i_2, i_6$	45.000	9.408	46.052	60.526	28.947
$i_0, i_1, i_3, i_4$	75.790	6.820	76.316	89.474	63.158
$i_0, i_1, i_3, i_5$	61.754	7.239	63.158	73.684	44.737
$i_0, i_1, i_3, i_6$	58.158	8.724	60.526	76.316	39.474
$i_0, i_1, i_4, i_5$	82.895	6.727	82.895	94.737	68.421
$i_0, i_1, i_4, i_6$	68.684	7.829	68.421	84.211	52.632
$i_0, i_1, i_5, i_6$	61.140	8.678	60.526	86.842	47.368
$i_0, i_2, i_3, i_4$	70.877	7.376	71.053	86.842	57.895
$i_0, i_2, i_3, i_5$	61.491	10.308	63.158	78.947	28.947
$i_0, i_2, i_3, i_6$	61.842	7.962	60.526	76.316	42.105
$i_0, i_2, i_4, i_5$	82.895	7.594	84.211	97.368	65.789
$i_0, i_2, i_4, i_6$	71.403	8.051	71.053	84.211	55.263
$i_0, i_2, i_5, i_6$	63.158	9.116	63.158	78.947	44.737
$i_0, i_3, i_4, i_5$	87.105	5.796	88.158	97.368	73.684
$i_0, i_3, i_4, i_6$	78.157	8.988	78.947	92.105	55.263
$i_0, i_3, i_5, i_6$	64.999	7.638	63.158	81.579	52.632
$i_0, i_4, i_5, i_6$	83.070	5.427	84.211	92.105	73.684
$i_1, i_2, i_3, i_4$	75.702	7.778	76.316	94.737	57.895
$i_1, i_2, i_3, i_5$	67.807	7.237	65.789	86.842	57.895
$i_1, i_2, i_3, i_6$	65.614	8.875	65.789	86.842	50.000
$i_1, i_2, i_4, i_5$	83.070	8.313	84.211	94.737	63.158
$i_1, i_2, i_4, i_6$	72.193	5.892	72.369	81.579	5.895
$i_1, i_2, i_5, i_6$	59.386	7.171	57.895	76.316	47.368
$i_1, i_3, i_4, i_5$	89.386	6.004	89.474	100	73.684
$i_1, i_3, i_4, i_6$	78.947	5.985	78.947	89.474	68.421
$i_1, i_3, i_5, i_6$	62.193	9.662	65.789	76.316	36.842
$i_1, i_4, i_5, i_6$	84.210	5.740	84.211	94.737	73.684
$i_2, i_3, i_4, i_5$	87.105	7.127	86.842	97.368	65.789
$i_2, i_3, i_4, i_6$	79.386	5.785	80.263	89.474	65.789
$i_2, i_3, i_5, i_6$	69.824	6.936	68.421	84.211	57.895
$i_2, i_4, i_5, i_6$	85.965	4.903	86.842	94.737	71.053
$i_3, i_4, i_5, i_6$	90.965	4.515	<b>90.789</b>	100	81.579

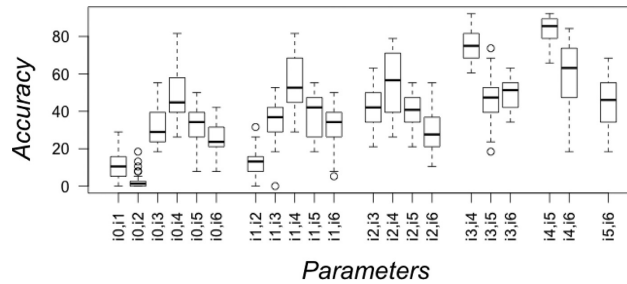


Fig. 2. Accuracy using boxplot charts for regression models considering two parameters.

Table 10  
Accuracy analysis for five, six and all parameters settings.

Parameters	Mean	Std Deviation	Median	Max	Min
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub>	72.105	7.898	73.684	89.474	52.632
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub>	64.298	8.168	65.789	78.947	47.368
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	61.316	6.525	60.526	76.316	50
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub>	81.053	8.130	81.579	94.737	63.158
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	69.298	7.059	71.053	84.211	57.895
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	61.403	9.408	63.158	76.316	44.737
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub>	85.526	6.547	84.211	100	73.684
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	77.193	7.706	76.316	92.105	57.895
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	65.438	7.992	65.789	76.316	50
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	83.070	6.051	84.211	97.368	73.684
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub>	82.895	5.518	81.579	94.737	71.053
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	75.789	7.128	76.316	86.842	60.526
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	65.087	7.246	64.473	78.947	47.368
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	80.702	6.346	81.579	92.105	63.158
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	85.263	5.597	84.211	97.368	73.684
<i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub>	86.929	4.910	<b>86.842</b>	94.737	73.684
<i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	79.649	5.075	80.263	89.474	68.421
<i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	65.702	7.491	63.158	81.579	50
<i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	81.491	8.944	82.895	94.737	57.895
<i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	86.316	6.607	85.526	100	73.684
<i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	84.912	6.554	85.526	94.737	68.421
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub>	84.386	7.213	<b>85.526</b>	97.368	68.421
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	76.579	6.384	76.316	89.474	60.526
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	63.421	7.951	63.158	81.579	47.368
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	80.351	7.072	81.579	92.105	65.789
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	81.754	6.406	80.263	92.105	71.053
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	82.807	7.811	84.211	94.737	60.526
<i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	84.210	7.970	84.211	94.737	65.789
<i>i</i> <sub>0</sub> , <i>i</i> <sub>1</sub> , <i>i</i> <sub>2</sub> , <i>i</i> <sub>3</sub> , <i>i</i> <sub>4</sub> , <i>i</i> <sub>5</sub> , <i>i</i> <sub>6</sub>	79.824	7.648	<b>81.579</b>	94.737	65.789

settings. We analyzed all results after 30 executions with statistical relevance for each configurations settings.

Table 7 shows the analysis for all combinations of two parameters. The best median value (in bold) was considered to choose the best configuration set. Thus, the pair with only cognitive tests (*i*<sub>4</sub> - MMSE and *i*<sub>5</sub> - CDR) scores achieves the best median value among all.

Fig. 2 shows a boxplot graph with two parameters analysis. The pairs with cognitive tests achieve median on the interquartile range above 85% of accuracy. The data verbal fluency test in this case when composed with another parameter, does not bring a significant result. The pairs with social and cultural parameters did not have a significant impact on the accuracy analysis.

Table 8 shows the analysis for all combinations of three parameters. In this analysis, the sets of parameters with cognitive tests in the arrange demonstrate an improvement compared to the previous study with two parameters. The best median value were

performed by the triple parameters with only cognitive tests (*i*<sub>3</sub> - AD8, *i*<sub>4</sub> - MMSE and *i*<sub>5</sub> - CDR).

Fig. 3 shows results regarding accuracy using boxplot charts for regression models considering three parameters. In this analysis, the verbal fluency test brings good results when composed with MMSE and CDR. When the verbal fluency test was arranged with AD8 and CDR did not have a significant median value. The settings with MMSE parameter achieves good accuracy values. The others combinations do not achieve satisfactory median values.

Table 9 shows the analysis regarding accuracy for all combinations of four parameters. On Fig. 4, we show the results regarding accuracy using boxplot charts for regression models considering four parameters. The sets of parameters with the best performance are obtained only with the cognitive tests. In this case, the verbal fluency test brings good results because it is influenced by the others cognitive tests.

All the others parameters are influenced by the social and cultural data which brings the accuracy level to the bottom. The best median value for the accuracy achieved in the configuration with only cognitive tests parameters (*i*<sub>3</sub> - AD8, *i*<sub>4</sub> - MMSE, *i*<sub>5</sub> - CDR and *i*<sub>6</sub> - SVFT).

Table 10 shows the analysis for all combinations of five, six and seven parameters. The best median value for the accuracy achieved in the configurations in bold. The cognitive tests were negatively impacted by the social and cultural parameters. When the cognitive tests are analyzed with these parameters, the obtained results are worst regarding the performance of the regression model.

From Figs. 5, 6, 7 one can observe the boxplot graphs of the accuracy obtained by the cognitive tests with social and cultural information. One can clearly note that these configurations do not achieve accuracy median equal or greater than 90%, such as in the case with solely the cognitive tests.

Fig. 8 shows the convergence graphs of the training and validation process for the best configurations of parameters obtained by the usage of the regression model. Each graph demonstrates that the regression model runs and converges independently of the number of parameters used and before the maximum number of executions is reached.

Table 11 shows the optimal settings of the parameters and if there is a significant difference (p-value < 5%) between the mean values and the factors influence on some dependent variable, according to the ANOVA statistical test. Therefore, it is clear that with the inclusion of parameters not related to cognitive tests, there is a loss in statistical significance, compared to the sets restricted to the cognitive tests.

Table 12 shows the results for Wilcoxon non-parametric test with the p-value < 5% to denote that there is statistical significance between pairs of data. The settings containing only cognitive

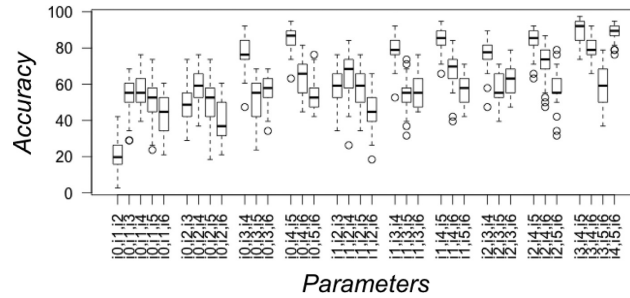


Fig. 3. Accuracy using boxplot charts for regression models considering three parameters.

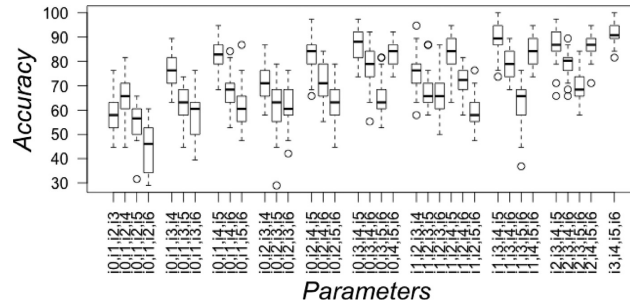


Fig. 4. Accuracy using boxplot charts for regression models considering four parameters.

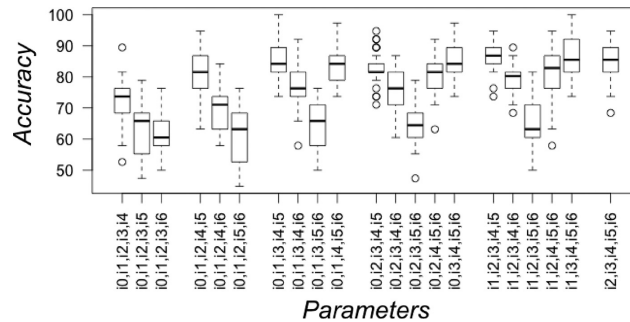


Fig. 5. Accuracy using boxplot charts for regression models considering five parameters.

tests show statistical significance. In the Wilcoxon test for paired samples,  $\Delta$  means statistical significance and  $\nabla$  denotes no statistical significance between the sets of samples.

Table 13 shows the Sensitivity and Specificity analysis for the best settings of parameters in a multiclass analysis (controls, MCI and AD). One can observe the highest values for Sensitivity and Specificity were obtained for the use of cognitive tests only.

Fig. 9 shows the boxplot graphs based on sensitivity analysis with the ROC performance for each configuration set. According to the ROC analysis, the configurations with the cognitive tests only

achieves the best sensitivity performance, which is above 97%. To calculate the area under the curve, we converted the classification process into three classes (Control, MCI and Dementia) in a problem considering the accuracy analysis (i.e. if the classifier performed the task in a right or a wrong manner) and, then, it is possible to calculate the area under the curve using the canonical form.

These results shows that considering two, three, four, five, six and seven input variables in the regression model using the artificial neural network lead to average accuracies equal to 84.123, 89.473, 90.789, 86.929, 84.386 and 79.824, respectively. This means

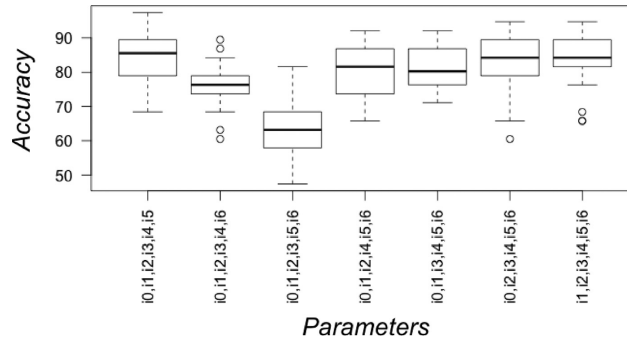


Fig. 6. Accuracy using boxplot charts for regression models considering six parameters.

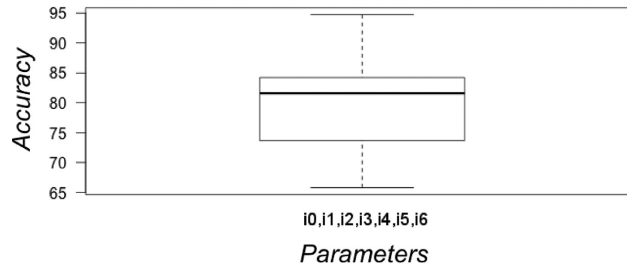


Fig. 7. Accuracy using boxplot charts for regression models considering all the parameters.

Table 11  
ANOVA analysis with best configurations parameters with p-value < 5%.

Configurations	$i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5, i_6$	$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	all
$i_4, i_5$	—	0.6	0.603	0.060	0.361	0.321
$i_3, i_4, i_5$	0.6	—	0.927	0.032	0.246	0.533
$i_3, i_4, i_5, i_6$	0.603	0.927	—	0.196	0.704	0.809
$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0.060	0.032	0.196	—	0.267	0.434
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0.361	0.246	0.704	0.267	—	0.844
all	0.321	0.533	0.809	0.434	0.844	—

Table 12  
Wilcoxon analysis with best configurations parameters with p-value < 5%.

Configurations	$i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5, i_6$	$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	all
$i_4, i_5$	—	0, 0009 $\Delta$	0, 00004 $\Delta$	0.061 $\nabla$	0.503 $\nabla$	0.988 $\nabla$
$i_3, i_4, i_5$	0.999 $\nabla$	—	0.27 $\nabla$	0.974 $\nabla$	0.997 $\nabla$	1 $\nabla$
$i_3, i_4, i_5, i_6$	1 $\nabla$	0.736 $\nabla$	—	0.999 $\nabla$	0.999 $\nabla$	1 $\nabla$
$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0.941 $\nabla$	0.027 $\Delta$	0, 002 $\Delta$	—	0.92 $\nabla$	0.999 $\nabla$
$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	0.503 $\nabla$	0, 003 $\Delta$	0, 0001 $\Delta$	0.085 $\nabla$	—	0.991 $\nabla$
all	0.012 $\Delta$	0, 000034 $\Delta$	0, 000007 $\Delta$	0, 00006 $\Delta$	0, 0094 $\Delta$	—

the high accuracy value was achieved for four input parameters, where the chosen parameters for this case were the four deployed cognitive tests. Table 15 shows the accuracy analysis for the best configurations for the cognitive tests parameters compared to the configuration with all parameters.

The results are quite surprising since the literature reports that the social information is decisive for the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia. We believe that the information regarding study time, age and gender can be inferred by the system when all the cognitive tests are considered. The best con-

figuration in terms of accuracy (for MMSE, CDR, AD8 and SVFT) is also confirmed when sensitivity, sensibility and AUC are assessed.

### 3.1. Comparative analysis with other state-of-art machine learning techniques for classification

For a complete analysis of our proposal, some machine learning techniques with linear and nonlinear regression models were applied in the database analyzed. In this study, we considered two sets of parameter settings, with only the first scores ob-

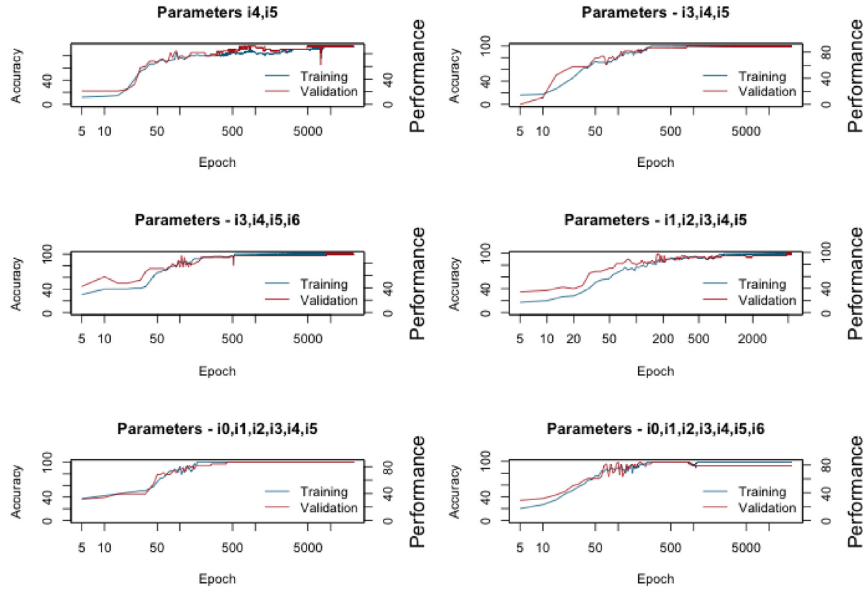


Fig. 8. Convergence Analysis of best configurations of parameters.

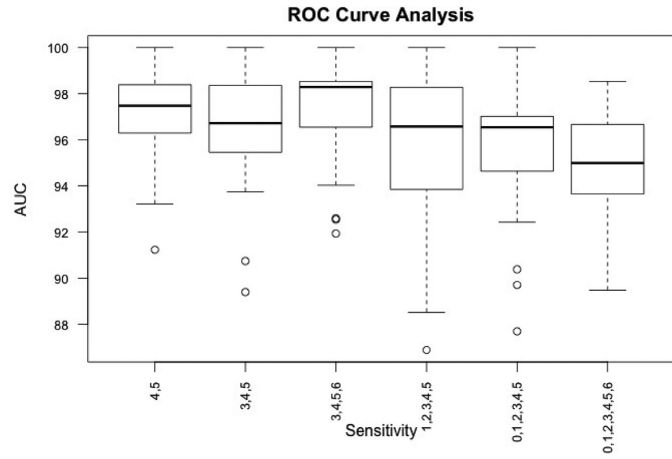


Fig. 9. ROC sensitivity analysis for all configurations settings.

Table 13

ROC Curve analysis for each set of best configuration parameters.

ROC Curve	$i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5$	$i_3, i_4, i_5, i_6$	$i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	$i_0, i_1, i_2, i_3, i_4, i_5$	all
Sensitivity	97.481	96.721	98.291	96.579	96.548	94.995
Specificity	97.085	95.789	96.039	95.604	94.045	94.5



**Table 14**  
Accuracy analysis by Mean, Standard Deviation and Median in the best results configurations compared to all parameters performance.

Parameters	Mean	Std Dev	Median
i3, i4, i5	89.47363	6.064	92.105
i3, i4, i5, i6	90.96493	4.5149	90.7895
all	79.82456	7.64379	81.579

**Table 15**  
Accuracy analysis in terms of Mean, Standard Deviation and Median in the best results configurations compared to all parameters performance.

Regression Model	Number of Parameters	Mean	Std Dev	Median
RandomForest	4	96.7568	2.9607	97.30
	7	96.3063	3.2898	97.30
StochasticGradientBoosting	4	95.3153	4.1950	94.59
	7	94.4144	4.2546	94.59
SVM	4	94.4144	3.7512	94.59
	7	92.2522	4.6938	91.89
LM	4	65.2067	6.2499	65.27
	7	61.5099	5.8033	59.25

**Table 16**  
Accuracy analysis by subclass Control, MCI and Dementia, with four and seven parameters in the MLP and Random Forest models.

Regression Model	Parameters	Class	Mean	Std Dev	Median
NeuralNetwork(MLP)	i3, i4, i5, i6	Control	0.6045	0.4092	0.7525
		MCI	0.8122	0.3287	0.9222
		Dementia	0.6923	0.3970	0.8814
	all	Control	0.5624	0.2695	0.5635
		MCI	0.7936	0.2817	0.8856
		Dementia	0.7370	0.3060	0.8619
RandomForest	i3, i4, i5, i6	Control	0.9936	0.0207	1.0000
		MCI	0.9712	0.0356	0.9773
		Dementia	0.9746	0.0398	1.0000
	all	Control	0.9948	0.0099	1.0000
		MCI	0.9608	0.0329	0.9705
		Dementia	0.9627	0.0269	0.9655

tained on cognitive tests, and another with all the parameters of the database, i.e. with 4 or 7 parameters, respectively. During the analysis, we evaluated the obtained accuracies according to the performance of the following techniques: Random Forest [57], Stochastic Gradient Boosting [58], Support Vector Machines (SVM) [59] and Linear Regression Model (LRM) [60]. All these techniques were implemented in R (computational environment for statistical operations) [61]. The results are presented as Mean, Standard Deviation and Median, after 30 executions in the same dataset used with the ANN regression model.

Table 15 shows the performance of the linear and non-linear model regressions. Our hypothesis is validated by these techniques, specifically through nonlinear models, indicating that with only four parameters (scores of cognitive tests) and the results are obtained with high precision rate, not having to have all the demographic data, to arrive at an acceptable diagnosis for these pathologies.

Table 16 shows the accuracy analysis disaggregating data for the three diagnostics classes. The accuracy for each class was obtained through the regression with both MLP neural network and Random Forest and all values are normalized. In the MLP processing, the accuracy disaggregated did not get the same value of the general accuracy value. The MCI class in the MLP processing obtained better performance compared to the other two categories, probably because of the amount of subclass data in the testing dataset, see Table 6. In the Random Forest, these differences among the subclasses are not relevant, since this technique handles the process of overfitting the training set to reduce the variance in the data.

Others machine learning techniques can be a object of study in the future, aiming to develop a diagnostics support tool, as an implementation based on unsupervised machine learning presented by Zeng et al. (2014) [62]. This approach was used for accurate identification of major depression through a clustering of data from functional magnetic resonance imaging scans, an alternative for the absence of clinical information in research on psychiatric disorders.

#### 4. Conclusions

In this paper, we have presented an analysis of non-linear regression model with parameters for mild cognitive impairment and dementia prognostics. One of the goals of this work is to supply a decision support tool based on a computational intelligence algorithm, which analyzes different parameters (gender, age, the level of education, study time, and results of cognitive tests). For this work, the authors did not use the recommendations for diagnostics and the nomenclatures indicated in the DSM-5. However, it will be considered for analysis in future related works.

During the experiments, the observations demonstrate that using only the cognitive tests, particularly the MMSE, CDR and AD8, increase the assertiveness to diagnose individuals with cognitive decline or dementia (Alzheimer's disease). The Verbal Fluency Test does not bring robust and decisive influence on the final results, but it can be slightly useful. Social and cultural parameters pull down the performance of the regressive model, thus indicating that the cognitive tests are sufficient to have the information with high accuracy level to help in the mild cognitive impairment diagnostic and dementia prognostics process.

The results are encouraging, and it seems reasonable to conclude that the suggested approach is a valuable tool for identifying patients with dementia or MCI and for supporting the clinician in the diagnostic process, by providing an outstanding support decision tool in the diagnostics of neurodegenerative diseases. The first analysis has been made for a simple regression model, the MLP neural network. However, the study showed that the most sophisticated proposals return better rates. Thus, Random Forest technique seems to be the most indicated and that performance are kept to the variables selected in this article.

Future works will observe the impact of using genetic markers as parameters for the diagnostic process joined with cognitive tests and social data. The authors intend to find others sources of information as image analysis to be used with cognitive tests to try to improve the diagnosis decision process with lower cost as possible. Also, different regression models based on proposals with other machine learning techniques, such as recurrent neural networks, should be tested and analyzed with the dataset available for these studies.

#### References

- [1] M. Leite, L. Hildebrandt, R. Kirchner, M. Winck, L. Silva, G. Franco, Estado cognitivo e condições de saúde de idosos que participam de grupos de convivência, *Revista Gaúcha de Enfermagem* 33 (2012) 64–71, doi:10.1590/S1983-14472012000400008.
- [2] R. Zanini, Demência no idoso: aspectos neuropsicológicos, *Rev. Neurocienc.* 18 (2) (2010) 220–226.
- [3] Dementia: A public health priority, Technical Report, World Health Organization (WHO), 2012. <http://www.who.int>.
- [4] Z. Ismail, B. Mulsant, N. Herrmann, M. Rapoport, M. Nilsson, K. Shulman, Canadian academy of geriatric psychiatry survey of brief cognitive screening instruments, *Canadian Geriatrics J.* 16 (2) (2013) 54–60.
- [5] B. Fecine, N. Trompieri, O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos, *Revista Científica Internacional* 20 (1) (2012) 106–132.
- [6] N.D. Vitta, S. Freire, Atividade física e bem-estar na velhice, *Papirus* 20 (1) (2000) 25–38.
- [7] L. Apostolova, R. Dutton, I. Dinov, K. Hayashi, A. Toga, J. Cummings, P. Thompson, Conversion of mild cognitive impairment to alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps, *Arch. Neurol.* 63 (2006) 693–699.

- [8] K. van der Hiele, A. Vein, W. van der Welle, J. van der Grond, R. Westendorp, E. Bollen, M. van Buchem, J. van Dijk, H. Middelkoop, Eeg and MRI correlates of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging* 28 (2007) 1322–1329.
- [9] M.S. Albert, S.T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H.H. Feldman, N.C. Fox, A. Gamst, D.M. Holtzman, W.J. Jagust, R.C. Petersen, P.J. Snyder, M.C. Carrillo, B. Thies, C.H. Phelps, The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, *Alzheimer's Dementia* 7 (3) (2011) 270–279.
- [10] B. Dubois, H.H. Feldman, C. Jacova, J.L. Cummings, S.T. DeKosky, P. Barberger-Gateau, A. Delacourte, G. Frisoni, N.C. Fox, D. Galasko, S. Gauthier, H. Hampel, G.A. Jicha, K. Meguro, J. O'Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, M. Sarazin, L.C. de Souza, Y. Stern, P.J. Visser, P. Scheltens, Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon, *Lancet Neurol.* 9 (11) (2010) 1118–1127, doi:10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- [11] R.A. Sperling, P.S. Aisen, L.A. Beckett, D.A. Bennett, S. Craft, A.M. Fagan, T. Ivatsubo, C.R.J. Jr., J. Kaye, T.J. Montine, D.C. Park, E.M. Reiman, C.C. Rowe, E. Siemers, Y. Stern, K. Yaffe, M.C. Carrillo, B. Thies, M. Morrison-Bogorad, M.V. Wagner, C.H. Phelps, Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, *Alzheimer's Dementia* 7 (3) (2011) 280–292, doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [12] B. Dubois, H.H. Feldman, C. Jacova, S.T. DeKosky, P. Barberger-Gateau, J. Cummings, A. Delacourte, D. Galasko, S. Gauthier, G. Jicha, K. Meguro, J. O'Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, Y. Stern, P.J. Visser, P. Scheltens, Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the nincds-adrda criteria, *Lancet Neurol.* 6 (8) (2011) 734–746.
- [13] D. Mantzaris, M. Vrizas, S. Trougakos, E. Priska, K. Vadikolias, Artificial neural networks for estimation of dementias types, *Artif. Intell. Appl.* 1 (1) (2014) 74–82.
- [14] F. Berté, G. Lamponi, R. Calabrò, P. Bramanti, Elman neural network for the early identification of cognitive impairment in Alzheimer's disease, *Funct. Neurol.* 29 (1) (2014) 57–65.
- [15] M. Quintana, J. Guárdia, G. Sánchez-Benavides, M. Aguilar, J.L. Molinuevo, A. Robles, M.S.B. T. C. Antúnez, C. Martínez-Parra, A. Frank-García, M. Fernández, R. Blesa, J.P. na Casanova, for the Neuronorma Study Team, Using artificial neural networks in clinical neuropsychology: high performance in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 34 (2) (2012) 195–208, doi:10.1080/13803395.2011.630651, PMID: 22165863.
- [16] R. Petersen, G. Smith, S. Waring, R. Ivnik, E. Tangalos, E. Kokmen, Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome, *Arch. Neurol.* 56 (1999) 303–308.
- [17] R. Petersen, Mild cognitive impairment as a diagnostic entity, *J. Intern. Med.* 256 (2004) 183–194, doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388-x.
- [18] C. Flicker, S. Ferris, B. Reisberg, Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia, *Neurology* 41 (1991) 1006–1009.
- [19] B. Reisberg, S.H. Ferris, M.J. de Leon, T. Crook, The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia, *Am. J. Psychiatry* 139 (9) (1982) 1136–1139, doi:10.1176/ajp.139.9.1136.
- [20] I. Hamrick, R. Hafiz, M. Doyle, Use of days of the week in a modified mini-mental state exam (m-nmse) for detecting geriatric cognitive impairment, *J. Am. Board Fam. Med.* 26 (4) (2013) 429–435, doi:10.3122/jabfm.2013.04.120300.
- [21] H. Charchat-Fichman, P. Caramelli, K. Sameshima, R. Nitrini, Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento, *Rev Bras Psiquiatr.* 27 (12) (2005) 79–82.
- [22] M. Carthey-Goulart, R. Areza-Feguyveres, R. Schultz, I. Okamoto, P. Caramelli, P. Bertolucci, R. Nitrini, Versão brasileira da escala Cornell de depressão em demência, *Arquivos de Neuropsiquiatria* 65 (3-B) (2007) 912–915.
- [23] R.C. Petersen, R. Doody, A. Kurz, R.C. Mohs, J.C. Morris, P.V. Rabins, Current concepts in mild cognitive impairment, *Arch. Neurol.* 58 (12) (2001) 1985–1992.
- [24] C.M.C. Bottino, M.D.Q. Moreno, Comprometimento cognitivo leve: critérios diagnósticos e validade clínica, In: Bottino, C. M. C.; Laks, J.; Blay, S. L. (Orgs). *Demência e Transtornos Cognitivos Em Idosos*. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan (2006) 31–37.
- [25] S. Govindaraj, What is the difference between dementia and cognitive impairment?, 2014. [Online, accessed 29-July-2015] [https://www.researchgate.net/post/What\\_is\\_the\\_difference\\_between\\_Dementia\\_and\\_cognitive\\_impairment](https://www.researchgate.net/post/What_is_the_difference_between_Dementia_and_cognitive_impairment).
- [26] D.S.C. Chai, Early diagnosis of dementia in the primary care setting, *Singapore Fam. Phys.* 39 (2) (2013) 15–18.
- [27] J.H. Grand, S. Caspar, S.W. MacDonald, Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care, *J. Multidiscip. Health.* 4 (2011) 125–147, doi:10.2147/JMDH.S17773.
- [28] E.W. Busse, D.G. Blazer, *Psiquiatria geriátrica*, 2. Artmed, Porto Alegre, 1999.
- [29] O.V. Forlenza, P. Caramelli, *Neuropsiquiatria Geriátrica*, Atheneu, So Paulo, 2000.
- [30] A. Collie, P. Maruff, An analysis of systems of classifying mild cognitive impairment in older people, *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 36 (2002) 133–140.
- [31] N.A.F. Frota, Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease, *Dement Neuropsychol* 5 (3) (2011) 146–152.
- [32] C.C. Correia, F. Lima, F. Junqueira, M.S. Campos, O. Bastos, K. Petribú, Ad8-brasil: cross-cultural validation of the ascertaining dementia interview in Portuguese, *J. Alzheimers. Dis.* 27 (1) (2011) 177–185.
- [33] M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh, 'Mini-mental state', a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res* 12 (1975) 189–198, doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [34] T.N. Tombaugh, N.J. McIntyre, The mini-mental state examination: a comprehensive review, *J. Am. Geriatrics Soc.* USA 40 (9) (1992) 922–935.
- [35] A.B. Rodrigues, E.T. Yamashita, A.L.M.L. Chiappetta, Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal, *Revista CEFAC* 10 (4) (2008) 443–451.
- [36] J. Morris, The clinical dementia rating (cdr): current version and scoring rules, *Neurology* 43 (11) (1993) 2412–2414.
- [37] J.E. Galvin, C.M. Roe, K.K. Powlishta, M.A. Coats, S.J. Muich, E. Grant, J.P. Miller, M. Storandt, J.C. Morris, The ad8: a brief informant interview to detect dementia, *Neurology* 65 (2005) 559–564.
- [38] M.H. Tabert, S.M. Albert, L. Borukhova-Milov, Y. Camacho, G. Pelton, X. Liu, Y. Stern, D.P. Devanand, Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of ad, *Neurology* 58 (5) (2002) 756–764.
- [39] R. Woods, E. Moniz-Cook, S. Iliffe, et al., Dementia: issues in early recognition and intervention in primary care, *J. R. Soc. Med.* 96 (7) (2003) 320–324.
- [40] L. Hinton, C. Franz, G. Reddy, Y. Flores, R. Kravitz, J. Barker, Practice constraints, behavioral problems, and dementia care: primary care physicians' perspectives, *J. Gen. Intern. Med.* 22 (2007) 1487–1492.
- [41] V. Cotter, Alzheimer's disease: issues and challenges in primary care, *Nurs. Clin. North Am.* 41 (2006) 83–93, Vi.
- [42] J. Galvin, C. Sadowsky, Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia, *J. Am. Board Fam. Med.* 25 (2012) 367–382, doi:10.3122/jabfm.2012.03.100181.
- [43] H. Feldman, C. Jacova, A. Robillard, A. Garcia, T. Chow, M. Borrie, H. Schipper, M. Blair, A. Kertesz, H. Chertkow, Diagnosis and treatment of dementia: 2. diagnosis, *Can. Med. Assoc. J.* 178 (7) (2008) 825–836, doi:10.1503/cmaj.070798.
- [44] A.D. Association, Know the 10 warning signs of Alzheimer's disease. early detection matters, 2009. [Online, accessed 29-May-2015] [http://www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_know\\_the\\_10\\_signs.asp](http://www.alz.org/alzheimers_disease_know_the_10_signs.asp).
- [45] J.R. Simpson, Dsm-5 and neurocognitive disorders, *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online* 42 (2) (2014) 159–164.
- [46] W.L. McGuire, A.K. Tandon, D.C. Allred, G.C. Charness, G.M. Clark, How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients, *J. Natl. Cancer Inst.* 82 (12) (1990) 1006–1015.
- [47] G. Eschweiler, T. Leyhe, S. Klöppel, M. Hüll, New developments in the diagnosis of dementia, *Dtsch Arztebl Int* 107 (39) (2010) 677–683.
- [48] I. Litvan, J. DeLeo, J. Hauw, S. Daniel, K. Jellinger, A. McKee, D. Dickson, D. Horoupian, P. Lantos, M. Tabaton, What can artificial neural networks teach us about neurodegenerative disorders with extrapyramidal features? *Brain* 119 (1996) 831–839.
- [49] Y.A. N. Chaudhary, R.K. Sinha, Artificial neural network based classification of neurodegenerative diseases, *Advances in Biomedical Engineering Research (ABER)* 1 (1) (2013) 1–8.
- [50] F. Stahl, I. Jordanov, An overview of the use of neural networks for data mining tasks, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery* 2 (3) (2012) 193–208, doi:10.1002/widm.1052.
- [51] J. Williams, A. Weakley, D. Cook, M. Schmitter-Edgecombe, Machine learning techniques for diagnostic differentiation of mild cognitive impairment and dementia, Technical Report, Washington State University, Pullman, WA, Copyright ©2013, 2013. Association for the Advancement of Artificial Intelligence ([www.aaai.org](http://www.aaai.org)).
- [52] Z. Reitermanová, Data splitting, in: *WDS'10 Proceedings of Contributed Papers, Part I*, Charles University, Faculty of Mathematics and Physics, Prague, Czech Republic, 2010, pp. 31–36.
- [53] R.S. Desikan, H.J. Cabral, C.P. Hess, W.P. Dillon, C.M. Glastonbury, M.W. Weiner, N.J. Schmansky, et al., Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Brain* 132 (2009) 2048–2057.
- [54] L. Zeng, L.L. H. Shen, L. Wang, B. Li, P. Fang, Z. Zhou, Y. Li, D. Hu, Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis, *Brain* 135 (5) (2012) 1498–1507, doi:10.1093/brain/awo559, PMID: 22418737.
- [55] J. Derrac, S. García, D. Molina, F. Herrera, A practical tutorial on the use of nonparametric statistical tests as a methodology for comparing evolutionary and swarm intelligence algorithms, *Swarm Evol. Comput.* 1 (1) (2011) 3–18.
- [56] S. Halkjaer, G. Waldemar, B. Lutruf, O. Paulson, Correlation between cognitive function scores and the response of a neural network classifier for SPECT data in patients with Alzheimer's disease, Technical Report, Niels Bohr Institute, Copenhagen, DK, 1997.
- [57] R. Diaz-Uriarte, S.A. de Andrés, Gene selection and classification of microarray data using random forest, *BMC Bioinformatics* 7 (1) (2006) 3, doi:10.1186/1471-2105-7-3.
- [58] Q. Xu, Y. Xiong, H. Dai, K.M. Kumari, Q. Xu, H. Ou, D. Wei, Pdc-sgb: prediction of effective drug combinations using a stochastic gradient boosting algorithm, *J. Theor. Biol.* 417 (2017) 1–7.
- [59] H. Huppertz, L. Miler, M. Südmeyer, R. Hilker, E. Hattingen, K. Egger, F. Amage, G. Respondek, M. Stamelou, A. Schnitzler, E.H. Pinkhardt, W.H. Oertel, S. Knake, J. Kassubek, G.U. H-glinger, Differentiation of neurodegenerative parkinsonian syndromes by volumetric magnetic resonance imaging analysis and support vector machine classification, *Movement Disorders* 31 (10) (2016) 1506–1517, doi:10.1002/mds.26715.
- [60] J.J. Faraway, Extending the linear model with r: Generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models, 124, CRC press, 2016.
- [61] R. Team, The r project for statistical computing, 2012, URL <http://www.r-project.org> (2016).
- [62] L. Zeng, H. Shen, L. Liu, D. Hu, Unsupervised classification of major depression using functional connectivity MRI, *Hum. Brain. Mapp.* 35 (2014) 1630–1641.

## Apêndice B

Comprovante de Seleção dos  
Editores da Revista Computers  
Methods and Programs in  
Biomedicine



Anthony Lins <thonylins@gmail.com>

---

**Editor's choice in Computer Methods and Programs in Biomedicine**

---

Journal of CMPB <cmpb.journal@gmail.com>  
To: Anthony Lins <thonylins@gmail.com>

Mon, Jan 22, 2018 at 6:20 AM

Dear Prof. Lins,

I am pleased to inform that your paper has been selected for Editor's choice in Computer Methods and Programs in Biomedicine.

The articles selected by the Editor's choice are also linked on CMPB Facebook page <https://www.facebook.com/JoCMPB> and the links to the Abstract and Full Text of the article(s) are also available for limited time on journals home page <http://www.cmpbjournal.com/>.

Thank you for your research contribution in the Computer Methods and Programs in Biomedicine to make it a better journal.

Sincerely,

Yu-Chuan (Jack) Li, M.D., Ph.D.  
Editor-in-Chief  
Computer Methods and Programs in Biomedicine

## Apêndice C

Artigo submetido para revisão  
Periodico Computer Methods and  
Programs in Biomedicine

# Analysis of the relevance of CYP46A1 and APOE4 polymorphisms in the diagnosis of cognitive impairment and Alzheimer's dementia using machine learning<sup>☆</sup>

A. J. C. C. Lins<sup>1,3</sup>, M. T. C. Muniz<sup>1,2</sup>, A. N. M. Garcia<sup>2</sup>, A. V. Gomes<sup>2</sup>, R. M. Cabral<sup>2</sup>, C. J. A. Bastos-Filho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Rural University of Pernambuco, <sup>2</sup>University of Pernambuco, <sup>3</sup>Catholic University of Pernambuco

---

## Abstract

**Background and Objectives:** The cholesterol 24-hydroxylase (CYP46) and Apolipoprotein E (APOE) are most common genetic markups associated with neurological diseases as predementia (mild cognitive impairment - MCI) and dementia (AD). A computational solution can be used to analyze a dataset with several parameters such as genetic markups, demographic data and cognitive tests scores, in order to create a model capable to classify individuals with dementia (Alzheimer's disease), mild cognitive impairment or healthy. This paper proposes an analysis about the influence of genetic markups in the neurodegenerative diseases based on a regression model from machine learning techniques applied in a dataset with patterns of elder individuals. **Methods:** The proposal is based on the evaluation of genetic markups (CYP46 and APOE) compared to demographic data (gender, age, level of education (study time) and mainly cognitive tests score (MMSE, CDR, AD8 and SVFT)). Two machine learning techniques, artificial neural networks (MLP) and random forest were used to be applied sake of comparison. The main goal is to use a regression model to analyze the data set to verify the relevance of genetic markups with the other factors to achieve the best performance in the diagnostic process and high accuracy in the diagnosis of neurodegenerative disorders. **Results:** The analysis have been shown

---

*Email address:* anthony@unicap.br, carmelo.filho@upe.br (A. J. C. C. Lins<sup>1,3</sup>, M. T. C. Muniz<sup>1,2</sup>, A. N. M. Garcia<sup>2</sup>, A. V. Gomes<sup>2</sup>, R. M. Cabral<sup>2</sup>, C. J. A. Bastos-Filho<sup>2</sup>)

*Preprint submitted to Elsevier*

*December 31, 2017*

that the genetic markups does not achieves best results produced by cognitive tests which accuracy greater than 90%. Different models and statistical analysis were used to evaluate the genetic markups behaviors.. Conclusions: This work confirms that the genetic markups are not more important than cognitive test for example, to achieve the best accuracy during the classification of elderly individuals potentially with neurodegenerative diseases, and this approach can provides a better cheaper support decision tool for the diagnostics of neurodegenerative diseases.

*Keywords:*

Regression Model, Machine Learning, Aging, Cognitive Impairment, Dementia, Alzheimer's disease.

---

## 1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia which is a progressive, neurodegenerative, irreversible, polygenic and multifactorial disorder characterized by a progressive decline in cognitive function such as learning impairment, forgetting unimportant things, and some subtle changes that commonly occur in the elderly aged up to 70 years [1, 2]. Currently, the prevalence is estimated to amount to 24 million and predicted to quadruple by the year 2050 [3] and it represents a major public health problem. Both genetic and environmental factors have been involved in the pathogenesis of AD [4]. Key neuropathological hallmarks of the AD brain are diffuse and neuritic extracellular amyloid plaques – often surrounded by dystrophic neurites – and intracellular neurofibrillary tangles [3]. In addition, the amyloid deposit can be found in arteries, venules or capillaries of the cerebral cortex. These amyloid deposit blocks the synapses changing the physiology until the neuronal death [5]. Several studies have shown association between genetic polymorphisms and the risk factor for neurological diseases as predementia (mild cognitive impairment - MCI) and dementia (AD). Apostolova et al. (2006) [6] indicates that Hippocampal atrophy is the most established AD structural imaging biomarker. Hippocampal atrophy is seen in normal aging, yet in the latent AD stages hippocampal atrophy becomes greatly accelerated. More recently Apostolova et al. (2014) [7] presents the ApoE4 (Apolipoprotein E) genotype involved in the elimination of cerebral cholesterol will affect both diagnostic accuracy and biomarker selection discriminability in the MCI and dementia stages. Saeidi et al. (2017) [8] analyzes the Paraoxonase 1 (PON1)

25 polymorphic distribution in patients with AD which shows different asso-  
ciations depends of others factors to be more conclusive. The cholesterol  
24-hydroxylase (CYP46) is another gene associated with brain cholesterol  
metabolism and Garcia et al. (2009) [4] presents a review that summarizes  
findings of the researches about the relationship between CYP46 and AD.

30 Some academic papers have analyzed the application of cognitive tests  
in the diagnosis of cognitive decline and dementia, including AD. Cognitive  
tests are applied to investigate the different components of cognitive func-  
tioning. Lins et al. (2017) [9] analyzes the relevance of socio-cultural, or  
demographic, factors (gender, age and level of education) and cognitive tests  
35 (MMSE, CDR, AD8 and SFVT) in the diagnosis process of MCI and AD ac-  
cording to a set of real data. In Albert et al. (2011) [10] two sets of criteria  
for predementia evaluation according to clinical trials and biomarkers from  
imaging and cerebrospinal fluid measures. Among all the triggers of AD,  
genetic factors may provide an important biological marker. In addition to  
40 APOE4, which is currently the most established and validated genetic risk  
factor for late-onset Alzheimer's disease (LOAD) in most populations, the  
CYP46 gene has emerged as another potential risk factor for LOAD .

Thus, through machine learning techniques, sociocultural factors, cogni-  
tive tests and genetic markers CYP46 and APOE will be analyzed to indicate  
45 that regression models capable of classifying individuals with characteristics  
to indicate Cognitive Impairment, Dementia or even they are healthy. Fac-  
tors will still be evaluated according to the impact on the diagnostic process,  
in order to verify if the genetic markers have relevance in the diagnosis of  
these pathologies studied.

## 50 2. Materials and Methods

This work is a complement to the previous work presented in Lins et al.  
(2017) [9], where it analyzes a real world database with 151 individuals, where  
126 individuals with MCI or dementia (70 with MCI and 56 with dementia)  
and 25 records of individuals without the diagnosis of these pathologies (con-  
55 trol). The dataset was produced by Molecular Markers in Degenerative Dis-  
eases research group from the Laboratório de Biologia Molecular do Centro  
de Oncohematologia Pediátrica of the Hospital Oswaldo Cruz at University  
of Pernambuco (CEONHPE/HUOC/UPE). The population analyzed is from  
the Northeast region in Brazil, a region with huge presence of individuals in  
60 poverty range.



This work complements what was proposed in LINS et al. (2017) [9] by including the genetic polymorphisms CYP46A1 and APOE4, according to Table 1, to evaluate the relevance of these factors in the process of diagnosis of MCI and dementia. The applied methodology uses machine learning techniques as Artificial Neural Networks (ANN)[11], Random Forest (RF) [12, 13] to make a supervised learning process classifying the all factors and also selecting the best parameters with high accuracy in diagnostic process for MCI and dementia for this dataset.

Table 1: Database Parameters with identifiers.

Id	Parameter
$i_0$	gender
$i_1$	age
$i_2$	study time (years)
$i_3$	AD8 score
$i_4$	MMSE score
$i_5$	CDR score
$i_6$	SVFT score
$i_7$	<b>CYP46A1</b>
$i_8$	<b>APOE4</b>

A data distribution analysis was performed to analyze the impact of each polymorphism within the database, as presented in Table 2, indicating the impact of individual data by each polymorphism and its respective alleles in the diagnostic subclasses.

Table 2: Analysis of the distribution of data, according to the genetic polymorphisms CYP46A1 and APOE4 and their respective gene expressions

Polymorphism	Alele	Total	Control	MCI	Dementia
<i>CYP46A1</i>	TT	44	7	14	23
	TC	27	2	8	17
	CC	17	1	7	9
APOE	E2E3	5	2	1	2
	E2E4	1	0	0	1
	E3E3	60	6	24	30
	E3E4	16	2	4	10
	E4E4	6	0	0	6

For this work, all original values on each allele of CYP46 and APOE markups were changed from literal to numeric values as shown in Table 3 in order to be applied in the regression analysis process.

Table 3: Conversion of literal to numeric values of alleles in the genetic polymorphisms CYP46A1 and APOE4.

Polymorphism	Allele	Numeric
<i>CYP46A1</i>	TT	0.11
	TC	0.12
	CC	0.22
APOE	E2E3	0.23
	E2E4	0.24
	E3E3	0.33
	E3E4	0.34
	E4E4	0.44

An analysis of disaggregated data for the polymorphism genetics considering its relation with the diagnostic categories is shown in Table 4. This analysis shows the values for the parameters separated in the components of the diagnostic classes according to the mean value, standard deviation, and median.

Table 4: Analysis of disaggregating data according to the polymorphism genetics parameters and diagnostic class.

Parameter	Class	Individuals	Mean	Std Deviation	Median
<i>CYP46A1</i>	Control	25	0.1384	0.0470	0.11
	MCI	70	0.1359	0.0426	0.12
	Dementia	56	0.1350	0.0426	0.12
<i>APOE</i>	Control	25	0.3160	0.0385	0.33
	MCI	70	0.3196	0.0349	0.33
	Dementia	56	0.3388	0.0421	0.33

All factors were subjected to initial analysis through nonlinear regression with ANN and RF, with clusters in subsets of these factors arranged according to the Table 5. With this analysis intends to identify which sets of parameters reach the best accuracy among the others possibilities of arrangements. The ANN was applied with a backpropagation learning method and the dataset was sliced following the a procedure for the data separation

Table 5: Arrangements of subsets of factors.

Arrangement	Parameters
<i>CognitiveTests</i>	$i_3 + i_4 + i_5 + i_6$
<i>CognitiveTests + Markups</i>	$i_3 + i_4 + i_5 + i_6 + i_7 + i_8$
<i>Demographic + CognitiveTests</i>	$i_0 + i_1 + i_2 + i_3 + i_4 + i_5 + i_6$
<i>CYP46</i>	$i_7$
<i>APOE</i>	$i_8$
<i>Markups</i>	$i_7 + i_8$
<i>ALL</i>	$i_0 + i_1 + i_2 + i_3 + i_4 + i_5 + i_6 + i_7 + i_8$
<i>MMSE</i>	$i_4$
<i>MMSE + CYP</i>	$i_4 + i_5$
<i>MMSE + APOE</i>	$i_4 + i_6$
<i>MMSE + Markups</i>	$i_4 + i_5 + i_6$

using k-fold cross validation method [14, 15]. This method allows to slice the database to be analyzed during the training, validation and test phases on the regression process. In this work the k value is 4 (four) according to REITERMANOVÁ (2010) [16], in order to ensure a good generalization and to avoid that the classifier is overtrained. Random Forest also used k-fold cross validation during its processing with the dataset. The Figure 1 shows a k-fold database slicing.

ANN and Random Forest techniques were applied in the database with partitioning process with a random selection of data in 3 (three) subsets: training, validation and testing, with data grouping at 50%, 25% and 25%, respectively. These techniques were trained using 200,000 interactions, considering an error tolerance rate and learning rate, predefined at 0.01 and 0.1 respectively.

Several configurations were analyzed, including the polymorphisms in order to verify if there would be an impact on the accuracy of the results generated by these approaches. All results were evaluated with statistics models for non-parametric analysis.

### 3. Results and Discussion

This paper continues the work presented by Lins et al. (2017) [9] with feature selection and the analysis of relevance of genetic polymorphism parameters which can be associated to diagnostic of MCI and dementia as

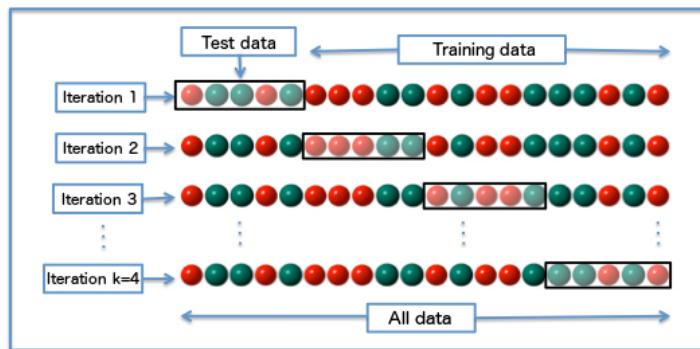


Figure 1: Diagram of k-fold cross-validation with k=4.

Alzheimer's disease. This work is also original and uses a feature selection on the dataset using machine learning techniques, ANN and Random Forest to indicate the best parameter performance during the learning process. These techniques are applied to analysis the impact of each set of parameters to achieve the best accuracy including genetic markups with cognitive tests and demographic data (social and cultural). This analysis processes of sorting the data in individuals with cognitive impairment, dementia or considered healthy. We verify the relevance of the parameters to improve the accuracy of the classification, considering stages of training, generalization, and validation of parameters groups and subjected to statistical analysis using non-parametric tests.

Table 6 shows the analysis of accuracy with different parameters settings applied to ANN and RF techniques. All results are with statistical analysis to allow identify the best configurations according to the mean, standard deviation, median and also minimum and maximum value for each configuration achieved. These analysis shows the strength of cognitive tests to achieve the best accuracies independent of genetic markups or demographic data. Only genetic markups does not achieve good results compared to the cognitive tests isolated.

Table 6: Accuracy analysis for different parameter settings using ANN and Random Forest techniques.

Accuracy						
Configs.	Technique	Mean	Std Dev	Median	Min	Max
<i>CognitiveTests</i>	RF	0.9604	0.0380	0.9730	0.8649	1.0000
	ANN	0.9153	0.0530	0.9189	0.7568	1.0000
<i>CognitiveTests + Markups</i>	RF	0.9631	0.0288	0.9730	0.8919	1.0000
	ANN	0.8892	0.0439	0.8919	0.7838	0.9730
<i>Demographic + CognitiveTests</i>	RF	0.9649	0.0311	0.9730	0.9189	1.000
	ANN	0.8991	0.0437	0.8919	0.8108	0.9730
<i>Markups</i>	RF	0.4054	0.0487	0.4054	0.3243	0.4865
	ANN	0.4631	0.0830	0.4595	0.2432	0.6216
<i>ALL</i>	RF	0.9667	0.0290	0.9730	0.9189	1.0000
	ANN	0.8604	0.0655	0.8649	0.7027	0.9459

On Table 7 there is a disaggregating data analysis for each configuration settings and diagnostic class (control, MCI and dementia) using the different techniques. This analysis allows to observe the distribution of results in the three diagnostic classes.

The dataset was submitted to an analysis of importance of each parameter using an approach based on ANN with Linear Vector Quantization (LVQ) [17] as learning approach using its winner-take-all training method. The importance analysis is shown in the Figure 2 and the MMSE parameter achieves the higher importance value compared to the others parameters.

Table 8: Accuracy analysis of best cognitive tests with polymorphisms using ANN and Random Forest techniques.

Accuracy						
Configs.	Technique	Mean	Std Dev	Median	Min	Max
<i>MMSE + CYP46A1</i>	RF	0.7647	0.0742	0.7703	0.6216	0.8919
	ANN	0.8144	0.0575	0.8108	0.7027	0.9730
<i>MMSE + APOE4</i>	RF	0.7829	0.0671	0.7973	0.6486	0.8919
	ANN	0.8117	0.0671	0.8108	0.5676	0.9459
<del><i>MMSE + Markups</i></del>	RF	0.7631	0.0580	0.7703	0.6486	0.8378

Continued on next page

Continuation of Table 8						
Parameters	Technique	Mean	Std Dev	Median	Min	Max
<i>CDR + CYP46A1</i>	ANN	0.8126	0.0516	0.8108	0.7297	0.8919
	RF	0.7523	0.0541	0.7568	0.6757	0.8649
	ANN	0.7910	0.0413	0.7838	0.7297	0.9189
<i>CDR + APOE4</i>	RF	0.7775	0.0661	0.7838	0.6486	0.8919
	ANN	0.7937	0.0524	0.7838	0.6757	0.8919
<i>CDR + Markups</i>	RF	0.7703	0.0490	0.7838	0.6757	0.8649
	ANN	0.7739	0.0712	0.7703	0.5676	0.8649

The Figure 3 is shown a feature selection analysis using RF technique applied to a recursive feature selection (RFE) method to rank the factors according to the variable and its lower prediction error value. In this analysis the related to i4 and i5 factors (MMSE and CDR cognitive tests respectively), which achieves the best performance with cross-validation resampling method.

Thus, another analysis only with the best factors (cognitive tests) associated to the genetic polymorphisms are presented in Table 8 and it can be perceived that these cognitive tests with each markup isolated or both markups does not achieves the same performance that achieved only with cognitive tests, its accuracies mean values are below of 82%.

Table 9 shows the results for Wilcoxon non-parametric test with the p-value <5% to denote that there is statistical significance between pairs of data. The settings containing only cognitive tests show statistical significance. In the Wilcoxon test for paired samples,  $\Delta$  means statistical significance and  $\nabla$  denotes no statistical significance between the sets of samples. There are statistical significance in cases with genetic markups especially in cases with MLP technique and compared to cognitive tests cases.

Table 10 shows the optimal settings of the parameters and if there is a significant difference (p-value <5%) between the mean values and the factors influence on some dependent variable, according to the ANOVA statistical test. Therefore, it is clear that with the inclusion of parameters not related to cognitive tests, there is a loss in statistical significance, compared to the sets restricted to the cognitive tests.

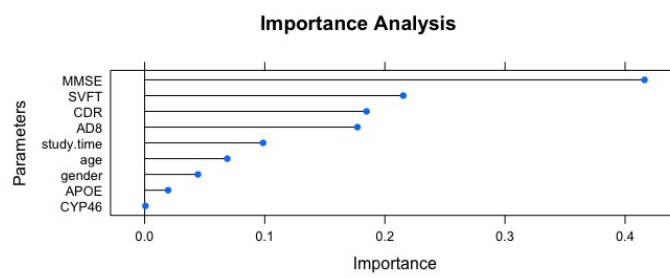


Figure 2: Analysis of importance of each parameter in the diagnostic process with Linear Vector Quantization classification method.

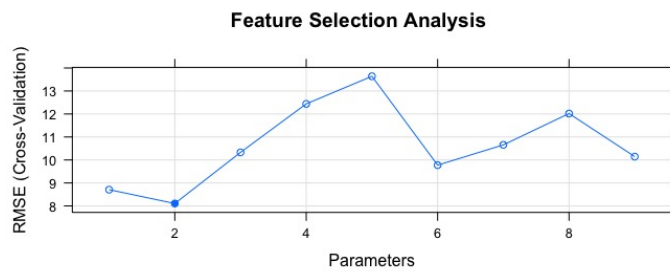


Figure 3: Analysis of feature selection using recursive feature selection with random forest algorithm.

#### 160 4. Conclusions

In this work, we have presented a comparative analysis about the relevance of genetic polymorphisms markups (CYP46A1 and APOE4) for the diagnostic process of mild cognitive impairment and dementia on a real dataset using machine learning techniques Random Forest and Artificial Neural Network with multilayer learning processing. The main goal was verify the real influence of these markups compared to demographic data and cognitive tests (MMSE, CDR, AD8 and SVFT). This research intends to continue the previous work which analyzed the cognitive test as a decision factor for the prognostic of those diseases for different classes (control, MCI and dementia).

165  
170  
175  
180  
185  
The experiments demonstrates that the cognitive tests are the best way to achieves high accuracy on the classification and regression process using machine learning techniques. The genetic markups does not make a strong influence separated or grouped by the other factors. The configurations analyzed with genetic markups has not high performance in comparison with the cognitive tests configurations. It was realized a disaggregating data analysis in order to verify distribution of the data according to each diagnostic class. Different machine learning approaches were tested and statistical analysis also performed to observe the performance of genetic markups in the dataset. An analysis of importance of each parameter using the LVQ method shows the MMSE still got the best performance compared to the others. A feature selection analysis with RF and recursive feature selection method were performed and indicates the MMSE and CDR with best performance. An specific analysis with MMSE and CDR with the genetic markups were made and demonstrates the low mean value for the accuracy with these configurations.

190  
The Wilcoxon non-parametric test was made and it confirms the genetic markups has not statistical significance to the diagnostic process, compared to cognitive tests configurations or demographic data in this dataset. It is very interesting because the early diagnosis with cognitive tests allows to start the initial treatment more quickly. It can improve the quality of life for the patients and their families.

195  
Future works the authors intend to find others sources of data as image analysis which can be used with cognitive tests and also genetic markups to improve the diagnosis decision process. Also, different regression models based on others machine learning techniques, should be tested and analyzed with the dataset available for these studies.



## References

- [1] M. Leite, L. Hildebrandt, R. Kirchner, M. Winck, L. Silva, G. Franco, Estado cognitivo e condições de saúde de idosos que participam de grupos de convivência, *Revista Gaúcha de Enfermagem* 33 (2012) 64–71. doi:10.1590/S1983-14472012000400008.
- [2] B. Fechine, N. Trompieri, O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos, *Revista Científica Internacional* 20 (1) (2012) 106–132.
- [3] C. Reitz, R. Mayeux, Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers, *Biochemical Pharmacology* 88 (4) (2014) 640 – 651. doi:https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024.
- [4] A. Garcia, M. Muniz, H. S. e Silva, H. A. Silva, L. A. Junior, Cyp46 polymorphisms in alzheimer’s disease: A review, *Journal of Molecular Neuroscience* 39 (3) (2009) 342–345. doi:10.1007/s12031-009-9227-2.
- [5] C. C. e. a. C. Paz-y Mio, Genetic polymorphisms in apolipoprotein e and glutathione peroxidase 1 genes in the ecuadorian population affected with alzheimer’s disease, *The American Journal of the Medical Sciences* 340 (5) (2010) 373–377.
- [6] L. Apostolova, R. Dutton, I. Dinov, K. Hayashi, A. Toga, J. Cummings, P. Thompson, Conversion of mild cognitive impairment to alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps, *Arch. Neurol* 63 (2006) 693–699.
- [7] L. G. Apostolova, K. S. Hwang, O. Kohanim, D. Avila, D. Elashoff, C. R. Jack, L. Shaw, J. Q. Trojanowski, M. W. Weiner, P. M. Thompson, Apoe4 effects on automated diagnostic classifiers for mild cognitive impairment and alzheimer’s disease, *NeuroImage: Clinical* 4 (Supplement C) (2014) 461–472. doi:https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.012.
- [8] M. Saeidi, R. Shakeri, A. Marjani, S. Khajeniazi, Alzheimer’s disease and paraoxonase 1 (pon1) gene polymorphisms, *The Open Biochemistry Journal* 11 (2017) 47–55. doi:10.2174/1874091X01711010047.

- 230 [9] A. Lins, M. Muniz, A. Garcia, A. Gomes, R. Cabral, C. Bastos-Filho,  
Using artificial neural networks to select the parameters for the progn-  
nostic of mild cognitive impairment and dementia in elderly individuals,  
Computer Methods and Programs in Biomedicine 152 (Supplement C)  
(2017) 93–104. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.09.013>.  
URL [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/  
235 S0169260716309397](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260716309397)
- [10] M. S. Albert, S. T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H. H. Feldman,  
N. C. Fox, A. Gamst, D. M. Holtzman, W. J. Jagust, R. C. Petersen,  
P. J. Snyder, M. C. Carrillo, B. Thies, C. H. Phelps, The diagnosis of  
mild cognitive impairment due to alzheimer’s disease: Recommendations  
240 from the national institute on aging-alzheimer’s association workgroups  
on diagnostic guidelines for alzheimer’s disease, Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association 7 (3) (2011) 270–279.
- [11] G. E. Hinton, R. R. Salakhutdinov, Reducing the dimensionality of data  
with neural networks, Science 313 (5786) (2006) 504–507. doi:10.1126/  
245 science.1127647.
- [12] K. Matsuki, V. Kuperman, J. A. VanDyke, The random forests statistical  
technique: An examination of its value for the study of reading,  
Scientific Studies of Reading?: The Official Journal of the Society for the Scientific Study of Reading 20 (1) (2016) 20–33. doi:  
250 10.1080/10888438.2015.1107073.
- [13] R. Díaz-Uriarte, S. A. de Andrés, Gene selection and classification of  
microarray data using random forest, BMC Bioinformatics 7 (1) (2006)  
3. doi:10.1186/1471-2105-7-3.
- [14] R. Kohavi, A study of cross-validation and bootstrap for accuracy estimation  
255 and model selection, in: Proceedings of the 14th International Joint Conference on Artificial Intelligence - Volume 2, IJCAI’95, Morgan Kaufmann Publishers Inc., San Francisco, CA, USA, 1995, pp. 1137–1143.  
URL <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=1643031.1643047>
- 260 [15] T. Fushiki, Estimation of prediction error by using k-fold cross-validation,  
Statistics and Computing 21 (2) (2011) 137–146. doi:  
10.1007/s11222-009-9153-8.

- [16] Z. Reitermanová, Data splitting, in: WDS'10 Proceedings of Contributed Papers, Part I, Charles University, Faculty of Mathematics and Physics, Prague, Czech Republic, 2010, pp. 31–36.
- [17] K. Ahmad, B. L. Vrusias, A. Ledford, Choosing feature sets for training and testing self-organising maps: A case study, NEURAL COMPUTING & APPLICATIONS 10 (1) (2001) 56–66.

Table 7: Analysis of disaggregating data according to the configurations settings and diagnostic class with different techniques.

Configs.	Technique	Class	Mean	Std Deviation	Median
<i>CognitiveTests</i>	<i>RF</i>	Control	0.9969	0.0092	1.0000
		MCI	0.9624	0.0339	0.9730
		Dementia	0.9578	0.0316	0.9613
	<i>ANN</i>	Control	0.9476	0.0792	0.9841
		MCI	0.9211	0.0424	0.9209
		Dementia	0.9446	0.0311	0.9476
<i>CognitiveTests + Markups</i>	<i>RF</i>	Control	0.9978	0.0057	1.0000
		MCI	0.9631	0.0317	0.9722
		Dementia	0.9577	0.0354	0.9655
	<i>ANN</i>	Control	0.9349	0.0742	0.9760
		MCI	0.8994	0.04931	0.9098
		Dementia	0.9237	0.0510	0.9395
<i>Demographic + CognitiveTests</i>	<i>RF</i>	Control	0.9945	0.0111	1.0000
		MCI	0.9594	0.0312	0.9655
		Dementia	0.9639	0.0293	0.9642
	<i>ANN</i>	Control	0.9263	0.08086	0.9259
		MCI	0.8948	0.0476	0.8915
		Dementia	0.9241	0.0401	0.9258
<i>Markups</i>	<i>RF</i>	Control	0.4958	0.0324	0.5000
		MCI	0.5033	0.0561	0.5073
		Dementia	0.5323	0.0653	0.5339
	<i>ANN</i>	Control	0.4989	0.0059	0.5000
		MCI	0.5000	0.0625	0.5207
		Dementia	0.5171	0.0591	0.5273
<i>ALL</i>	<i>RF</i>	Control	0.9940	0.0136	1.0000
		MCI	0.9561	0.0375	0.9714
		Dementia	0.9561	0.0356	0.9615
	<i>ANN</i>	Control	0.8765	0.0964	0.8641
		MCI	0.8575	0.0566	0.8579
		Dementia	0.9056	0.0489	0.9126

Table 9: Wilcoxon analysis with best configurations parameters with p-value <5%

Configs.	Technique	<i>Cognitive Tests</i>	<i>CT+ Markups</i>	<i>Demogr+ CT</i>	<i>CYP46+ APOE</i>	<i>All</i>
<i>Cognitive Tests</i>	RF	1 ▽	1 ▽	1 ▽	2,20E-16△	1 ▽
	MLP	5,03E-01 ▽	2,95E-02△	1,27E-02△	1,49E-11△	2,88E-06△
<i>CT+ Markups</i>	RF	5,03E-01 ▽	5,85E-01 ▽	4,94E-01 ▽	1,48E-11 △	3,89E-01 ▽
	MLP	4,43E-05△	2,98E-07△	2,31E-08△	1,46E-11△	2,73E-10△
<i>Demogr+ CT</i>	RF	1 ▽	1 ▽	1 ▽	2,20E-16△	1 ▽
	MLP	9,72E-01 ▽	5,03E-01 ▽	4,16E-01 ▽	1,49E-11△	1,05E-03△
<i>CYP46+ APOE</i>	RF	5,12E-01 ▽	6,34E-01 ▽	5,03E-01 ▽	1,48E-11 △	3,78E-01 ▽
	MLP	3,05E-05△	2,56E-07△	9,50E-09△	1,46E-11△	2,49E-10 △
<i>All</i>	RF	1 ▽	1 ▽	1 ▽	9,93E-01 ▽	1 ▽
	MLP	1 ▽	1 ▽	1 ▽	9,86E-01 ▽	1 ▽

Table 10: ANOVA analysis for Markups performance compared with cognitive tests and demographic parameters with p-value <5%

Configurations	Cognitive Tests	CT + Markups	Demographic + CT	CYP46	APOE	CYP46 + APOE	All
Cognitive Tests	–	0.4890	0.6880	<b>0.0350</b>	0.7670	0.4260	0.5190
CT + Markups	0.4890	–	0.4190	0.1350	<b>0.0115</b>	0.4970	0.1880
Demographic + CT	0.6880	0.4190	–	<b>0.0097</b>	0.902	0.8100	<b>0.0011</b>
<i>CYP46</i>	<b>0.0350</b>	0.1350	<b>0.0097</b>	–	0.8350	0.1490	<b>0.0125</b>
<i>APOE</i>	0.767	<b>0.0115</b>	0.9020	0.8350	–	0.7100	0.246
CYP46 + APOE	0.4260	0.4970	0.8100	0.1490	0.7100	–	0.2750
<i>All</i>	0.5190	0.1880	<b>0.0011</b>	<b>0.0125</b>	0.2460	0.2750	–



Anthony Lins <thonylins@gmail.com>

---

**Successfully received: submission Analysis of the relevance of CYP46A1 and APOE4 polymorphisms in the diagnosis of cognitive impairment and Alzheimer's dementia using machine learning for Computer Methods and Programs in Biomedicine**

---

Computer Methods and Programs in Biomedicine <Evisesupport@elsevier.com> Sun, Dec 31, 2017 at 4:20 PM

Reply-To: cmpb@elsevier.com

To: thonylins@gmail.com

*This message was sent automatically. Please do not reply.*

Ref: CMPB\_2017\_1381

Title: Analysis of the relevance of CYP46A1 and APOE4 polymorphisms in the diagnosis of cognitive impairment and Alzheimer's dementia using machine learning

Journal: Computer Methods and Programs in Biomedicine

Dear Professor Lins,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Computer Methods and Programs in Biomedicine. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: <http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNLCR=CMPB> and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Computer Methods and Programs in Biomedicine

**Have questions or need assistance?**

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

---

Copyright © 2017 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., [Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands](#), Reg. No. 33156677.

# Apêndice D

## Mini Exame do Estado Mental

## Mini-Exame do Estado Mental

### ORIENTAÇÃO TEMPORAL (5 pontos)

- *Dia da semana* (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Dia do mês* (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Mês* (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Ano* (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Hora aproximada* (1 ponto) \_\_\_\_\_

### ORIENTAÇÃO ESPACIAL (5 pontos)

- *Local genérico* (residência, hospital, clínica) (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Local específico* (andar ou setor) (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Bairro ou rua próxima* (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Cidade* (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Estado* (1 ponto) \_\_\_\_\_

### MEMÓRIA DE FIXAÇÃO (3 pontos)

- *Repetir*: Vaso, carro, tijolo.  
1 ponto para cada palavra repetida na primeira tentativa \_\_\_\_\_   
Repita até as três palavras serem repetidas (máximo de 5 tentativas)

### ATENÇÃO E CÁLCULO (5 pontos)

- *Subtração*: 100-7 sucessivamente, por 5 vezes  
(1 ponto para cada cálculo correto) \_\_\_\_\_

### MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO (3 pontos)

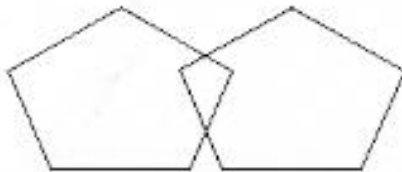
- *Lembrar as 3 palavras repetidas anteriormente* (em MEMÓRIA DE FIXAÇÃO)  
(1 ponto por palavra certa) \_\_\_\_\_

### LINGUAGEM (8 pontos)

- *Nomear objetos*: um relógio e uma caneta (2 pontos) \_\_\_\_\_
- *Repetir*: "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Seguir comando verbal*: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos) \_\_\_\_\_
- *Ler e seguir comando escrito (FRASE)*: "feche os olhos" (1 ponto) \_\_\_\_\_
- *Escrever uma frase* (1 ponto) \_\_\_\_\_

### PRAXIA CONSTRUTIVA (1 ponto)

- *Copiar um desenho* (1 ponto) \_\_\_\_\_



ESCORE: /30

\* Normas sugeridas para o uso do mini-exame do estado mental (MEEM) no Brasil. Brucki SPD, Nitrui R e col. In press



## Apêndice E

### Avaliação Clínica da Demência - Clinical Dementia Rating

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DEMÊNCIA – CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR)**

NOME: \_\_\_\_\_ DATA DA AVALIAÇÃO: \_\_\_\_\_

	<b>SAUDÁVEL</b>	<b>DEMÊNCIA QUESTIONÁVEL</b>	<b>DEMÊNCIA LEVE</b>	<b>DEMÊNCIA MODERADA</b>	<b>DEMÊNCIA GRAVE</b>
	<b>CDR 0</b>	<b>CDR 0,5</b>	<b>CDR 1</b>	<b>CDR 2</b>	<b>CDR 3</b>
<b>MEMÓRIA</b>	Sem perda da memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; esquecimento "benigno"	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes, o déficit interfere com atividades do dia-a-dia	Perda de memória grave; apenas material muito aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>ORIENTAÇÃO</b>	Plenamente orientado	Plenamente orientado	Dificuldade moderada com as relações do tempo; orientado no espaço, no exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais	Geralmente desorientado	Orientação pessoal apenas
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS</b>	Resolve bem problemas do dia-a-dia; juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado	Leve comprometimento na solução de problemas, semelhanças e diferenças	Dificuldade moderada na solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças; juízo social geralmente comprometido	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>ASSUNTOS DA COMUNIDADE</b>	Função independente nas atividades de trabalho, compras, negócios, finanças e grupos sociais	Leve dificuldade nestas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nas atividades, embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal na avaliação inicial	Sem possibilidade de desempenho fora de casa; parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa	Sem possibilidade de desempenho fora de casa; parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>LAR E PASSATEMPOS</b>	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais mantidos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados	Comprometimento leve mas evidente em casa; abandono de tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são abandonados	Só realiza tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos	Sem qualquer atividade significativa em casa
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>CUIDADOS PESSOAIS</b>	Plenamente capaz	Plenamente capaz	Necessita de assistência ocasional	Requer assistência no vestir e na higiene	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente incontinente
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

**Escore final:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura e carimbo do médico

## Apêndice F

### Modelo do Teste Ascertainig Dementia - AD8 (em inglês)

## AD8 Dementia Screening Interview

Patient ID#: \_\_\_\_\_

CS ID#: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Remember, "Yes, a change" indicates that there has been a change in the last several years caused by cognitive (thinking and memory) problems.	<b>YES, A change</b>	<b>NO, No change</b>	<b>N/A, Don't know</b>
1. Problems with judgment (e.g., problems making decisions, bad financial decisions, problems with thinking)			
2. Less interest in hobbies/activities			
3. Repeats the same things over and over (questions, stories, or statements)			
4. Trouble learning how to use a tool, appliance, or gadget (e.g., VCR, computer, microwave, remote control)			
5. Forgets correct month or year			
6. Trouble handling complicated financial affairs (e.g., balancing checkbook, income taxes, paying bills)			
7. Trouble remembering appointments			
8. <b>Daily</b> problems with thinking and/or memory			
<b>TOTAL AD8 SCORE</b>			

Adapted from Galvin JE et al, The AD8, a brief informant interview to detect dementia, *Neurology* 2005;65:559-564  
 Copyright 2005. The AD8 is a copyrighted instrument of the Alzheimer's Disease Research Center, Washington University, St. Louis, Missouri.  
 All Rights Reserved.

# Apêndice G

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

**Aplicação de Aprendizagem de Máquina no Diagnóstico de Declínio Cognitivo e Demência de Alzheimer baseado em Testes Cognitivos e Marcadores Genéticos** Prezado(a) \_, você está sendo convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa sobre doença de Alzheimer, muito comum em algumas pessoas com mais de 60 anos de idade. Esse projeto é realizado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, com início em março de 2014 e término previsto para janeiro de 2018.

O objetivo deste estudo é analisar o impacto de fatores como testes cognitivos e marcadores genéticos, utilizados no diagnóstico de declínio cognitivo e demência de Alzheimer, através de modelos computacionais baseados em aprendizagem, propondo então uma classificador de indivíduos para auxiliar no processo de diagnóstico dessas patologias.

Caso seja de seu interesse participar, você deverá responder a um questionário, além de submeter-se à punção venosa para retirada da amostra de sangue. Este material será armazenado no Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Oncohematologia Pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, situado na Rua Arnóbio Marques, 310, Recife PE e deverá ser utilizado exclusivamente para as finalidades acima descritas.

Os procedimentos utilizados não apresentam qualquer risco, mesmo no caso habitual sendo associados à retirada de sangue que gera desconforto (causado pela introdução da agulha) ou leve equimose (arroxado) onde a agulha foi inserida na veia. A equimose deve desaparecer dentro de poucos dias. Todo o material utilizado será descartável, seguindo as normas de biossegurança estabelecidas pelo

laboratório.

Participando da pesquisa você contribuirá para que futuros pacientes sejam beneficiados pelos conhecimentos adquiridos neste estudo.

Sua participação é voluntária, isto é, você pode deixar o estudo em qualquer momento sem que isto lhe cause qualquer prejuízo. Todos os cuidados, assim como os procedimentos ministrados no Sr(a), serão os mesmos independentemente de sua decisão de autorizar ou não a participação no estudo. Não existirão custos para a realização da pesquisa e nem o Sr.(a) receberá pagamento pela doação do sangue. Todos os exames e consultas médicas serão gratuitos e a análise molecular será realizada no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e seguirá rigorosamente os critérios estabelecidos.

Este estudo foi submetido ao comitê de ética desta Instituição que garantiu sua aprovação quanto ao conteúdo ético deste trabalho. Os dados obtidos serão mantidos em sigilo, cabendo apenas a você, ao médico responsável e aos indivíduos que trabalhem diretamente com o responsável por este estudo, o conhecimento deles, os quais seguirão o devido sigilo profissional.

Você poderá esclarecer qualquer dúvida com a Dra. Maria Tereza Cartaxo Muniz pelo telefone (81) 3184-1200 r.160 e Dra. Anália Nusya (81) 3183-3302. Caso haja alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos- Complexo hospitalar HUOC/Procaped. Rua Arnóbio Marques, 310 - Santo Amaro - 50100-130 - Recife-PE. Fone: (81) 3184.1460-Fone/Fax: (81) 3184.1271 - e-mail: cep\_huoc.procaped@yahoo.com.br Desde já, agradecemos sua colaboração.

Eu, \_\_\_\_\_, estou ciente a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ?Aplicação de Aprendizagem de Máquina no Diagnóstico de Declínio Cognitivo e Demência de Alzheimer baseado em Testes Cognitivos e Marcadores Genéticos?. Discuti com o responsável pela pesquisa sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, bem como as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou no meu atendimento neste serviço.

\_ Assinatura do Voluntário  
\_ Responsável pela Pesquisa  
Recife, PE, \_ de \_ de 20\_

# Apêndice H

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE (RESPONSÁVEL LEGAL)

### **Aplicação de Aprendizagem de Máquina no Diagnóstico de Declínio Cognitivo e Demência de Alzheimer baseado em Testes Cognitivos e Marcadores Genéticos**

Prezado(a) Sr(a). \_\_, vimos, através deste, solicitar a vossa autorização para que o Sr(a).\_\_ participe como voluntário de um projeto de pesquisa sobre doença de Alzheimer, comum em algumas pessoas com mais de 60 anos de idade. Esse projeto é realizado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, com início em março de 2014 e término previsto para janeiro de 2018.

O objetivo deste estudo é analisar o impacto de fatores como testes cognitivos e marcadores genéticos, utilizados no diagnóstico de declínio cognitivo e demência de Alzheimer, através de modelos computacionais baseados em aprendizagem, propondo então uma classificador de indivíduos para auxiliar no processo de diagnóstico dessas patologias.

Caso conceda autorização, o voluntário participante da pesquisa deverá responder a um questionário, além de submeter-se à punção venosa para retirada da amostra de sangue. Este material será armazenado no Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Oncohematologia Pediátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, situado na Rua Arnóbio Marques, 310, Recife PE e deverá ser utilizado exclusivamente para as finalidades acima descritas.

Os procedimentos utilizados apresentam baixo risco habitual, sendo associados à retirada de sangue que gera desconforto (causado pela introdução da agulha) ou



leve equimose (arroxeadado) onde a agulha foi inserida na veia. A equimose deve desaparecer dentro de poucos dias. Todo o material utilizado será descartável, seguindo as normas de biossegurança estabelecidas pelo laboratório.

Participando da pesquisa o voluntário contribuirá para que futuros pacientes sejam beneficiados pelos conhecimentos adquiridos neste estudo. A participação é voluntária, isto é, a pessoa pode deixar o estudo em qualquer momento sem que isto lhe cause qualquer prejuízo. Todos os cuidados, assim como os procedimentos ministrados no voluntário, serão os mesmos independentemente de sua decisão de autorizar ou não a participação no estudo. Não existirão custos para a realização da pesquisa e nem o voluntário receberá pagamento pela doação do sangue.

Todos os exames e consultas médicas serão gratuitos e a análise molecular será realizada no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e seguirá rigorosamente os critérios estabelecidos. Este estudo foi submetido ao comitê de ética desta Instituição que garantiu sua aprovação quanto ao conteúdo ético deste trabalho. Todos os dados obtidos serão mantidos em sigilo, cabendo apenas a você, ao médico responsável e aos indivíduos que trabalhem diretamente com o responsável por este estudo, o conhecimento deles, os quais seguirão o devido sigilo profissional.

Você poderá esclarecer qualquer dúvida com a Dra. Maria Tereza Cartaxo Muniz pelo telefone (81) 3184-1200 r.160, Dra. Anália Nusya (81) 3183-3302. Caso haja alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos- Complexo hospitalar HUOC/Procaped. Rua Arnóbio Marques, 310 - Santo Amaro - 99 50100-130 - Recife-PE. Fone: (81) 3184.1460-Fone/Fax: (81) 3184.1271 - e-mail: cep\_huoc.procaped@yahoo.com.br

Desde já, agradecemos sua colaboração.

Eu, \_\_\_\_\_, estou ciente a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Aplicação de Aprendizagem de Máquina no Diagnóstico de Declínio Cognitivo e Demência de Alzheimer baseado em Testes Cognitivos e Marcadores Genéticos?". Discuti com o responsável pela pesquisa sobre a minha decisão em autorizar \_\_\_\_\_ participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, bem como as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que participação será voluntária, isto é, isenta de despesas e que terá garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Autorizo voluntariamente a participação neste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou

durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício adquirido ou no atendimento neste serviço.

\_ Representante Legal

\_ Responsável pela Pesquisa

Recife, \_ de \_ 20\_