

Uso de Aprendizado de Máquina no Auxílio ao Diagnóstico de Alzheimer

L. R. Trambaiolli¹, A. C. Lorena¹, F. J. Fraga², R. Anghinah³

¹Centro de Matemática, Computação e Cognição
Universidade Federal do ABC
Rua Santa Adélia, 166 – CEP: 09.210-170 – Santo André – SP – Brasil

²Centro de Engenharia e Ciências Sociais
Universidade Federal do ABC

³Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

lucasrtb@yahoo.com.br, aclorena@gmail.com.br,

franciscojfraga@gmail.com.br, anghinah@terra.com.br

Abstract. *The use of coherence in the analysis of electroencephalogram (EEG) data of patients with Alzheimer's disease is a tool that is showing increased validity and reliability. In this work we study different combinations of electrodes to generate coherence and different coherence combinations to generate suitable input data for a Machine Learning technique, the Support Vector Machine. The work also compares the effectiveness of two different configurations of the Support Vector Machine classifier, by varying its Kernel type. Using the RBF Kernel, the best model obtained had a performance of 83% of accuracy, 83.5% of sensitivity and 82.7% of specificity.*

Resumo. *O uso da coerência na análise de eletroencefalogramas (EEG) de pacientes com a doença de Alzheimer é uma ferramenta que vem mostrando cada vez mais sua validade e confiabilidade. Neste trabalho foram estudadas diferentes combinações de eletrodos para gerar coerências e também diferentes combinações de coerências, que foram então empregadas como entradas para uma técnica de Aprendizado de Máquina, as Máquinas de Vetores de Suporte — Support Vector Machines. Foi comparada também a eficiência de duas configurações distintas do classificador Support Vector Machines, por meio da variação de seu tipo de Kernel. Utilizando o Kernel RBF, o melhor modelo obtido teve desempenho de 83% de acerto, 83,5% de sensibilidade e 82,7% de especificidade.*

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é considerada a principal causa de demências nos países do ocidente [Bird 2001], manifestando-se por perda de memória e comprometimento de pelo menos mais uma área da cognição (cálculo, praxia, gnosis, funções executivas, linguagem, entre outras) [Lent 2005]. Como o diagnóstico definitivo da DA só pode ser estabelecido com uma análise histo-patológica do cérebro (necropsia ou biópsia) [Terry 1994], o desafio pela busca de um marcador biológico, que determine o diagnóstico

da doença, permanece aberto. Atualmente, o acerto diagnóstico por meio de avaliações neuropsicológicas oscila entre 85 a 93% de acurácia em hospitais universitários, porém nem sempre estas baterias de rastreio cognitivo são facilmente aplicáveis, exigindo profissionais experientes e muitas vezes longas sessões para sua realização [Parikh et al. 2005].

Um dos exames utilizados como ferramenta alternativa para o diagnóstico das demências, quando o diagnóstico ainda permanece incerto, é o eletroencefalograma (EEG) [Luccas et al. 1996], que é o registro dos diferentes ritmos e tensões elétricas provenientes da atividade sináptica entre os neurônios [Epstein 1995, Lent 2005].

Esses exames geram uma grande quantidade de dados, que devem então ser analisados por um especialista. Neste estudo empregou-se uma técnica de Aprendizado de Máquina (AM) [Mitchell 1997], as Máquinas de Vetores de Suporte (*Support Vector Machines* - SVMs) [Cristianini and Shawe-Taylor 2000], na análise de dados de EEG oriundos de pacientes normais e com DA, objetivando obter modelos que auxiliem na extração e entendimento dos padrões presentes nesses registros e auxiliar no diagnóstico inicial de DA.

Esse artigo encontra-se estruturado como segue: as Seções 2 e 3 trazem uma breve revisão bibliográfica a respeito da Doença de Alzheimer e do uso de AM em seu diagnóstico, respectivamente. Na Seção 4 são apresentados os materiais e métodos empregados no trabalho. Na Seção 5 os experimentos realizados são descritos. Uma discussão dos resultados é realizada na Seção 6. Finalizando, uma conclusão é apresentada na Seção 7.

2. Doença de Alzheimer e Eletroencefalograma

É comum encontrar pessoas de idade relatando casos de falhas de memória, de confusão e lentidão de raciocínio, de dificuldade de locomoção e tremor nas mãos. São também comumente relatados problemas com o equilíbrio, casos de insônia durante a noite e sonolência durante o dia. Casos esses que, quando ocorrem esporadicamente, são consequência natural do processo de envelhecimento [Lent 2005].

Porém, em uma pessoa com a Doença de Alzheimer (DA), esses casos se transformam em sintomas, ocorrem com mais frequência e maior intensidade. A pessoa passa a ter uma saúde debilitada e enfrenta sérias dificuldades, até o ponto de impossibilitar uma vida independente. Com o passar do tempo, os sintomas da doença se agravam e podem levar o paciente à morte [Lent 2005].

Até o momento, o diagnóstico definitivo da DA só pode ser estabelecido com a análise histológica do cérebro (necropsia ou biópsia). Nesta, pode-se observar uma degeneração específica no tecido cerebral (acometendo em especial neurônios piramidais, com marcada presença intracelular de emaranhados neurofibrilares e placas senis no espaço extra celular), além de outras alterações estruturais, como perda de sinapses neurais, degeneração granulovacuolar e atrofia dendrítica [Terry 1994].

Com o avanço da expectativa de vida da população, a quantidade de indivíduos acometidos pela DA aumenta a cada ano, chegando a corresponder a cerca de 50% dos casos de demência em algumas regiões [Herrera et al. 1998, Bachman et al. 1993], sendo que a probabilidade de desenvolvê-la aumenta com a idade. É mais prevalente em pessoas entre 65 e 85 anos, sendo 14 vezes mais incidente em pessoas com 85 anos em comparação

com as de 65 anos [Herbert et al. 1995].

Muitas ferramentas vêm sendo buscadas para realizar o diagnóstico da DA. Uma delas, muito indicada em alguns protocolos clínicos, é a eletroencefalografia [Claus et al. 1999, Crevel et al. 1999].

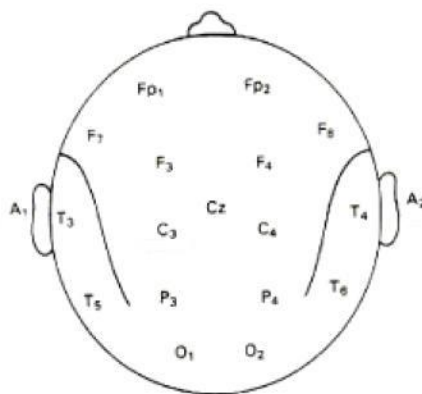


Figura 1. Posicionamento dos eletrodos no escalpo, de acordo com o sistema 10-20

No EEG, o registro é realizado por um conjunto de eletrodos posicionados sobre a pele do crânio do paciente (escalpo). Estes registros da atividade elétrica cerebral, da ordem de dezenas de microvolts quando captados pelos eletrodos, são devidamente amplificados pelo aparelho de EEG de modo a permitir uma análise posterior [Montenegro et al. 2001].

Recomendado pela Federação Internacional das Sociedades de Encefalografia e Neurofisiologia, na maioria dos laboratórios, os eletrodos são colocados em posição estabelecida de acordo com o denominado “Método 10-20” (Fig. 1), com base em medidas que constituem de 10% a 20% de duas distâncias fundamentais: uma longitudinal — do Nasio ao Inio — e outra transversal, correspondente à distância entre os pontos pré-auriculares. Nestas medidas, são levadas em consideração as variações pertinentes ao tamanho da cabeça do paciente [Montenegro et al. 2001, Epstein 1995].

Neste método, as posições são nomeadas utilizando letras e números. As letras Fp, F, C, P, O e T referem-se, respectivamente, às linhas de eletrodos com localização Frontopolar, Frontal, Central, Parietal, Occipital e Temporal. Os índices ímpares correspondem a eletrodos posicionados no hemisfério esquerdo e os pares no direito. Os eletrodos da linha média são denominados “zero” ou “z” ou ainda “0” e, são representados por Fz, Cz e Pz [Montenegro et al. 2001, Epstein 1995].

Denomina-se montagem do EEG a forma de realizar as diferentes combinações possíveis de pares de eletrodos, que devem obedecer a um padrão lógico, simples e fácil de ser interpretado [Montenegro et al. 2001]. Para uma boa interpretação dos parâmetros oriundos do EEG, a montagem é essencial [Rappelsberger 1989]. As técnicas de montagem mais utilizadas na prática clínica são:

- Referencial, onde o sinal de cada eletrodo é comparado com um valor de referência, porém ainda não existe valor ideal de referência. Normalmente utiliza-se

algum eletrodo da faixa central, ou eletrodos auriculares. Outra referência muito utilizada é a média dos potenciais de todos os eletrodos [Montenegro et al. 2001, Rappelsberger 1989].

- Bipolar, que registra a diferença de potencial entre dois eletrodos diferentes. Uma alternativa para se obter uma montagem bipolar com um sinal já gravado é a subtração de dois sinais para eliminar a referência [Montenegro et al. 2001, Rappelsberger 1989].

3. Aprendizado de Máquina na Doença de Alzheimer

O AM é uma área da Inteligência Artificial cujo objetivo é o desenvolvimento de técnicas computacionais com capacidade de aprendizado e em que a tomada de decisões é baseada na experiência adquirida em experimentações de problemas anteriores. As técnicas de AM empregam um princípio da lógica denominado indução, no qual obtém-se conclusões genéricas a partir de um conjunto particular de exemplos [Monard and Baranauskas 2005].

No aprendizado supervisionado, empregado neste trabalho, apresenta-se ao algoritmo um conjunto de dados rotulado, conforme ilustrado na Fig. 2. O algoritmo de AM irá então extrair um modelo, também denominado classificador, de maneira a reproduzir os rótulos apresentados. Este classificador pode então ser posteriormente empregado na classificação de novos dados, provendo assim os seus rótulos.

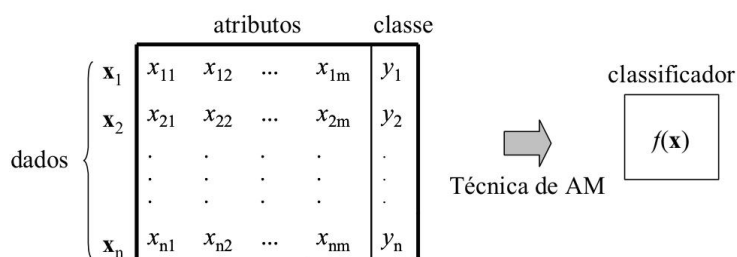


Figura 2. Indução de classificador em aprendizado supervisionado

Muitos estudos podem ser encontrados com uso de AM na análise de EEG para diferenciar pacientes com DA de pacientes normais. Os conjuntos de dados nesses casos apresentam então registros de EEG de diversos pacientes, previamente rotulados de acordo com seu diagnóstico. A seguir são apresentados alguns desses trabalhos.

Schetinin estudou a aplicações de Redes Neurais Polinomiais (RNP) na classificação de EEGs de pacientes com DA, com risco de morte súbita e pacientes normais. Treinando as RNPs com uma modificação do algoritmo *Group Method of Data Handling*, foram obtidas 72% de classificações corretas do grupo de risco e 96,5% de sucesso na classificação de segmentos de EEG [Schetinin 2001].

Yagneswaran et al. testaram uma Rede Neural Artificial (RNA) (algoritmo *learning vector quantization*) empregando dados pré-processados com a transformada de Fourier (TF) e com a transformada *wavelet* (TW), obtendo 94,7% de sucesso

para a rede com parâmetros da TF e 89,4% para a rede com parâmetros da TW [Yagneswaran et al. 2002].

Cho et al. utilizaram uma combinação entre RNA (algoritmo *backpropagation*) e Algoritmos Genéticos para distinguir DA e um grupo controle, obtendo 73% de sucesso para DA e 88% de sucesso para o grupo controle [Cho et al. 2003].

Parikh et al. propuseram um novo classificador baseado em uma RNA *multilayer perceptron*, o *Learn++*. Foram utilizados potenciais relacionados a eventos dos eletrodos Pz, Cz e Fz (sendo o último considerado improdutivo) para treino e testes. Com o algoritmo proposto, alcançaram uma sensibilidade de 79,5% e uma especificidade de 89,9% [Parikh et al. 2005].

Kim et al. estudaram uma combinação entre RNA e Algoritmo Genético para classificar potenciais relacionados a eventos do eletrodo P4 de pacientes normais e com DA, obtendo 73% de sucesso para as classificações do grupo com DA [Kima et al. 2005].

Stepenosky et al. compararam a eficiência de uma RNA e do método *boosting* (*boosting based ensemble classifier*) para classificação, utilizando dados de potenciais relacionados a eventos do eletrodo Pz. Para a RNA obtiveram 82,3% de sensibilidade e 81,8% de especificidade, já para o método *boosting* obtiveram 70,8% de sensibilidade e 92,5% de especificidade [Stepenosky et al. 2005].

Cichocki et al. estudaram o uso da *Linear Discriminat Analysis* para distinguir entre pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve e pacientes normais, conseguindo 80% de acerto nas predições [Cichocki et al. 2005].

Abe et. al. utilizaram Redes Neurais Artificiais Paraconsistentes (RNAP) como método auxiliar para diagnóstico da Doença de Alzheimer. Consegui-se diagnosticar corretamente 80% dos pacientes estudados (tanto para classificação de pacientes com DA quanto para classificação de controle), sendo os outros 20% considerados falsos positivos [Abe et al. 2007].

Lehmann et al. compararam a eficiência de oito técnicas de AM para distinção entre pacientes com DA leve, DA moderada e normais. As técnicas estudadas foram: *Principal Component Linear Discriminat Analysis* (PC LDA), PC LDA com seleção variável, *Principal Component Logistic Regressin* (PLS LR), *Bagging*, *Random Forests*, SVMs e RNA. O estudo mostra que a RNA e as SVM obtiveram um desempenho ligeiramente melhor que as demais, com sensibilidade de 89% e especificidade de 85%, contra 85% de sensibilidade e 78% de especificidade das *Random Forests*, por exemplo [Lehmann et al. 2007].

4. Método de Pesquisa

Nesta seção são apresentados os materiais e métodos empregados neste trabalho.

4.1. Coleta de dados

O eletroencefalograma (EEG) de longa duração tem sido de grande importância para auxiliar no diagnóstico de demências e encefalopatias, principalmente nos casos em que este diagnóstico não puder ser feito apenas com base nas avaliações clínicas iniciais [Luccas et al. 1996].

O conjunto de dados empregado neste trabalho foi extraído de uma base de dados clínicos reais, composta por EEGs de indivíduos com DA e sem a doença (controle). Duas amostras de indivíduos voluntários foram selecionadas: a primeira (A1) corresponde a uma população de 19 indivíduos saudáveis, 14 do gênero feminino e 5 do masculino, com idade média de 71,63 anos. A segunda amostra (A2) corresponde a uma população de 16 indivíduos com diagnóstico de DA provável, sendo 14 do gênero feminino e 2 do masculino, com idade média de 73,44 anos. O diagnóstico de DA foi realizado segundo os critérios NINCDS-ADRDA [McKhann et al. 1984], classificados como sendo de intensidades leve a moderada, conforme os critérios do DSM-III R [Spitzer et al. 1990]. Os indivíduos não apresentavam antecedentes de diabetes mellitus, nefropatias, tireoideopatias, alcoolismo, hepatopatias, doenças pulmonares nem carência de vitamina B12, para evitar a ocorrência de outras causas diagnósticas para o déficit cognitivo.

Os registros de EEG foram obtidos com um equipamento da marca EMSA, de 32 canais, conversor A/D de 12 bits e taxa de amostragem de 200 Hz. A colocação dos eletrodos de escalpo (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, C3, C4, Pz, P3, P4, T5, T6, O1 e O2) obedeceu ao sistema internacional 10-20 (Fig. 1), com a referência bi-auricular unida (eletrodos A1 e A2), conforme preconizados pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica e pela *American EEG Society*. Durante o exame, os registros foram obtidos com os indivíduos em vigília e repouso, com os olhos fechados.

4.2. Pré-processamento

O objetivo principal do pré-processamento dos sinais de EEG é tornar mais evidentes os eventos que podem diferenciar as classes, para assim permitir uma melhor classificação dos dados usando as técnicas de AM [Pereira 2003]. Primeiramente, os exames foram avaliados por um médico experiente, a fim de eliminar trechos com artefatos (interferência elétrica, podendo ser oriunda de movimentos dos fios, mal contato, movimento dos olhos, etc.). Dos trechos livres de artefatos, foram selecionados diversos segmentos dos sinais de todos os eletrodos, cada um deles dividido em intervalos de tempo de 8 segundos, denominados na literatura como "épocas" [Sanei and Chambers 2007].

Os sinais de EEG digitalizados contendo as épocas foram submetidos a um filtro digital passa baixas com frequência de corte em 50Hz. O filtro usado foi do tipo IIR elíptico com um zero na frequência de 60Hz, eliminando assim completamente a interferência da rede elétrica. A análise de frequência foi realizada com um algoritmo da transformada rápida de Fourier de 512 pontos, utilizando-se janela Hamming com duração de 2,5s e incrementos de 0,25s entre janelas sucessivas [Pereira 2003].

As bandas de frequência foram divididas nas sub-bandas $\delta 1$ (0,1-2,0Hz), $\delta 2$ (2,5-4,0Hz), $\theta 1$ (4,5-6,0Hz), $\theta 2$ (6,5-7,5Hz), $\alpha 1$ (8,0-10,0Hz), $\alpha 2$ (10,5-12,0Hz), $\beta 1$ (12,5-15,0Hz), $\beta 2$ (15,5-21,0Hz), $\beta 3$ (>21,0Hz) [Anghinah 2003].

Um parâmetro de análise amplamente usado em estudos de EEG [Anghinah 2005] e que também foi utilizado neste estudo é a coerência. A coerência entre um par de canais de EEG é obtida pela divisão da estimativa do espectro cruzado destes dois canais pelos auto-espectros de cada um dos canais [Gotman et al. 1975]:

$$Coh_{ij}^2 = \frac{E|C_{ij}(\omega)|^2}{E|C_{ii}(\omega)|E|C_{jj}(\omega)|}$$

onde $C_{ij}(\omega)$ é a densidade de espectro cruzado e $C_{ii}(\omega)$ e $C_{jj}(\omega)$ são as densidades espectrais dos sinais i e j (canais de EEG). As médias espectrais das janelas de cada época foram calculadas usando o método do periodograma de Welch [Welch 1967].

As combinações de eletrodos utilizadas no cálculo da coerência foram entre: eletrodos homólogos inter-hemisféricos Fp1-Fp2, F7-F8, F3-F4, C3-C4, P3-P4, T5-T6 e O1-O2 [Anghinah 2003], eletrodos anteriores intra-hemisféricos (Fp1-F7, Fp2-F8, Fp1-F3, Fp2-F4, Fp1-C3, Fp2-C4, F7-C3, F8-C4, F3-C3 e F4-C4), eletrodos posteriores intra-hemisféricos (O1-P3, O2-P4, O1-T5, O2-T6, O1-C3, O2-C4, P3-C3, P4-C4, T5-C3 e T6-C4), eletrodos equidistantes entre si (O1-Fp1, O2-Fp2, O1-F7, O2-F8, O1-F3, O2-F4, P3-Fp1, P4-Fp2, P3-F7, P4-F8, P3-F3, P4-F4, T5-Fp1, T6-Fp2, T5-F7, T6-F8, T5-F3 e T6-F4) [Locatelli et al. 1998].

Devido à redução de frequência das bandas α e θ em DA [Duffy et al. 1984, Dierks et al. 1993], utilizou-se novamente os eletrodos posteriores, porém empregou-se a gravação bipolar do sinal (com a diferença entre os sinais dos eletrodos para eliminar a referência auricular comum, obtém-se a gravação bipolar a partir de uma gravação referencial [Montenegro et al. 2001]) para calcular a coerência bipolar-posterior inter-hemisférica (T3.C3-T4.C4, C3.P3-C4.P4, T5.P3-T6.P4, T3.T5-T4.T6, P3.O1-P4.O2, T5.O1-T6.O2).

4.3. Support Vector Machines

As SVMs constituem uma técnica de AM baseada nos conceitos da Teoria de Aprendizado Estatístico [Vapnik 1995], que apresenta diversos limites na capacidade de generalização de um classificador linear. A partir de um conjunto de dados de treinamento T com n pares (\mathbf{x}_i, y_i) , em que $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^m$ e $y_i \in \{-1, +1\}$, as SVMs buscam o classificador linear $g(\mathbf{x}) = \text{sgn}(\mathbf{w} * \mathbf{x} + b)$ capaz de separar os dados pertencentes a T com erro mínimo e maximizar a margem d de separação entre as classes (Fig. 3) [Braga et al. 2007].

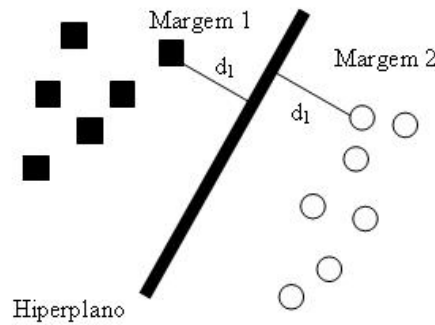


Figura 3. Exemplo de fronteira de uma SVM

Maximizar a margem d equivale a minimizar a norma de $\|\mathbf{w}\|$. Depara-se então com o seguinte problema de otimização:

$$\begin{aligned} &\text{Minimizar: } \|\mathbf{w}\|^2 + C \sum_{i=1}^n \xi_i \\ &\text{Sob as restrições: } y_i (\mathbf{w} \cdot \Phi(\mathbf{x}_i) + b) \geq 1 - \xi_i \text{ e } \xi_i \geq 0, \text{ para } i = 1, \dots, n \end{aligned}$$

em que C é uma constante que impõe um peso diferente para o treinamento em relação à generalização e os ξ_i são variáveis de folga. As restrições são importantes, uma vez que asseguraram que não haja dados de treinamento entre as margens. Contudo, elas são relaxadas pelas variáveis de folga a fim de evitar um super-ajustamento aos dados de treinamento e também para lidar com ruídos presentes nos dados. O número de erros de treinamento e de dados entre as margens é controlado pela minimização do termo $\sum_{i=1}^n \xi_i$ [Braga et al. 2007].

Entretanto, o classificador obtido ainda apresenta utilização limitada, uma vez que são muitos os casos em que não é possível dividir satisfatoriamente os dados de treinamento por um hiperplano, tornando assim uma fronteira não linear mais adequada ao problema. A fim de generalizar as SVMs para lidar tais situações, cada dado do conjunto de treinamento T é mapeado para um novo espaço. É importante a escolha de uma função de mapeamento Φ apropriada, pois esta torna o conjunto de treinamento mapeado linearmente separável. SVMs lineares podem então ser utilizadas sobre o conjunto de treinamento mapeado, bastando aplicar a função de mapeamento Φ a cada exemplo nas equações listadas para o caso linear [Braga et al. 2007].

Na indução das SVMs, utilizou-se a ferramenta Weka [Witten and Frank 2005] com seus parâmetros *default*, para possibilitar uma comparação justa entre as diferentes combinações de dados testadas. Testou-se SVMs com coeficiente de regularização $C = 1.0$, parametro de tolerância $L = 0.001$, arredondamento do erro $1.0\epsilon - 12$, com uso do *Kernel* linear ($K(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \langle \mathbf{x}, \mathbf{y} \rangle^p$) e do *Kernel* RBF ($K(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = e^{-(\gamma \langle \mathbf{x} - \mathbf{y}, \mathbf{x} - \mathbf{y} \rangle^2)}$). O tamanho do *cache* para ambos foi de 250007, o expoente para o *Kernel* linear foi de 1.0 e, o gama para o *Kernel* RBF foi de 0.01. Vale destacar que os classificadores *Ripper* [Cohen 1995] e Árvore de Decisão [Quinlan 1986] também foram utilizados, porém seus resultados foram inferiores aos das SVMs e não foram então incluídos nesse artigo.

O conjunto de dados total, com 3305 épocas extraídas dos EEG, foi dividido em duas partes: uma para treinamento (68,1%) e outra para teste (31,9%) dos modelos de classificação induzidos. A divisão foi realizada de forma que pacientes distintos estivessem presentes nos conjuntos de treinamento e teste (e que um paciente usado no conjunto de testes não fosse utilizado no conjunto de treino, e vice-versa). Dessa forma, é possível avaliar melhor a capacidade de generalização dos classificadores obtidos frente a dados distintos daqueles apresentados no treinamento.

5. Resultados

Os resultados obtidos nos experimentos são apresentados nas tabelas 1 e 2. Ambas tabelas apresentam, para diferentes configurações dos dados, as medidas de Taxa de Acerto (acurácia), AUC (Área Sob a Curva ROC), Sensibilidade (classificações corretas de pacientes com DA) e Especificidade (classificações corretas de pacientes normais) obtidas pelas SVMs. Os melhores resultados em cada caso são destacados em negrito, enquanto os piores são destacados em itálico. Cada linha representa uma diferente configuração dos dados (diferentes eletrodos, coerências, ou combinação deles). Na Tabela 1 são apresentados os resultados de SVMs lineares (com *Kernel* linear), enquanto na Tabela 2 são apresentados os resultados de SVMs não-lineares (*Kernel* RBF). Na Tabela 1 há uma coluna adicional indicando os números de atributos em cada caso. Todos atributos possuem valores contínuos.

Tabela 1. Resultados das diferentes combinações de coerências para SVM com Kernel linear

Coerência	Atributos	Acerto(%)	AUC	Sensibilidade(%)	Especificidade(%)
<i>anteriores</i>	90	69,6	0,70	69,3	69,9
<i>posteriores</i>	90	76,3	0,76	72,0	79,6
<i>longas distâncias</i>	162	58,1	0,57	49,8	64,5
<i>homólogas</i>	63	66,1	0,67	73,5	60,4
<i>bipolar-posteriores</i>	54	57,6	0,56	42,2	69,5
<i>anteriores + posteriores + homólogas</i>	243	78,4	0,79	81,1	76,3
<i>anteriores + posteriores + homólogas + longas</i>	405	78,3	0,78	77,2	79,1
<i>anteriores + posteriores + homólogas + bipolar-posteriores</i>	297	77,4	0,78	79,3	75,9
<i>todas</i>	459	78,8	0,79	77,2	80,1

Tabela 2. Resultados das diferentes combinações de coerências para SVM com Kernel RBF

Coerência	Acerto(%)	AUC	Sensibilidade	Especificidade
<i>anteriores</i>	68,7	0,68	59,3	75,9
<i>posteriores</i>	71,4	0,71	63,9	77,1
<i>longas distâncias</i>	55,0	0,54	43,7	63,8
<i>homólogas</i>	68,5	0,69	70,4	67,0
<i>bipolar-posteriores</i>	60,5	0,57	27,4	86,0
<i>anteriores + posteriores + homólogas</i>	81,7	0,82	82,8	80,8
<i>anteriores + posteriores + homólogas + longas</i>	81,9	0,82	79,8	83,5
<i>anteriores + posteriores + homólogas + bipolar-posteriores</i>	81,8	0,82	83,4	79,8
<i>todas</i>	83,0	0,83	83,5	82,7

Tabela 3. Resultados individuais dos diagnósticos

Paciente	Diagnóstico	Épocas	Épocas corretas	Acerto
ABM	DA	102	99	97,1
AMNT	N	212	203	95,8
EA	N	61	26	42,6
HCA	N	43	38	88,4
JS	N	43	41	95,4
JSM	DA	23	13	56,5
JTBT	N	90	84	93,3
LBA	DA	7	1	14,3
MGC	DA	60	40	66,7
MM	DA	72	48	66,7
MRA	DA	19	11	57,9
OTWMV	N	72	67	93,0
PVD	N	73	32	43,5
TCS	DA	83	81	97,6
ZSA	DA	94	91	96,8

Tanto para SVMs lineares e RBF, o melhor resultado foi obtido no conjunto de dados composto pela combinação de todas as coerências calculadas. Pode-se perceber que, individualmente, as coerências homólogas, anteriores e posteriores possuem os melhores resultados. Por esse motivo, elas foram também combinadas entre si para avaliar a taxa de acerto sem a interferência das coerências longas e das bipolar-posteriores. Como o resultado fora inferior comparado com a combinação de todas as coerências, foram realizados mais dois testes com os três melhores resultados com o uso das coerências longas e posteriormente os três com o uso das coerências bipolar-posteriores.

Dos resultados extraídos do classificador SVM-RBF, com todas as coerências, foi analisada a quantidade de acerto para o conjunto de épocas de cada indivíduo testado. Essa análise permite verificar a taxa de acerto por paciente, em oposição à por épocas realizada anteriormente. A Tabela 3 apresenta as iniciais do paciente, seu diagnóstico efetivo, a quantidade total de épocas extraída de seu exame, a quantidade classificada corretamente, e a porcentagem de acerto de cada indivíduo (razão para cada paciente entre a quantidade de épocas classificadas corretamente pelo total de épocas). Considerando o limiar de 50% + 1 de acerto das épocas para uma correta classificação de cada indivíduo, do total de 15 indivíduos, 12 foram classificados corretamente, mantendo a média de 80% de acerto no diagnóstico.

6. Discussão

A coerência como ferramenta para diferenciação de DA e normais já foi amplamente utilizada em estudos anteriores [Hogana et al. 2003, Rossini et al. 2006] e confirmou sua eficiência neste estudo. Nos testes das coerências individuais, a SVM linear apresentou melhores resultados quando comparada com a SVM-RBF na maioria dos casos. Enquanto que nos testes das combinações, a SVM-RBF apresentou uma superioridade de cerca de 4% com relação à SVM linear. A literatura nos mostra que a SVM linear é melhor aplicada na classificação de dados linearmente separáveis enquanto que a SVM-RBF é melhor na

classificação de dados não linearmente separáveis [Cristianini and Shawe-Taylor 2000]. Isto é um possível indicador de que as coerências de uma mesma região individualmente se comportem como dados lineares e que, quando combinadas regiões diferentes, se comportam como dados não-lineares.

O resultado com a combinação de todas as coerências já poderia ser esperado como sendo o melhor, pois como as SVMs não são sensíveis à dimensionalidade dos dados, quanto mais informação discriminante e com pouca redundância atribuída como entrada, melhor tende a ser o resultado em termos de classificação [Cristianini and Shawe-Taylor 2000]. Com isso, os vários arranjos de coerência especificados podem ser considerados complementares em si.

Testes estatísticos foram realizados com o objetivo de comparar o desempenho das diferentes combinações de eletrodos e coerências testadas. Usando o teste de Friedman para múltiplas comparações com o pós-teste de Niemyi, algumas diferenças estatísticas foram detectadas a 95% de confiança [Demsar 2006]. O uso de todas as informações extraídas dos sinais de EEG teve seus resultados superiores às configurações de pior desempenho, a saber: bipolar-posteriores para o *Kernel* linear e anteriores para o *Kernel* RBF.

Outro fator interessante nos resultados para todas as informações no caso do *Kernel* RBF são as boas taxas de sensibilidade e especificidade obtidas. Em particular, a sensibilidade, relacionada à habilidade em diagnosticar pacientes com DA, foi considerada promissora por um especialista.

Uma análise mais profunda dos acertos do melhor classificador obtido (SVMRBF com todas as coerências combinadas) consiste na verificação de quantas épocas de cada paciente o classificador acertou. Adotando 50% de acerto como o limite de classificação, constata-se que em apenas três dos 15 indivíduos classificados a taxa de acerto das épocas foi inferior a 50%. Dois dos indivíduos classificados erroneamente eram saudáveis e foram classificados como DA. Para este fato, uma possível explicação seria a possibilidade de ambos os pacientes apresentarem o Comprometimento Cognitivo Leve, que dificilmente é diagnosticado em clínicas, mas que possui alta probabilidade de evoluir para a DA [Charchat-Fichman et al. 2005], sendo recomendável o acompanhamento médico a fim de verificar se o paciente pode futuramente vir a desenvolver a DA. Já o paciente DA classificado como normal tem seu erro justificado pela pequena quantidade de épocas deste paciente comparado aos demais, dificultando assim uma verificação mais ampla do comportamento de seus dados de EEG. Pode-se verificar também que, quando analisados os resultados relativos aos pacientes e não às épocas, a taxa de acerto para o grupo DA (sensibilidade) aumenta de 83,5% de acerto para 87,5%.

7. Conclusões

Embora mais testes sejam necessários, envolvendo, por exemplo, um número maior de indivíduos analisados, este estudo demonstrou que a combinação das coerências anteriores, posteriores e de longas distâncias, propostas por Locatelli (1998) [Locatelli et al. 1998]; das coerências inter-hemisféricas homólogas propostas por Anghinah (2003) [Anghinah 2003] e das coerências bipolar-posteriores, usadas neste estudo, são bons parâmetros de entrada para classificadores SVM. Os resultados obtidos foram considerados promissores por um profissional especialista no diagnóstico de DA.

Estes resultados também indicam, para estudos posteriores, que o uso de *Kernel* RBF é mais satisfatório que o uso de *Kernel* linear quando analisados os resultados das combinações de coerências e eletrodos aqui discutidas. Estudos posteriores também devem considerar um ajuste dos parâmetros das SVMs, uma vez que valores default foram empregados nos experimentos.

8. Agradecimentos

Agradecemos à UFABC e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

Referências

- Abe, J. M., Lopes, H. F. S., and Anghinah, R. (2007). Paraconsistent artificial neural networks and alzheimer disease. *Dem. and Neuropsych.*, 1:241–247.
- Anghinah, R. (2003). *Estudo da densidade espectral e da coerência do eletroencefalograma em indivíduos adultos normais e com doença de Alzheimer provável*. PhD thesis, Univ. de São Paulo.
- Anghinah, R. (2005). Análise da coerência do espectro do eletroencefalograma. *Rev. Neurociências*, 13(1):50–53.
- Bachman, D. L., Wolf, P. A., Linn, R. T., Knoefel, J. E., Cobb, J. L., Belanger, A. J., White, L. R., and Dagostini, R. B. (1993). Incidence of dementia and probable alzheimer’s disease in a general population: the framingham study. *Neurology*, 43:515–519.
- Bird, T. D. (2001). Alzheimer’s disease and other primary dementias. In E. Braunwald, A. S. Fauci, D. L. K. S. L. H. D. L. L. J. L. J., editor, *Harrison’s principles of internal medicine*, pages 2391–2399. McGraw-Hill.
- Braga, A. P., Carvalho, A. C. P. L. F., and Ludemir, T. B. (2007). *Redes neurais Artificiais: Teoria e Aplicações*. Ed. LTC.
- Charchat-Fichman, H., Caramelli, P., Sameshima, K., and Nitrini, R. (2005). Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 27(12):79–82.
- Cho, S. Y., Kim, B. Y., Park, E. H., Kim, J. W., Whang, W. W., Han, S. K., and Kim, H. Y. (2003). Automatic recognition of alzheimer’s disease with single channel eeg recording. *Proceed. of the 25th Ann. Intern. Conf. of the IEEE EMBS*, pages 2655–2658.
- Cichocki, A., Shishkin, S. L., Musha, T., Leonowicz, Z., Asada, T., and Kurachi, T. (2005). Eeg filtering based on blind source separation (bss) for early detection of alzheimer’s disease. *Clin. Neurophys.*, 116:729–737.
- Claus, J. J., Strijers, R. L. M., Jonkman, E. J., de Visser, B. W. O., Jonker, C., Waltra, G. J. M., Scheltens, P., and Gool, W. A. (1999). The diagnostic value of electroencephalography in mild senile alzheimer’s disease. *Clin. Neurophysiol.*, 18:15–23.
- Cohen, W. W. (1995). Fast effective rule induction. *Proceedings of the Twelfth International Conference on Machine Learning*, page 115–123.
- Crevel, H., Gool, W. A., and Walstra, G. J. M. (1999). Early diagnosis of dementia: Which tests are indicated? what are their costs? *J. Neurol.*, 246:107–137.

- Cristianini, N. and Shawe-Taylor, J. (2000). *An Introduction to Support Vector Machines an other kernel-based learning methods*. Cambridge University Press.
- Demsar, J. (2006). Statistical comparisons of classifiers over multiple datasets. *J. Machine. Learning. Res.*, 7:1–30.
- Dierks, T., Ihf, R., Frolich, L., and Maurer, K. (1993). Dementia of the alzheimer type: effects on the spontaneous eeg described by dipole sources. *Psych. Res.*, 50:151–162.
- Duffy, F. H., Albert, M. S., and McNulty, G. (1984). Age differences in brain electrical activity of healthy subjects. *Ann. Neurol.*, 16:430–438.
- Epstein, C. M. (1995). Digital eeg: choosing the right equipment for your lab. *30th Ann. Course Clin. EEG and Electrophysiol. of Am. EEG Soc.*, pages 1–11.
- Gotman, J., Gloor, P., and Ray, W. F. (1975). A quantitative comparison of traditional reading of the eeg and interpretation of computer-extracted features in patients with supratentorial brains lesions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 38:623–639.
- Herbert, L. E., Scherr, P., and Beckett, L. A. (1995). Age-specific incidence of ad in a community population. *JAMA*, 273:1354–1359.
- Herrera, J. E., Caramelli, P., and Nitrini, R. (1998). Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de catanduva, estado de são paulo, brasil. *Ver. Psiquiatr Clin*, 25:70–73.
- Hogana, M. J., Swanwicka, G. R. J., Kaiserb, J., Rowanc, M., and Lawlora, B. (2003). Memory-related eeg power and coherence reductions in mild alzheimer’s disease. *Intern. J. of Psychophysiol.*, 49:147–163.
- Kima, T. H., Kim, B. Y., Park, E. H., Kim, J. W., Hwang, E. W., Han, S. K., and Cho, S. (2005). Computerized recognition of alzheimer disease-eeg using genetic algorithms and neural network. *Future Gen. Comp. Syst.*, 21:1124–1130.
- Lehmann, C., Koenig, T., Jelic, V., Prichep, L., John, R. E., Wahlund, L. O., Dodge, Y., and Dierks, T. (2007). Application and comparison of classification of alzheimer’s disease in electrical brain activity (eeg). *J. of Neuro. Methods.*, 161:342–350.
- Lent, R. (2005). *Cem Bilhões de Neurônios, conceitos fundamentais de neurociência*. Ed. Atheneu.
- Locatelli, T., Cursi, M., Liberati, D., Franceschi, M., and Comi, G. (1998). Eeg coherence in alzheimer’s disease. *Electroencephal. and Clin. Neurophysiol.*, 106:229–237.
- Luccas, F. L. C., Braga, N. I. O., Fonseca, L. C., and Frochtengarter, M. L. (1996). Recomendações para o registro e interpretação do mapeamento topográfico doeletroencefalograma (eeg) e potenciais evocados sensoriais (pes) parte i: aspectos gerais. *Brazilian J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.*, 2:175–182.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer’s disease: report of the nincds-adrda work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer’s disease. *Neurology.*, 34(7):939–944.
- Mitchell, T. (1997). *Machine Learning*. McGraw Hill.

- Monard, M. C. and Baranauskas, J. A. (2005). Conceitos sobre aprendizado de máquina. In Rezende, S. O., editor, *Sistemas Inteligentes – Fundamentos e Aplicações*, pages 89–114. Ed. Manole.
- Montenegro, M., Cendes, F., Guerreiro, M. M., and Guerreiro, C. A. M. (2001). *EEG na prática clínica*. Lemos Editorial.
- Parikh, D., Stepenosky, N., Topalis, A., Green, D., Kounios, J., Clark, C., and Polikar, R. (2005). Ensemble based data fusion for early diagnosis of alzheimer’s disease. *Proceed. of the 2005 IEEE Eng. in Med. and Biol. 27th Ann. Conf.*, pages 2479–2482.
- Pereira, M. C. V. (2003). *Avaliação de técnicas de pré-processamento de sinais do EEG para detecção de eventos epileptogênicos utilizando redes neurais artificiais*. PhD thesis, Univ. Fed. de Santa Catarina.
- Quinlan, J. R. (1986). Induction of decision trees. *Machine Learning*, 1(1):81–106.
- Rappelsberger, P. (1989). The reference problem and mapping of coherence: A simulation study. *Brain Topogr.*, 2(1/2):63–72.
- Rossini, P. M., Percio, C. D., Pasqualetti, P., Cassetta, E., Binetti, G., Forno, G., Ferreri, F., Frisoni, G., Chiovenda, P., Miniussi, C., Parisi, L., Tombini, M., Vecchio, F., and Babiloni, C. (2006). Conversion from mild cognitive impairment to alzheimer’s disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neurosci.*, 143(3):793–803.
- Sanei, S. and Chambers, J. A. (2007). *EEG signal processing*. Wiley-Interscience.
- Schetinin, V. (2001). Polynomial neural networks learn to classify eeg signals. *NIMIA-SC2001 - 2001 NATO Adv. Study Inst. on Neural Networks for Instrum., Meas., and Related Ind. App.: Study Cases*, pages 9–20.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Gibbon, M., and First, M. B. (1990). *User’s guide for the structured clinical interview for DSM-III-R: SCID*. American Psychiatric Press.
- Stepenosky, N., Topalis, A., Syed, H., Green, D., Kounios, J., Clark, C., and Polikar, R. (2005). Boosting based classification of event related potentials for early diagnosis of alzheimer’s disease. *Proceed. of the 2005 IEEE Eng. in Med. and Biol. 27th Ann. Conf.*, pages 2494–2497.
- Terry, R. D. (1994). Neuropathological changes in alzheimer disease. *Prog. Brain Res.*, 101:383–390.
- Vapnik, V. N. (1995). *The nature of Statistical learning theory*. Springer-Verlag.
- Welch, P. D. (1967). The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, 15(2):70–73.
- Witten, I. A. and Frank, E. (2005). *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*. Elsevier.
- Yagneswaran, S., Baker, M., and Petrosian, A. (2002). Power frequency and wavelet characteristics in differentiating between normal and alzheimer eeg. *IEEE Eng. in Med. and Biol. 24th Ann. Conf.*, pages 46–47.