

## ANÁLISE DE TÉCNICAS DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PARA PREDIÇÃO DO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

GUILHERME POVALA<sup>1</sup>; EDUARDO ZIMMER<sup>2</sup>; BRUNO ZATT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – {gpovala, zatt}@inf.ufpel.edu.br

<sup>2</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul – erzimmer@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa crônica que geralmente tem um início lento e vai progredindo com o passar do tempo (BURNS; ILIFFE, 2009; WHO, 2015). Ela se caracteriza pela deposição de placas de beta-amilóide (A $\beta$ , do inglês, *amyloid-beta*) e emaranhados neurofibrilares (NFT, do inglês, *neurofibrillary tangles*) compostos de proteína tau hiperfosforilada no cérebro, acompanhados por disfunção sináptica e neurodegeneração - morte neural progressiva no cérebro - em regiões cerebrais relacionadas com aprendizado e memória como o córtex e o hipocampo (BURNS; ILIFFE, 2009; WHO, 2015; SEVIGNY et al., 2016). Com o avanço gradual da doença, aparecem sintomas como confusão mental, desorientação, irritabilidade e agressividade, alterações de humor, falhas na linguagem, perda de memória, até o aparecimento das manifestações de demência, que é, em última análise, fatal (BURNS; ILIFFE, 2009; WHO, 2015).

A demência, que é uma maneira de descrever um conjunto de sintomas como deterioração da memória e incapacidade de absorver novas informações, faz com que seja muito difícil viver de uma forma independente (WHO, 2015). Normalmente causada por algum tipo de disfunção cerebral, a demência pode se originar de uma série de doenças, sendo a DA a forma mais comum, correspondendo a cerca de 60% a 70% dos casos (BURNS; ILIFFE, 2009; WHO, 2015).

Apesar de ser difícil identificar o início da DA, existem sintomas comuns que podem ajudar no diagnóstico. O sintoma inicial mais comum é a dificuldade em recordar acontecimentos recentes (perda de memória de curto prazo) (BURNS; ILIFFE, 2009). Não raro, os primeiros sintomas da doença são confundidos com os processos normais de envelhecimento ou estresse (WALDEMAR et al., 2007).

Em 2015, havia cerca de 48 milhões de pessoas em todo o mundo com Alzheimer (WHO, 2015), com previsão de que, em 2050, 1 em cada 85 habitantes serão afetados pela doença (BROOKMEYER et al., 2007). Geralmente, a DA começa a manifestar-se em pessoas com mais de 65 anos de idade, apesar de 4% a 5% dos casos serem de início precoce (MENDEZ, 2012). A doença afeta 1% dos idosos com idade entre os 65 e 70 anos, mas a prevalência aumenta exponencialmente com a idade, sendo de 6% aos 70, 30% aos 80 anos e mais de 60% após os 90 anos (BERMEJO-PAREJA et al., 2008).

Embora a velocidade de progressão da doença possa variar, a esperança média de vida após o diagnóstico é de três a nove anos (QUERFURTH; LAFERLA, 2010; TODD et al., 2013). Mesmo que a DA reduza a expectativa de vida do paciente, é outra morbidade ou doença que pode realmente levar o paciente à morte.

Apesar do grande esforço e pesquisas sobre a doença, não existe um tratamento efetivo para a DA. Mesmo sabendo que ainda não há cura para a doença, pesquisas continuam sendo feitas em busca de um tratamento que

diminua ou até possa impedir o declínio cognitivo do paciente. Portanto, se busca principalmente retardar a progressão da doença, melhorar os sintomas, resolver os problemas comportamentais e melhorar a qualidade de vida. Assim, se a doença for diagnosticada em uma fase precoce, existem tratamentos que podem desacelerar temporariamente o desenvolvimento de sintomas de demência (WHO, 2015).

Desta forma, o objetivo deste trabalho é fazer uma análise da aplicação de técnicas de inteligência artificial a fim de realizar a predição do diagnóstico da DA.

## 2. METODOLOGIA

Inicialmente, foi realizado um estudo aprofundado da DA e suas características. Os principais tópicos estudados da DA foram sua patofisiologia, neuropatologia, biomarcadores, sintomas e estágios da doença e fatores de risco.

Juntamente com o aprendizado da DA, foi feita uma exploração do ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), que é um esforço de pesquisa global que apoia a investigação e o desenvolvimento de tratamentos que retardem ou parem a progressão da DA. Este estudo disponibiliza uma base de dados com biomarcadores de diversas espécies.

Desta forma, o problema foi estudado dando foco nos biomarcadores disponíveis, uma vez que eles trazem resultados de diferentes tipos de exame para cada paciente. São eles: informações demográficas, exames neuropsicológicos, de imagem, de bioespécime, genéticos, histórico médico e outros. Além disso, os pacientes são monitorados ao longo do tempo, permitindo que a evolução da doença em cada um deles possa ser monitorada.

Ao se obter um entendimento mais profundo dos dados disponíveis na base de dados ADNI, pode-se definir o problema como sendo uma tarefa de classificação, uma vez que é desejado, a partir do biomarcadores, determinar qual é o estado cognitivo do paciente. Portanto, propomos modelar o problema com o uso de técnicas de IA.

Os algoritmos de IA explorados para a tarefa de classificação do estado cognitivo do paciente neste trabalho foram: AdaBoost, Logistic Regression, Random Forest e SVM. Essas técnicas foram comparadas utilizando as métricas de desempenho clássicas: acurácia, precisão/recall, área sob a curva ROC. Com essas métricas, será possível escolher as melhores técnicas para serem aplicadas na solução do problema.

Para a modelagem e avaliação destas técnicas, foi utilizada a ferramenta Orange3 (DEMŠAR et al., 2013). A Orange3 é uma ferramenta *open-source* que permite a modelagem rápida de técnicas de IA de uma forma interativa e visual.

Como entrada do sistema, foram utilizados biomarcadores de quatro diferentes categorias: dados demográficos (AGE, PTGENDER e PTEDUCAT), PET (FDG e AV45), CSF (ABETA, TAU e PTAU) e testes neuropsicológicos (MMSE e RAVLT). Como saída do sistema, o modelo deve predizer o estado cognitivo do paciente. Na base de dados do ADNI, esse estado é representado pelo atributo DX, que pode assumir os valores: NL (paciente normal/controle), MCI (pacientes com comprometimento cognitivo leve) ou Dementia (pacientes que satisfazem critérios para provável Alzheimer).

Após a modelagem do método proposto, foram realizados testes com o intuito de validar o método implementado. Para isso, foi utilizado o método de *cross-validation* com 10-fold, aplicado sobre um conjunto balanceado de dados do ADNI com 900 pacientes.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante os testes realizados, os algoritmos tiveram seus parâmetros ajustados para que melhores resultados fossem atingidos. Para o algoritmo Random Forest, foram utilizadas 20 árvores, com um limite de crescimento de profundidade de 5 níveis e foram considerados 7 atributos em cada divisão. O algoritmo Logistic Regression utilizou o tipo de regularização Lasso (L1) com um  $C = 0,9$ . O Algoritmo SVM utilizou um *kernel* linear com os parâmetros  $C = 0,7$  e  $\epsilon = 0,6$ . Por fim, o algoritmo AdaBoost foi configurado com 100 estimadores, taxa de aprendizagem de 1 e como método de *boosting*, o algoritmo de classificação SAMME e função de perda de regressão linear.

Os resultados obtidos para os diferentes algoritmos de Inteligência Artificial utilizados neste trabalho estão apresentados na Tabela 1. Como podemos observar, os três primeiros algoritmos obtiveram resultados muito próximos. Enquanto a acurácia informa a proporção de previsões corretas, sem considerar o que é positivo e o que é negativo, e sim o acerto total do classificador, o AUC (área sob a curva ROC) é um indicador que fornece uma medida da precisão total independente de um limiar particular. Ou seja, o AUC informa a probabilidade de que um exemplo positivo escolhido aleatoriamente classifique acima um exemplo negativo escolhido aleatoriamente.

Tabela 1. Resultados obtidos para os diferentes algoritmos utilizados

Algoritmo	AUC	Acurácia	Precisão	Recall
Random Forest	0,785	0,727	0,643	0,427
Logistic Regression	0,730	0,716	0,628	0,383
SVM	0,775	0,713	0,590	0,493
AdaBoost	0,630	0,666	0,514	0,493

Com isso, o Random Forest foi o algoritmo que atingiu os melhores valores tanto para a acurácia quanto para o AUC. Para melhor analisar os resultados do Random Forest e as taxas de acerto individuais de cada classe, a Tabela 2 contém a matriz de confusão obtida para este algoritmo.

Tabela 2. Matriz de confusão do algoritmo Random Forest

	Pred. NL	Pred. MCI	Pred. Dementia
True NL	<b>242</b>	56	2
True MCI	98	<b>137</b>	65
True Dementia	0	24	<b>276</b>
Taxa de Acerto	80,7%	45,7%	92%

Na Tabela 2, observamos que a taxa de acerto das classes NL e Dementia são altas, atingindo os valores 80,7% e 92%, respectivamente. No entanto, para a classe MCI, a taxa de acerto é de 45,7%. Isso acontece devido ao fato de que os pacientes classificados como MCI, são indivíduos que tem um comprometimento

cognitivo leve, ficando no meio termo entre pacientes saudáveis e pacientes que já satisfazem os critérios para possível desenvolvimento de Alzheimer.

Além disso, é possível notar que para a predição de pacientes NL, mesmo que 98 pacientes tenham sido classificados incorretamente, nenhum foi classificado como Dementia. O mesmo ocorreu com a classificação de Dementia, onde apenas 2 indivíduos foram classificados como NL. Isso mostra que algoritmo conseguiu separar de forma satisfatória a classe NL da classe Dementia.

#### 4. CONCLUSÕES

Este trabalho apresentou uma análise do uso de diferentes técnicas de inteligência artificial para a predição do diagnóstico da doença de Alzheimer. Dentro os algoritmo utilizados, o Random Forest obteve os melhores resultados de classificação, com uma AUC de 0,785 e uma acurácia de 0,727. A taxa de acerto da classe NL foi de 80,7%, enquanto da classe Dementia foi 92% e da classe MCI, 45,7%. Os resultados mostram que o algoritmo conseguiu criar uma separação entre as classes NL e Dementia de forma satisfatória.

Além disso, os algoritmos Logistic Regression e SVM obtiveram resultados muito similares ao do Random Forest, mostrando que também podem ser utilizados sem prejudicar a taxa de acerto para o problema abordado.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERMEJO-PAREJA, F. et al. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. **Journal of the Neurological Sciences**, v.264, n.1-2, p.63–72, Jan. 2008.
- BROOKMEYER, R.; JOHNSON, E.; ZIEGLER-GRAHAM, K.; ARRIGHI, H. M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v.3, n.3, p.186–191, July 2007.
- BURNS, A.; ILIFFE, S. Alzheimer's disease. **BMJ**, v.338, p.b158, Feb. 2009.
- DEMŠAR, J. et al. **Orange: Data Mining Toolbox in Python**. *J. Mach. Learn. Res.*, v.14, n.1, p.2349–2353, Jan. 2013.
- MENDEZ, M. F. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. **Archives of Medical Research**, v.43, n.8, p.677–685, Nov. 2012.
- QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v.362, n.4, p.329–344, Jan. 2010.
- SEVIGNY, J. et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. **Nature**, v.537, n.7618, p.50–56, Aug. 2016.
- TODD, S.; BARR, S.; ROBERTS, M.; PASSMORE, A. P. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v.28, n.11, p.1109–1124, Nov. 2013.
- WALDEMAR, G. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. **European Journal of Neurology**, v.14, n.1, p.e1–e26, Jan. 2007.
- WHO. **Dementia**, 2015. Acessado em: 09 nov. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>.