

Seleção simplificada de atributos para auxílio ao diagnóstico da doença de Alzheimer utilizando aprendizado de máquina

Raimundo G. Saraiva Jr.^{1,2}, João L. A. Carvalho¹, Eduardo Peixoto¹ e Francisco A. O. Nascimento¹

¹ Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil

² Controle e Processos Industriais, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará (IFCE), Limoeiro do Norte, Brasil

Resumo— O diagnóstico preciso da doença de Alzheimer ainda é um campo aberto para a ciência, tendo em vista se tratar de uma doença multifatorial e com difícil identificação das causas, podendo também ser confundida com outros tipos de demência. Este trabalho propõe um novo modelo de seleção de atributos para auxílio ao diagnóstico da doença de Alzheimer, utilizando os modelos *k-nearest neighbors* e *support vector machines*. O método proposto foi avaliado usando as bases de dados da Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing e da Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. O desempenho foi medido em termos das métricas: acurácia balanceada, precisão, sensibilidade, especificidade, escore f1 e área sob a *receiver operator characteristic curve*. Os resultados mostraram que o novo e simplificado método de seleção de atributos é promissor, tendo alcançado resultados superiores aos de trabalhos recentes encontrados na literatura.

Palavras Chave— Alzheimer; aprendizado de máquina; seleção de atributos.

I. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (AD, do inglês *Alzheimer disease*) é compreendida como uma demência cognitiva progressiva, passando por um estágio de prejuízo cognitivo leve e atingindo a fase mais aguda, quando vai retirando do paciente a sua condição de independência e capacidade funcional [1].

A AD somente passou a ser assim conhecida quando, em 1906, o médico alemão Alois Alzheimer diagnosticou a demência em uma paciente de 55 anos, após ter realizado biópsia em seu cérebro e relacionado as sequelas cerebrais com os registros médicos e sintomas da paciente. Alois Alzheimer anunciou esses resultados na 37ª conferência de psiquiatria, realizada em Tübingen, Alemanha [2]. A AD foi posteriormente batizada pelo professor Emil Kraepelin, em seu livro de psiquiatria de 1910. Apesar de ser conhecida por AD a partir do início do século XX, a doença marca o histórico passado distante da civilização, carregada de preconceitos e falta de compreensão, se tornando um estigma social [2].

O aumento significativo da expectativa de vida em todo o planeta tem tornado a AD um importante problema de saúde pública com crescentes custos de assistência médica. Nos Es-

tados Unidos, no ano de 2020, este custo anual de tratamento foi estimado em US\$ 50 bilhões [3].

Dado que a AD evolui progressivamente do estágio da menor para o de maior comprometimento cognitivo, também é desejável diagnosticar pacientes que estão no estágio de prejuízo cognitivo leve, o que permitirá adoção inicial de tratamento médico com a intenção de atrasar a evolução da demência ou de reduzir os impactos financeiros do tratamento.

O diagnóstico de AD é atualmente feito utilizando um variado ferramental que envolve diversas especialidades como neurologistas, neuropsicólogos, geriatras e psiquiatras geriátricos [4], e tem como base diferentes grupos de exames, dentre os quais pode-se destacar: histórico médico, avaliação de mudança comportamental, testes cognitivos, exames físicos e neurológicos, exames de sangue, exames de imagem e determinação de níveis de beta-amiloide.

Ainda assim, o diagnóstico de AD não é tarefa fácil para os médicos especialistas, abrindo espaço para uso de outras estratégias que possam contribuir com o diagnóstico. Por ser uma doença multifatorial e com difícil identificação das causas, podendo também ser confundida com outros tipos de demência, o diagnóstico preciso ainda é um campo aberto para a ciência. As técnicas de *machine learning* (ML) e *deep learning* (DL) têm sido importantes aliadas no auxílio ao diagnóstico da AD [5–13].

Nesse contexto, este trabalho tem como principal objetivo propor um novo método de seleção de atributos (*features*) com abordagem simplificada e com resultados promissores no auxílio ao diagnóstico da AD utilizando aprendizado de máquina. Com o intuito de comprovar as nossas hipóteses e gerar resultados, foram utilizadas duas bases de dados referenciadas na literatura e que nos permitiram comparar resultados com estudos de outros pesquisadores. A primeira base de dados é a *Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing* (AIBL) [14], que é resultante de um estudo australiano com centenas de pacientes diagnosticados em 3 estágios de progressão da doença: voluntários com cognição normal (CN), com prejuízo cognitivo leve (MCI) e com doença de Alzheimer (AD) estabelecida. A segunda

base de dados é a *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)* [15], um estudo norte americano, que também classifica o estágio da progressão da doença nas 3 classes: **CN**, **MCI** e **AD**.

O algoritmo de seleção de atributos proposto foi aplicado a cada uma das bases de dados, resultando em dois conjuntos reduzidos de atributos os quais foram submetidos a dois algoritmos de classificação: *k-nearest neighbors (KNN)* e *support vector machines (SVM)*, e avaliados em termos das métricas: acurácia balanceada, precisão, sensibilidade, especificidade, escore f1 e a *multi-class area under the curve (MAUC)*. Ao final, foi possível comparar o desempenho da classificação entre o conjunto de dados completo e o conjunto de dados reduzido, evidenciando o efeito do algoritmo de seleção de atributos, assim como foi possível comparar com os resultados obtidos em outros estudos.

A. Estudos relacionados

O uso de técnicas de inteligência artificial para melhoria da precisão do diagnóstico de **AD** tem crescido significativamente nos últimos anos [16]. Considerando aprendizado de máquina (**ML**) como um subconjunto de inteligência artificial e aprendizado profundo (**DL**) como um subconjunto de aprendizado de máquina, é possível identificar trabalhos científicos recentemente publicados que utilizam essas duas estratégias para realizar o diagnóstico de **AD**. Em [16] este levantamento foi realizado utilizando as bases do IEEE Xplore, Scencedirect e Google Scholar, entre os anos de 2018 e 2020, tendo sido encontrados 75 artigos, sendo 40 fazendo uso de **DL** e 35 utilizando outras técnicas de **ML**.

Especificamente utilizando as bases de dados da **AIBL**, **ADNI**, ou ambas, os estudos [5], [6], [9], [10], [13] utilizaram técnicas de **ML** e os estudos [7], [8], [11], [12], [17], utilizaram técnicas de **DL**. Os resultados obtidos nesses estudos foram comparados com os resultados obtidos neste trabalho e serão explicitados na sessão de resultados.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados primários utilizados neste estudo foram obtidos por intermédio do credenciamento junto ao *Laboratory of Neuro Imaging (LONI)* [18], pertencente a *University of Southern California (USC)*. Os dados são disponibilizados pelo portal *Image and Data Archive (IDA)*, que compartilha dados entre milhares de pesquisadores em todo o mundo. A **IDA** contém dados de 75.848 indivíduos e 162 estudos. Pesquisadores credenciados são autorizados para livre uso dos dados em suas pesquisas. Os estudos **AIBL** e **ADNI** foram selecionados para nosso trabalho.

Estudo AIBL: iniciado em 2006 pelo *Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing*, busca compreender quais biomarcadores, atributos cognitivos, fatores de saúde e estilo de vida podem determinar o aparecimento da **AD** [14]. Os dados utilizados neste trabalho foram adquiridos na versão publicada em 01 de junho de 2018. Entre os anos de 2006 e 2014, 862 pacientes foram avaliados pelo **AIBL**. Neste período, vários pacientes foram avaliados em até 6 vezes, resultando numa base de dados de 1639 instâncias.

Estudo ADNI-TADPOLE: foi publicado pela *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* como um conjunto de dados de competição [19]. O conjunto de dados é composto por dados multimodais de cerca de 1737 pacientes, adquiridos em diferentes períodos de tempo. Os dados multi-modais incluem ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons, biomarcadores de fluido cerebrospinal e testes cognitivos [15].

De posse dos dados primários, e com o objetivo de avaliar o método de seleção de atributos proposto neste trabalho, utilizando os classificadores **KNN** e **SVM**, aplicamos a seguinte metodologia:

1. importação dos atributos a serem utilizadas a partir das bases de dados **AIBL** e **ADNI**;
2. pré-processamento dos dados e construção dos dois conjuntos de dados iniciais;
3. aplicação do método proposto de seleção de atributos e construção dos novos conjuntos de dados com atributos reduzidos;
4. aplicação dos conjuntos de dados inicial e reduzido aos classificadores, com realização de ajustes de hiperparâmetros, treino e teste pelo método da validação cruzada aninhada;
5. finalmente, a avaliação do desempenho de cada conjunto de dados e modelo de classificação, utilizando as métricas de acurácia balanceada, precisão, sensibilidade, especificidade, escore f1 e *multi-class area under the curve*.

A. Bases da dados

Dos dados do estudo **AIBL**, originalmente distribuídos em 18 arquivos, foram escolhidos 18 atributos, atribuídos em 3 classes: **AD**, **MCI** e **CN**, para cada avaliação do paciente, contendo as seguintes informações: avaliações de neuropsicologia, análises de sangue e dados genéticos. Chamamos essa base de dados de **AIBL-18**, cuja composição está detalhada na Tabela 1.

Dos dados do estudo **ADNI-TADPOLE**, foram escolhidos 21 atributos, também atribuídos em 3 classes: **AD**, **MCI** e

Tabela 1: Base de Dados **AIBL-18**: composição.

Quantidade	Atributos
18	CDGLOBAL AXT117 BAT126 HMT3 HMT7 HMT13 HMT40 HMT100 HMT102 RCT6 RCT11 RCT20 RCT392 MMSCORE LIMMTOTAL LDELTOTAL APGEN1 APGEN2

CN, para cada avaliação do paciente. Chamamos essa base de dados de **ADNI-21**, cuja composição está detalhada na Tabela 2.

Tabela 2: Base de Dados **ADNI-21**: composição.

Quantidade	Atributos
21	Ventricles Hippocampus WholeBrain Entorhinal Fusiform MidTemp ICV CDRSB MMSE RAVLT_learning RAVLT_immediate RAVLT_forgetting RAVLT_perc_forgetting_bl ADAS11 ADAS13 FAQ FDG AV45 APOE4 AGE PTEDUCAT

Maior detalhamento sobre os atributos em cada uma das bases de dados montadas podem ser verificadas nos artigos de referência [14], [19].

B. Pré-processamento

O conjunto de dados **AIBL-18** resultou inicialmente com a quantidade de 1639 instâncias. Porém, tendo em vista que:

- houve a ausência de dados em algumas instâncias, o que pode ter sido ocasionado por esquecimento de anotar o resultado de algum exame ou mesmo não ter havido a realização daquele exame;
- em alguns casos, houve até 6 instâncias por paciente, resultante das avaliações feitas pelo mesmo paciente em 6 diferentes datas. Naturalmente, nestes casos o diagnóstico pode até ter mudado de **CN** para **MCI**, **MCI** para **AD** ou até **AD** para **MCI**. Pacientes com muitas avaliações tendem a produzir instâncias com maior dependência estatística.

Para tratar estes casos foram realizadas, na sequência, as seguintes estratégias:

1. optou-se por não imputar os dados, tendo em vista que a quantidade de instâncias é satisfatória para realizar a tarefa de classificação, mas excluir por inteiro todos as instâncias que possuem pelo menos 1 dado ausente.

2. selecionou-se apenas uma instância por paciente, escolhendo o registro mais recente daqueles disponíveis. Isto garantiu um conjunto de dados com menos colinearidade.

Desta forma, chegou-se a um conjunto de dados de 785 instâncias, 18 atributos e 3 classes, para o **AIBL-18**, o que representa 95,03% do total de pacientes, resultando num significativo aproveitamento dos dados originais, sem que tenha sido feito imputação de dados e nem a utilização de dados de mais de uma atendimento de qualquer paciente.

A mesma estratégia de pré-processamento foi aplicada para os dados **ADNI-21**, resultando em uma base de dados com 21 atributos, 3 classes e 1033 instâncias, o que representa 59,47% do total de pacientes do estudo.

C. Método de seleção de atributos proposto

A seleção de atributos é uma técnica empregada quando se pretende melhorar o desempenho dos modelos de classificação, reduzir a dimensionalidade dados, reduzir o tempo de treinamento, realçar os atributos mais significativos no conjunto de dado, sendo possível aplicar diversas técnicas para se atingir esses objetivos.

Este trabalho propõe um método de avaliação de atributos derivado da avaliação do histograma das classes em cada atributo. Na Figura 1 nota-se que as classes do atributo LIMMTOTAL estão melhor separadas que no atributo AXT117 da base AIBL. A hipótese então é que o atributo AXT117 possa ser excluído da base de dados por contribuir menos na distinção entre as classes, relativamente ao atributo LIMMTOTAL.

O método proposto de seleção de atributos é baseado no cálculo do primeiro momento estatístico com relação a origem dos dados da base e das classes em cada atributo, e nesse sentido, é uma abordagem simplificada.

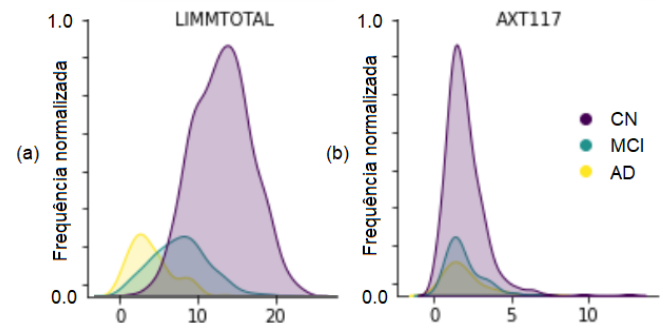


Figura 1: Histograma por classes dos atributos LIMMTOTAL(a) e AXT117(b), da base AIBL.

Assim, foi construído um método de seleção de atributo-

tos descrito pelo pseudo-código expresso no Algoritmo-1 e também descrito pelos seguintes passos:

1. escalonamento de todas os atributos pela média global da base;
2. cálculo das médias das classes em cada recurso e acúmulo da distância euclidiana entre as médias;
3. varredura logarítmica de 100 limiares no intervalo entre as distâncias máxima e mínima;
4. seleção dos atributos que superam o limiar, varridos em ordem decrescente;
5. avaliação do modelo para a base selecionada em cada limiar;
6. escolha da base que resultou na melhor acurácia.

Algoritmo 1: SELEÇÃO DE ATRIBUTOS

Entrada: Conjunto completo de X atributos ($base_X$)

Saída: Conjunto reduzido de Y atributos ($base_Y$)

```

1 início
2   para cada  $i \in [1, \dots, X]$  faça
3      $rec[i] \leftarrow recurso[i] * média(base\_X) / média(recurso[i])$ 
4   fim
5   para cada  $i \in [1, \dots, X]$  faça
6     para cada  $j \in [1, 2, 3]$  faça
7        $mc_{j,i} \leftarrow média(classe_j(rec[i]))$ 
8     fim
9      $dist[i] \leftarrow \sqrt{\sum_{\substack{1 \leq p \leq 3 \\ 1 \leq q \leq 3}} (mc_{p,i} - mc_{q,i})^2}, p \neq q$ 
10  fim
11  para cada  $i \in [0, \dots, 99]$  faça
12     $limiar \leftarrow \frac{\max(dist) + \log((i+1)/100) * i * (\max(dist) - \min(dist))}{100}$ 
13     $base\_r[i] \leftarrow seleção(base\_X[dist[1, \dots, X] \geq limiar])$ 
14     $acurária[i] \leftarrow 10Fold(MODELO[base\_r[i]])$ 
15  fim
16   $base\_Y \leftarrow base\_r[\max(acurária[0, \dots, 99])]$ 
17 fim
18 retorna  $base\_Y$ 

```

D. Classificadores

Neste trabalho, fizemos a opção de utilizar os seguintes algoritmos supervisionados de aprendizado de máquina: **KNN** e **SVM**. Ambos são amplamente utilizados em diversos trabalhos e também na área de previsão de diagnóstico de Alzheimer. Essa escolha facilitou a comparação dos resultados ob-

tidos com os resultados de outros estudos [6], [12].

E. Métricas

A avaliação das bases de dados nos modelos tiveram o desempenho medidos em termos da média macro das métricas: acurácia balanceada (**BCA**), precisão (**Prec**), sensibilidade (**Sens**), especificidade (**Espec**), escore f1 (**f1**) e *multi-class area under the curve* (**MAUC**). A **BCA** é calculada como a média aritmética entre a taxa de verdadeiro positivo (Sens) e a taxa de verdadeiro negativo (Espec) e se mostra adequada para estas bases de dados que possuem desbalanceamento no número de instâncias para cada classe.

F. Validação cruzada

Dado que as bases de dados não são de elevada dimensionalidade, fica viável a utilização da validação cruzada aninhada como uma abordagem eficaz de se avaliar o desempenho dos modelos sobre as bases de dados geradas. A validação cruzada aninhada é uma técnica para otimização de hiper-parâmetros e treino de modelos que tenta superar o problema de ajuste excessivo do conjunto de dados de treinamento.

Assim, o procedimento foi ajustado para realizar 10-Fold no laço externo e 3-Fold no laço interno. O laço interno foi utilizado para ajuste de hiper-parâmetros do modelo e o laço externo foi utilizado para treinar o modelo e realizar a estimativa das métricas de desempenho.

Tabela 3: Base de Dados **AIBL** reduzida: atributos selecionados.

Modelo	Base	Atributos
KNN	AIBL-6	CDGLOBAL BAT126 MMSCORE LIMMTOTAL LDELTOTAL APGEN1
SVM	AIBL-4	CDGLOBAL MMSCORE LIMMTOTAL LDELTOTAL

Tabela 4: Base de Dados **ADNI** reduzida: atributos selecionados.

Modelo	Base	Atributos
KNN	ADNI-3	CDRSB ADAS11 FAQ
SVM	ADNI-11	Ventricles Entorhinal CDRSB MMSE RAVLT_learning RAVLT_immediate RAVLT_perc_forgetting_bl ADAS11 ADAS13 FAQ APOE4

III. RESULTADOS

Os procedimentos práticos foram realizados em linguagem python versão 3.7.3, com as bibliotecas numpy versão 1.19.5, scikit-learn versão 0.24.1 e utilizado um processador Intel(R) Core(TM) i7-7500U CPU @ 2.70GHz 2.90 GHz, com 16 GB de RAM.

A. Bases de dados reduzidas

Como resultado da aplicação do método de seleção de atributos proposto sobre as bases **AIBL-18** e **ADNI-21**, avaliadas com os modelos **KNN** e **SVM**, foram obtidas as seguintes bases **AIBL-6**, **AIBL-4**, **ADNI-3** e **ADNI-11**. As bases reduzidas estão detalhadas na Tabela 3 e Tabela 4.

B. Avaliação do desempenho

A Tabela 5 e a Tabela 6 resumem os resultados de desempenho obtidos para avaliação de cada conjunto de dados, para cada modelo de classificação. Para a métrica **BCA**, foi avaliado o intervalo de confiança para o nível de confiança de 95%. Também foi avaliado a significância estatísticas dos resultados do **BCA** entre conjuntos de dados completos e reduzidos.

Os tempos de treinamento sobre as bases **AIBL-6**, **AIBL-4**, **ADNI-3** e **ADNI-11** ficaram reduzidos em 18%, 90%, 55% e 7%, respectivamente, comparados com as bases originais.

IV. DISCUSSÃO

O modelo **KNN** avaliado sobre as bases **AIBL-18** e **AIBL-6** resultou numa melhoria de desempenho da ordem de 22% sobre a métrica **BCA**. Este resultado é estatisticamente significativo, correspondente a um valor de $p < 0,05$. Do mesmo

modo, o modelo **KNN** avaliado sobre as bases **ADNI-21** e **ADNI-3** resultou numa melhoria de desempenho da ordem de 10% sobre a métrica **BCA**, com significância estatística ($p < 0,05$). Portanto, pode-se afirmar que os conjuntos de dados **AIBL-6** e **ADNI-3**, submetidos ao modelo **KNN**, resultaram em melhor desempenho na estimativa do diagnóstico de Alzheimer, permitiu a redução de dimensionalidade, realçou os atributos mais importantes e reduziu o tempo de treinamento, objetivos desejáveis para o método de seleção de atributos.

O modelo **SVM** não apresentou melhoria estatisticamente significativa de desempenho, com relação à métrica **BCA**, comparando os resultados obtidos sobre as bases de dados **AIBL-18** e **AIBL-4** e nem relativo as bases **ADNI-21** e **ADNI-11**. Porém, os objetivos de redução de dimensionalidade, realce dos atributos mais importantes e redução do tempo de treinamento foram atingidos.

Os resultados obtidos neste trabalho foram comparados com pesquisas anteriores para os dois estudos sobre Alzheimer: **AIBL** e **ADNI**, detalhados nas Tabela 7 e Tabela 8, respectivamente.

Nessa comparação entre estudos, foram utilizadas as métricas **BCA**, **MAUC**, as técnicas de aprendizado de máquina utilizadas e os modelos de aprendizado de máquina avaliados em cada estudo.

Tabela 7: Comparação com trabalhos anteriores (base AIBL).

Referência	ML/DL	Modelo	BCA(%)	MAUC
Este trabalho	ML	KNN	90,44	0,950
		SVM	92,52	0,959
[6] - 2021	ML	KNN	82,5	ND
		SVM	92,5	ND

ND - não disponível

Tabela 5: AIBL - Resultados.

Modelo	Base	BCA±IC(%)	ACC(%)	Prec(%)	Sens(%)	Espec(%)	f1(%)	MAUC
KNN	AIBL-18	74,15 ±2,08	82,28	73,85	63,61	84,69	66,50	0,912
	AIBL-6	90,44 ±3,89 ($p < 0,05$)	91,32	87,37	86,08	94,81	85,81	0,950
SVM	AIBL-18	91,96 ±2,25	91,72	86,97	88,32	95,61	87,09	0,967
	AIBL-4	92,52 ±2,50	92,22	88,25	89,06	95,98	87,74	0,959

Tabela 6: ADNI - Resultados.

Modelo	Base	BCA±IC(%)	ACC(%)	Prec(%)	Sens(%)	Espec(%)	f1(%)	MAUC
KNN	ADNI-21	81,66 ±3,39	76,29	79,34	76,89	87,23	77,41	0,878
	ADNI-3	90,06 ±2,26 ($p < 0,05$)	89,45	90,32	86,52	93,60	87,97	0,960
SVM	ADNI-21	92,60 ±2,06	91,97	92,52	90,09	95,11	91,07	0,969
	ADNI-11	92,61 ±2,29	91,77	92,34	90,20	95,02	90,90	0,969

Tabela 8: Comparação com trabalhos anteriores (base ADNI).

Referência	ML/DL	Modelo	BCA(%)	MAUC
Este trabalho	ML	KNN	90,06	0,960
		SVM	92,61	0,969
[5] - 2021	ML	RF	87	ND
[6] - 2021	ML	KNN	90	0,96
		SVM	88	0,95
[7] - 2020	DL	RNN	88,7	0,944
[17] - 2020	DL	RNN	87,93	0.9439
[8] - 2019	DL	RNN	ND	0,866
[9] - 2019	ML	RF	86	ND
[10] - 2019	ML	RF	73	0,82
[11] - 2019	ML	LDA	ND	0,75
[12] - 2018	ML	SVM	79	0,86

ND - não disponível. LDA-linear discriminant analysis.

RNN-recurrent neural network. RF-random forest

V. CONCLUSÃO

O algoritmo de seleção de atributos aqui proposto apresentou resultados promissores, utilizando uma abordagem simplificada, porém tendo produzido resultados superiores quando comparados com os resultados de outros estudos da literatura.

A estratégia apresentada neste trabalho contribuiu para auxiliar na direção de melhorar desempenho na estimativa do diagnóstico de Alzheimer, reduzir a dimensionalidade das bases de dados, realçar os atributos mais importantes e reduziu o tempo de treinamento dos modelos de aprendizado.

Pelos resultados obtidos, a direção tomada por este estudo se mostrou promissora. Estudos futuros podem propor uma comparação com outros métodos de seleção de atributos e verificar o desempenho relativo. Também é possível utilizar novas bases de dados e ampliar o potencial de uso desta técnica.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse.

AGRADECIMENTOS

Os autores deste trabalho agradecem a *Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL)* e a *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)* pela disponibilização dos dados primários e a *University of*

Southern California pela autorização de uso da plataforma *Image Data Archive (IDA)*.

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

- Weller J, Budson A. Current understanding of alzheimer's disease diagnosis and treatment *F1000Research*. 2018;Vol. 7.
- Yang HD, Kim DH, Lee SB, Young LD. History of Alzheimer's Disease *Dementia and neurocognitive disorders*. 2016;Vol. 15(4):115–121.
- Schachter AS, Davis KL. Alzheimer's disease *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2000;Vol. 2(2):91-100.
2021. Alzheimer's disease facts and figures *Alzheimer's dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2021;Vol. 17(3):327-406.
- Muhammed Niyas KP, Thiyagarajan P. Alzheimer's classification using dynamic ensemble of classifiers selection algorithms: A performance analysis *Biomedical Signal Processing and Control*. 2021;Vol. 68.
- Muhammed Niyas KP, Thiyagarajan P. Feature selection using efficient fusion of Fisher Score and greedy searching for Alzheimer's classification *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*. 2021.
- Minh Nguyen et al. Predicting Alzheimer's disease progression using deep recurrent neural networks *NeuroImage*. 2020;Vol. 222.
- Albright J. Forecasting the progression of Alzheimer's disease using neural networks and a novel preprocessing algorithm *Alzheimer's Dementia*. 2019;Vol. 5:483-491.
- Samuel Iddi et al. Predicting the course of Alzheimer's progression *Brain Informatics*. 2019;Vol. 6(1).
- PJ Moore et al. Random forest prediction of Alzheimer's disease using pairwise selection from time series data *Plos One*. 2019;Vol. 14(2).
- MM Ghazi et al. Training recurrent neural networks robust to incomplete data: application to Alzheimer's disease progression modeling *Medical Image Analysis*. 2019;Vol.53:39–46.
- Minh Nguyen et al. Modeling Alzheimer's disease progression using deep recurrent neural networks *International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging (PRNI)*. 2018:1-4.
- D Zhang, Y Wanga, ADNI. Multi-modal multitask learning for joint prediction of multiple regression and classification variables in alzheimer's disease *NeuroImage*. 2011;Vol. 59(2):895–907.
- KA Ellis et al. The australian imaging, biomarkers and lifestyle (aibl) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of alzheimer's disease *International Psychogeriatrics*. 2009;Vol. 21(4):672–687.
- RV Marinescu et al. TADPOLE Challenge: Prediction of Longitudinal Evolution in Alzheimer's Disease *F1000Research*. 2018.
- P Khan et al. Machine learning and deep learning approaches for brain disease diagnosis: Principles and recent advances *IEEE Access*. 2021;Vol. 9:37622–37655.
- X Liu, J Li, P Cao. Modeling Disease Progression with Deep Neural Networks *The Fourth International Symposium on Image Computing and Digital Medicine (ISICDM 2020)*. 2020:32-34.
- University of Southern California. Laboratory of Neuro Imaging URL: <https://loni.usc.edu>. Accessed: 2022-02-02.
- Grand Challenge. Alzheimer's Disease Prediction Of Longitudinal Evolution (TADPOLE) Challenge! <https://tadpole.grand-challenge.org/>. Accessed: 2022-02-02.