

Explorant les Relacions entre la Morfologia Cerebral i la Salut Mental en Pacients d'Alzheimer

Introducció

“La malaltia d'Alzheimer és la primera causa de demència neurodegenerativa al món i suposa un problema sanitari de primer ordre.”

Dr. Juan Fortea, Coordinador del Grup d'Estudi de Conducta i Demències de la (SEN)¹

Actualment, més de 55 milions de persones tenen demència a tot el món. La demència és el resultat de diverses malalties i lesions que afecten el cervell. La malaltia d'Alzheimer és la forma més comuna de demència i pot representar entre un 60% i un 70% dels casos.²

A Espanya, entre un 3 i un 4% de la població entre 75 i 79 anys està diagnosticada d'Alzheimer, unes xifres que augmenten fins al 34% en més grans de 85 anys. A més, la Societat Espanyola de Neurologia (SEN) estima que al voltant del 15% de la població més gran de 65 anys pateix deteriorament cognitiu lleu i que, en el 50% dels casos, seria degut a la malaltia d'Alzheimer.¹

Segons dades de la SEN, cada any es diagnostiquen a Espanya uns 40.000 casos nous d'Alzheimer. No obstant això, s'estima que el 80% dels casos d'Alzheimer que encara són lleus estan sense diagnosticar i que entre el 30 i el 40% dels casos totals també ho estarien.¹

Degut a que la malaltia d'Alzheimer i les demències relacionades són una sèrie de trastorns cerebrals complexos, l'objectiu principal d'aquest projecte és identificar les associacions entre els volums cerebrals i els símptomes de la malaltia d'Alzheimer per poder crear un model que ajudi a predir quina simptomatologia pot desenvolupar el pacient a mesura que la malaltia empitjora.

Anàlisi de les dades

Les dades les he obtingut de la pàgina web Kaggle (<https://www.kaggle.com/datasets/brianjing/nacc-alzheimers-dataset?resource=download>).

Aquest dataset conté 2700 files, cadascuna representa un pacient amb un identificador únic, i 57 columnes que representen detalls sobre cada pacient, com ara el seu identificador, edat, símptomes i diagnòstic d'Alzheimer, que es representa com una variable ternària:

- 0: Sense deteriorament cognitiu / Alzheimer
- 1: Deteriorament Cognitiu lleu / Alzheimer
- 2: Deteriorament Cognitiu Sever / Alzheimer

1. <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>
2. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

A les dades se li ha fet la minerització; he comprovat que cap variable té cap dada nul·la i què tots els números de les variables són coherents. També he convertit totes les dades a numèriques.

Les dades que tinc són:

- **Dades demogràfiques:** id, edat (age, 21-100 anys), educ (0-25; el número representa el nombre d'anys d'educació formal completats per l'individu: 0 (sense educació formal), 12 (educació secundària completa), >12 (educació universitària o postgraduada)), gènere (female, 1 si ho és, 0 si no ho és).

- **Dades Antropomètriques i de Salut:** altura (height, 51-78,8 cm), pes (weight, 80-320 Kg), pressió arterial sistòlica (bpsys, 78-209 mmHg), pressió arterial diastòlica (bpdias, 32-118 mmHg), ritme cardíac (hrate, 39-116 ppm).

- **Diagnòstics/Classificacions:** diagnòstic (diagnosis, 0, 1, 2), classificació global de la demència clínica (cdrglob, 0-3), diagnòstic clínic de la demència de l'AD (naccgds, 0-14).

- **Índexs de severitat** (0-3): pèrdua de memòria (delsev), al·lucinacions (hallsev), agitació (agitsev), depressió (depdsev), ansietat (anxsev), elevació de l'estat d'ànim (elatsev), psicopatia (apasev), disfonia (disnsev), irritabilitat (irrsev), motilitat (motsev), problemes de son (nitesev), apetit (appsev).

- **Dades de les activitats quotidianes** (0-8): gestió de factures (bills), gestió de taxes (taxes), compra d'aliments i altres productes (shopping), jocs (games), ús de l'estufa (stove), cuinar (mealprep), assistència a esdeveniments socials (events), capacitat de prestar atenció (payattn), recordatori dates (remdates), viatges (travel).

- **Proves de diagnòstic:** puntuació en l'Estat Mini-Mental de la NACC (naccmmse, 0-30), unitats de memòria (memunits, 0-25), prova de dígit cap enrere (digif, 0-12), records d'animals (animals, 0-40), prova A de l'escalat de números i lletres (traila, 10-150), prova B de l'escalat de números i lletres (trailb, 23-300).

- **Dades neuroanatòmiques (volums):** líquid cefalorraquidi (naccicv, 956-1.813.737 ml; csfvol, 186-624 ml), còrtex frontal (frcort, 94,6-279 mm³), còrtex parietal esquerre (lparcort, 3,51-67,5 mm³) i dret (rparcort, 12,7-71,8 mm³), còrtex temporal esquerre (ltempcor, 0-88,4 mm³) i dret (rtempcor, 0-87,5 mm³), còrtex cingular anterior esquerre (lcac, 1,41-6,94 mm³) i dret (rcac, 0,55-4,33 mm³), hipocamp esquerre (lhippo, 0,58-4,86 mm³) i dret (rhippo, 0,38-4,72 mm³), enuc (l'escorça entorrinal) esquerre (lent, 0,77-6,7 mm³) i dret (rent, 1,35-6,62 mm³), parahipocamp esquerre (lparhip, 0,77-6,27 mm³) i dret (rparhip, 1,26-6,31 mm³), còrtex post-central esquerre (lposcin, 2,03-7,2 mm³) i dret (rposcin, 2,02-6,89 mm³).

El resum estadístic d'aquestes dades és:

	summary	diagnosis	age	educ	female	height	weight	bpsys	bpdias	hrate	...
0	count	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	...
1	mean	0.64	70.05	15.29	0.57	65.72	167.27	132.45	74.24	67.13	...
2	stddev	0.80	11.55	3.39	0.49	3.85	35.77	18.59	9.77	10.78	...
3	min	0.00	21.00	0.00	0.00	51.00	80.00	78.00	32.00	39.00	...
4	max	2.00	100.00	25.00	1.00	78.80	320.00	209.00	118.00	116.00	...

	summary	ltempcor	rtempcor	lcac	rcac	lent	rent	lparhip	rparhip	lposcin	rposcin
0	count	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00	2,700.00
1	mean	59.47	56.93	3.33	1.99	4.00	3.81	3.86	3.99	4.09	3.86
2	stddev	7.81	7.51	0.80	0.56	0.69	0.71	0.53	0.55	0.70	0.67
3	min	0.00	0.00	1.41	0.55	0.77	1.35	0.77	1.26	2.03	2.02
4	max	88.43	87.51	6.94	4.33	6.70	6.62	6.27	6.31	7.20	6.89

Per la natura de les dades, estudiaré la seva relació amb la columna diagnòstic amb diferents estadístiques.

Relació entre classificacions

Per començar vull veure la relació d'aquesta classificació amb la Classificació global de la Demència Clínica (cdrglob) i el Diagnòstic clínic de la Demència de l'AD (naccgds), ho faré mitjançant el **coeficient de correlació de Pearson**.

Correlació entre diagnòstic i cdrglob: 0.755

Correlació entre diagnòstic i naccgds: 0.235

Correlació entre cdrglob i naccgds: 0.217

La correlació de Pearson mostra el grau de relació lineal entre dues variables, entre diagnosis i cdrglob és 0,755 tenim una forta correlació positiva i per tant diagnostiquen l'Alzheimer d'una manera similar, mentre que la correlació de diagnosis amb naccgds és 0,235 i per tant, és una correlació moderada. Igual que entre cdrglob i naccgds (0,217).

Això a que es degut a les diferències significatives en la seva estructura i aplicació que existeixen entre aquestes classificacions.

CDR Global (Classificació global de la Demència Clínica): és una eina dissenyada per avaluar el nivell de deteriorament cognitiu i funcional d'una persona que pot estar afectada per la demència. Es fa servir principalment per determinar el grau de severitat de la demència i ajudar en el diagnòstic. Utilitza una escala de puntuació que va des de 0 fins a 3. On 0 indica cap deteriorament, 0,5 indica deteriorament dubtós, 1 indica deteriorament lleu, 2 indica deteriorament moderat i 3 indica deteriorament greu. Es basa en una sèrie d'entrevistes i observacions realitzades pel metge o l'avaluador clínic, així com en la informació proporcionada per la persona afectada i els seus cuidadors. Avalua diferents àrees com memòria, orientació, resolució de problemes, activitats de la vida diària, entre altres.

NACC GDS (Diagnòstic clínic de la Demència de l'AD): és una eina dissenyada específicament per avaluar i classificar la presència de demència de l'Alzheimer. Es centra en avaluar els símptomes cognitius i funcionals que s'associen específicament amb aquesta malaltia. L'escala de puntuació és igual que CDR Global. Es basa en una avaluació clínica que pot incloure proves de memòria, avaluació funcional, informació de cuidadors i altres factors relacionats amb la demència de l'Alzheimer.

Relació entre diagnòstic i dades demogràfiques

Miro si diferències entre diagnòstic i les dades demogràfiques d'edat, educació i gènere.

Correlació entre diagnòstic i edat: 0,214

Correlació entre diagnòstic i educació: -0,121

Correlació entre diagnòstic i gènere: -0,172

Es pot veure que hi ha una **correlació positiva feble** entre diagnòstic i edat (**0,214**), per tant, a mesura que l'edat augmenta, el diagnòstic tendeix a ser pitjor, però la relació no és molt forta. Mentre que hi ha una **correlació negativa feble** entre diagnòstic i educació (**-0,121**) que indica que a mesura que el nivell educatiu augmenta, el diagnòstic tendeix a ser lleugerament més negatiu; i mateixa correlació amb el gènere (**-0,172**), que significa que les dones tendeixen a tenir diagnòstics lleugerament més negatius que els homes.

En vista d'aquests resultats i altres proves de correlació (no mostrades) fetes amb les altres classificacions que donen resultats similars, decideixo que l'objectiu secundari de l'exploració de subgrups segons característiques com l'edat o el nivell d'educació i investiga les seves relacions no ho farà perquè ja es veu que les correlacions amb el diagnòstic són febles i per tant, les conclusions no serien vàlides.

Relació entre diagnòstic i la resta de les dades

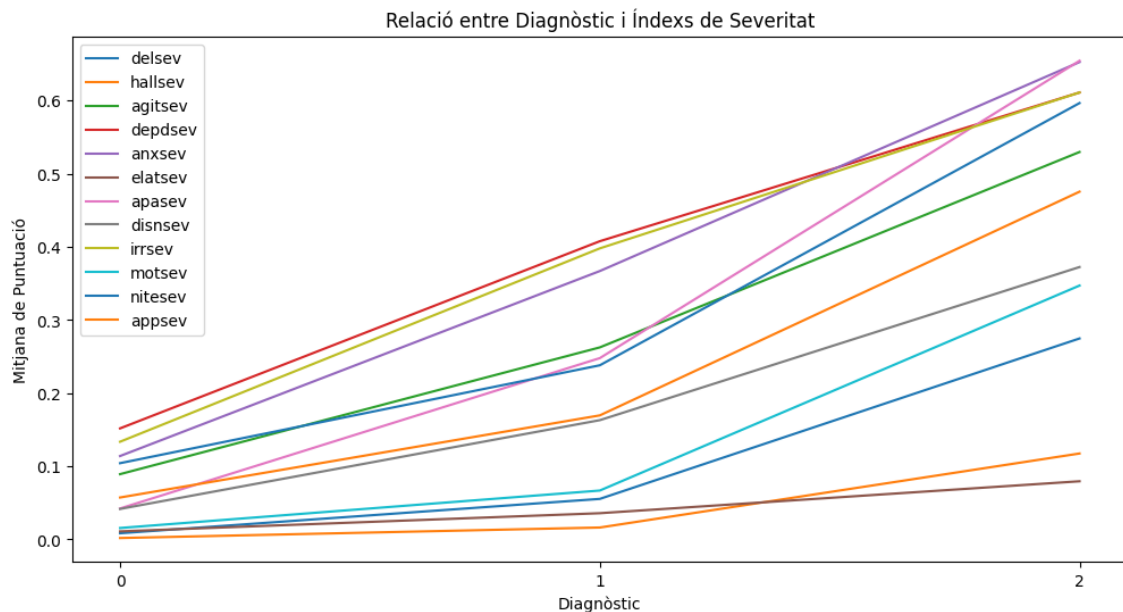
Vull veure la relació entre el diagnòstic i la resta de les dades, ho faré per grups segons la natura de la columna:

- Índex de severitats
- Activitats quotidianes
- Dades neuroanatòmiques (que ho subdividiré degut a la diversitat de valors)

Per això, ho visualitzaré amb diferents gràfics (segons sigui millor la seva comprensió) i realitzaré un anàlisi estadístic de la variància (ANOVA) per determinar si les diferències entre les mitjanes dels índexs són estadísticament significatives, per tindre més informació per saber quines variables faré servir per l'anàlisi final.

Relació entre diagnòstic i els índexs de severitat

Vull saber com varien els índexs de severitat segons el diagnòstic:



Analitzant el gràfic puc veure com els índexs actuen de diferent manera segons el diagnòstic:

- Les al·lucinacions (hallsev) i l'elevació de l'estat d'ànim (elatsev) no varien molt durant l'evolució de la malaltia.
- La depressió (depdsev) i la irritabilitat (irrsev) mostren un augment recte entre els diagnòstics 0 i 1 però, aquest augment es veu disminuït cap el diagnòstic 2, lògic si pensem que de cada vegada els pacients tenen menys constància del seu estat.
- L'agitació (agitsev), ansietat (anxsev) i disfonia (disnsev) augmenten casi en línia recta a mesura que la malaltia avança.
- La pèrdua de memòria (delsev), la psicopatia (apasev), la motilitat (motsev), els problemes de son (nitesev) i l'apetit (appsev) van augmentant a mesura que avança la malaltia però el pacients empitjoren de manera accelerada quan van cap el diagnòstic 2 i per tant, haurien de ser els índexs a tenir en compte quan el malalt passa al següent estat de la malaltia.

I el Valor de P de l'ANOVA per cada índex és:

Apasev: $1,143 \times 10^{-109}$

Anxsev: $3,115 \times 10^{-67}$

Motsev: $2,168 \times 10^{-61}$

Appsev: $3,435 \times 10^{-59}$

Nitesev: $1,718 \times 10^{-55}$

Irrsev: $1,773 \times 10^{-55}$

Agitsev: $1,393 \times 10^{-53}$

Depdsev: $7,010 \times 10^{-52}$

Delsev: $4,096 \times 10^{-46}$

Disnsev: $3,188 \times 10^{-45}$

Hallsev: $7,749 \times 10^{-25}$

Elatsev: $1,359 \times 10^{-08}$

Per tant, tots els índexs de severitat mostren diferències significatives entre almenys dos dels grups de diagnòstic.

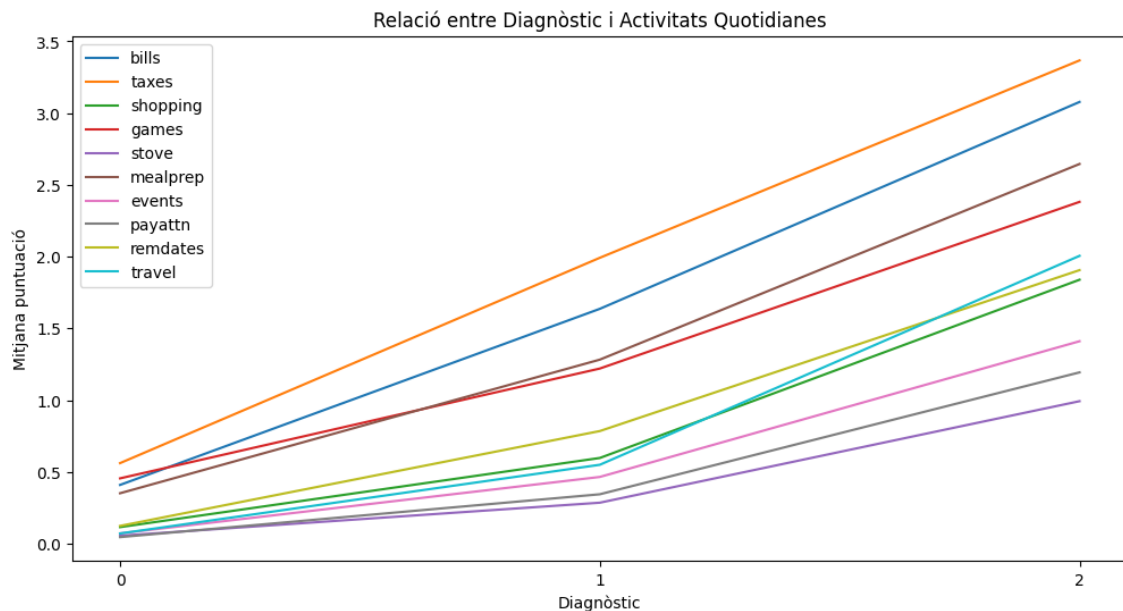
En aquest cas, considero realitzar una prova *post hoc* com la **prova de Tukey** per identificar quins grups tenen diferències significatives entre ells.

Multiple Comparison of Means - Tukey HSD, FWER=0.05						
group1	group2	meandiff	p-adj	lower	upper	reject
Diagnòstic 0	Diagnòstic 1	0.1381	0.0	0.1216	0.1546	True
Diagnòstic 0	Diagnòstic 2	0.3793	0.0	0.3622	0.3964	True
Diagnòstic 1	Diagnòstic 2	0.2412	0.0	0.221	0.2615	True

El resultat mostra que hi ha diferències significatives entre tots els grups comparats (Diagnòstic 0 vs. Diagnòstic 1, Diagnòstic 0 vs. Diagnòstic 2, i Diagnòstic 1 vs. Diagnòstic 2) en les mitjanes de les dades. Això ens diu que els diagnòstics tenen un impacte significativament diferent en els índexs de severitat.

Relació entre diagnòstic i activitats quotidianes

Vull saber com varien les activitats quotidianes segons el diagnòstic:



La major part de les activitats quotidianes mostren un patró similar, quasi una recta, respecte al diagnòstic:

- Viatges (travel) mostra més diferència, ja que té una pujada molt més forta quan es passa de diagnòstic 1 a 2.

- Cuinar (mealprep), compra d'aliments i altres productes (shopping) i ús de l'estufa (stove) també hi ha un canvi, però no és tan gran entre diagnòstic 1 a 2.
- Jocs (games), assistència a esdeveniments socials (events), capacitat de prestar atenció (payattn) i recordatori dates (remdates) mostren una casi recta amb una petita diferència de inclinació.
- Gestió de factures (bills) i de taxes (taxes) mostren una línia perfectament recta amb els 3 diagnòstics.

I el Valor de P de l'ANOVA per cada activitat és:

Travel: 0,0	Bills: $3,500 \times 10^{-134}$
Remdates: $1,259 \times 10^{-311}$	Taxes: $3,355 \times 10^{-127}$
Payattn: $2,847 \times 10^{-201}$	Mealprep: $2,141 \times 10^{-96}$
Events: $4,751 \times 10^{-160}$	Stove: $2,784 \times 10^{-72}$
Shopping: $1,605 \times 10^{-141}$	Games: $5,290 \times 10^{-65}$

Per tant, totes les activitats mostren diferències significatives entre almenys dos dels grups de diagnòstic.

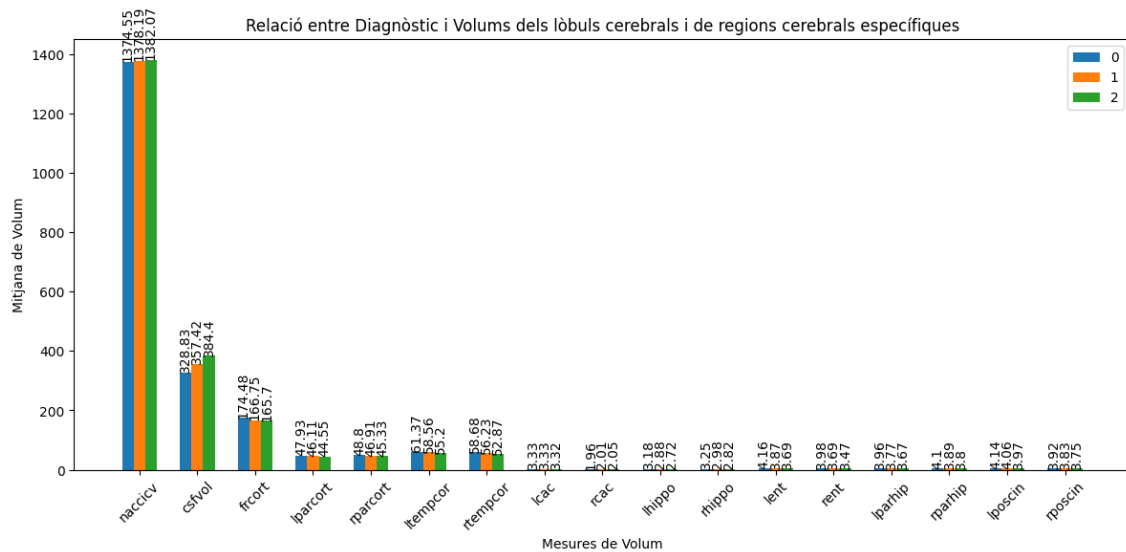
Considero realitzar una prova *post hoc* com la **prova de Tukey** per identificar quins grups tenen diferències significatives entre ells.

Multiple Comparison of Means - Tukey HSD, FWER=0.05						
group1	group2	meandiff	p-adj	lower	upper	reject
Diagnòstic 0	Diagnòstic 1	0.6897	0.0	0.6319	0.7474	True
Diagnòstic 0	Diagnòstic 2	1.8559	0.0	1.796	1.9158	True
Diagnòstic 1	Diagnòstic 2	1.1663	0.0	1.0954	1.2371	True

El resultat mostra que els diagnòstics tenen un impacte significativament diferent en les activitats quotidianes.

Relació entre diagnòstic i els volums cerebrals

Vull saber com varien els volums cerebrals segons el diagnòstic:



Divideixo els volums segons regió cerebral:

- Líquid cefalorraquidi (naccicv, csfvol) mostren poca diferències entre diagnòstics, csfvol mostra un lleu augment a mesura que el diagnòstic empitjora.
- Còrtex cerebral (frcort, lparcort, rparcort, ltempcor, rtempcor, lcac, rcac), excepte lcac i rcac que no mostren canvis, els altres volums nostre una disminució a mesura que el diagnòstic empitjora.
- Lòbuls i regions específiques (lhippo, rhippo, lent, rent, lparhip, rparhip, lposcin, rposcin) tots mostren baixades clares a mesura que el diagnòstic empitjora, aquestes baixades són menys importants pels volums del còrtex post-central esquerre i dret (lposcin i rposcin).

I el Valor de P de l'ANOVA per cada volum és:

Lhippo: $2,825 \times 10^{-99}$

Rhippo: $1,048 \times 10^{-86}$

Csfvol: $4,321 \times 10^{-78}$

Ltempcor: $2,748 \times 10^{-61}$

Rtempcor: $1,217 \times 10^{-57}$

Rent: $9,491 \times 10^{-54}$

Lent: $2,944 \times 10^{-49}$

Rparhip: $1,158 \times 10^{-35}$

Lparhip: $5,773 \times 10^{-32}$

Rparcort: $4,824 \times 10^{-27}$

Lparcort: $6,653 \times 10^{-27}$

Frcort: $1,943 \times 10^{-18}$

Rposcin: $1,467 \times 10^{-06}$

Lposcin: $4,726 \times 10^{-06}$

Rcac: 0,002

Naccicv: 0,513

Lcac: 0,989

Els volums de líquid cefalorraquidi (naccicv) i de còrtex cingular anterior esquerre (lcac) són els únics que no mostren diferències significatives, la resta mostra significança en diferents nivells.

Considero realitzar una prova *post hoc* com la **prova de Tukey** per identificar quins grups tenen diferències significatives entre ells.

Multiple Comparison of Means - Tukey HSD, FWER=0.05						
group1	group2	meandiff	p-adj	lower	upper	reject
Diagnòstic 0	Diagnòstic 1	0.8162	0.9746	-8.0474	9.6798	False
Diagnòstic 0	Diagnòstic 2	1.9273	0.8756	-7.2734	11.1281	False
Diagnòstic 1	Diagnòstic 2	1.1111	0.9689	-9.768	11.9902	False

El resultat mostra que els volums cerebrals no mostren diferències estadísticament significatives entre els grups diagnòstic (0, 1 i 2).

Objectiu principal

L'objectiu principal d'aquest projecte és identificar les associacions entre els volums cerebrals i els símptomes de la malaltia d'Alzheimer però, amb el resultat de la prova de Tukey, al no ve significança entre diagnòstics amb els volums cerebrals, ja ens indica que no podem fer servir tots els volums cerebrals, per això, buscaré les variables que mostrin una major significació fent un **anàlisi Chi-quadrat**.

Valors p de les variables significatives dels volums cerebrals:

Lhippo: $4,357 \times 10^{-05}$	Lent: 0,004	Lparhip: 0,003
Rhippo: $2,186 \times 10^{-06}$	Rent: 0,004	Rparhip: 0,036

Valors p de les variables significatives dels índexs de severitat:

Elatsev: $8,049 \times 10^{-08}$	Depdsev: 0,0	Irrsev: 0,0
Delsev: 0,0	Anxsev: 0,0	Motsev: 0,0
Hallsev: 0,0	Apasev: 0,0	Nitesev: 0,0
Agitsev: 0,0	Disnsev: 0,0	Appsev: 0,0

Aquests resultats indiquen per les variables de volum **lhippo** i **rhippo** (hipocamp esquerre i dret) tenen valors p molt petits, el que indica que estan relacionades de manera significativa amb els diferents diagnòstics. **lent**, **rent** (enuc esquerre i dret), **lparhip** i **rparhip** (parahipocamp esquerre i dret) tenen valors p significatius, però la relació és menys forta que en els casos anteriors.

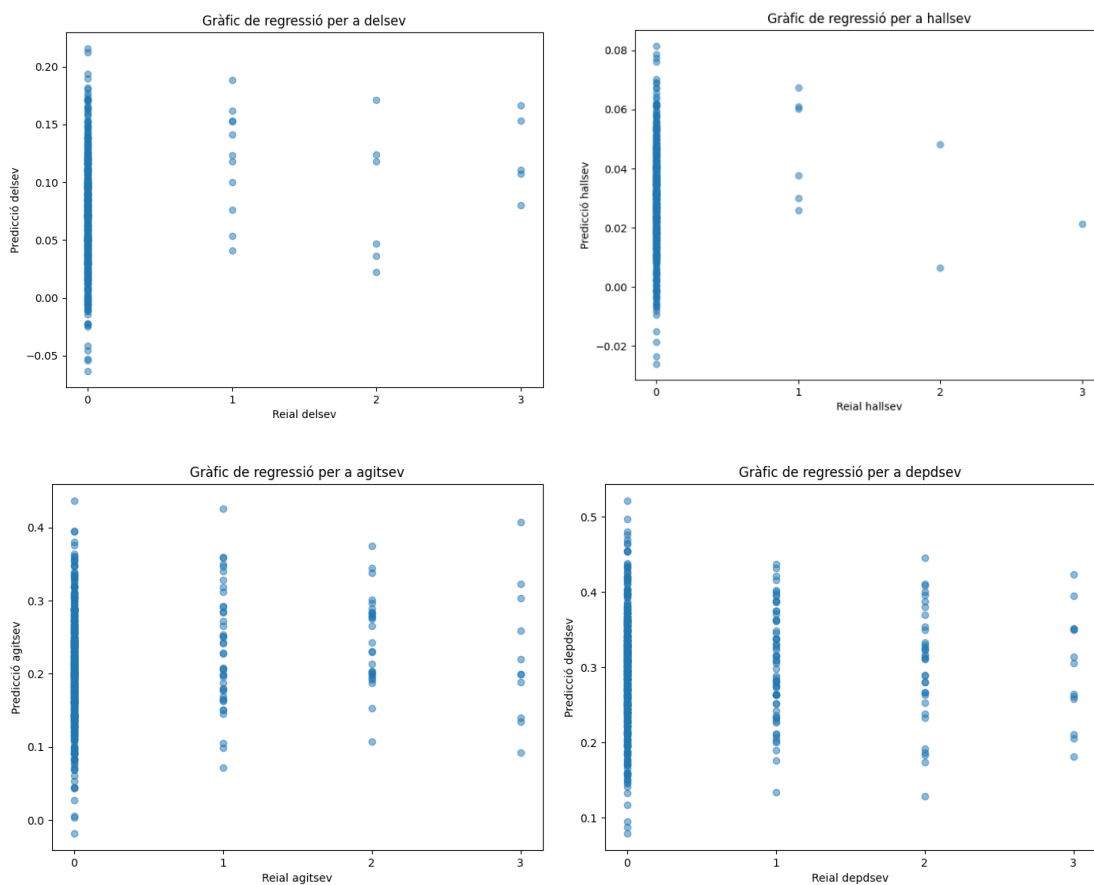
Per les variables dels índexs de severitat, totes les columnes tenen valors p molt petits, i totes són iguals a 0, excepte **elatsev** (elevació de l'estat d'ànim) que mostra una relació una mica més forta. Això significa que les variacions en aquestes variables estan fortament relacionades amb els diferents diagnòstics i són molt significatives.

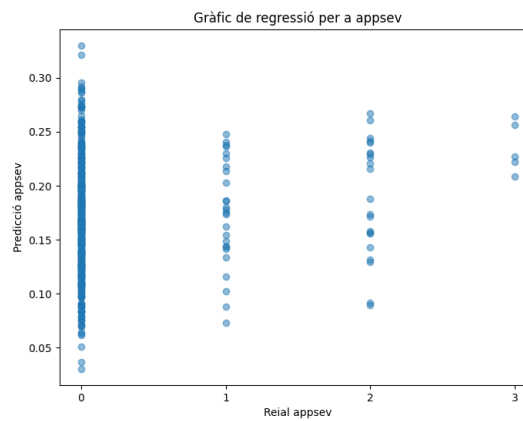
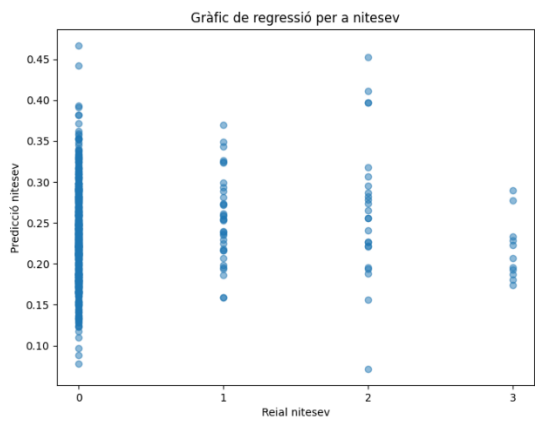
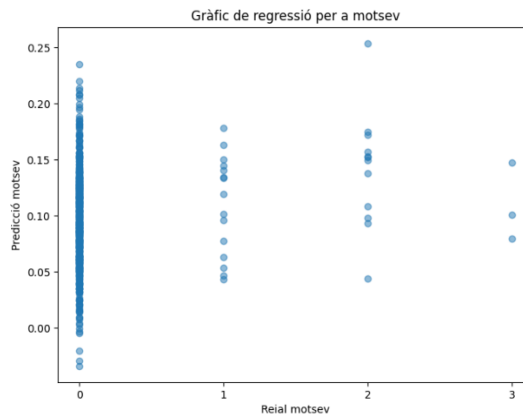
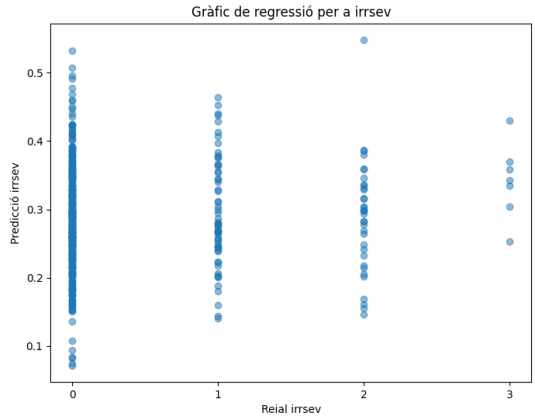
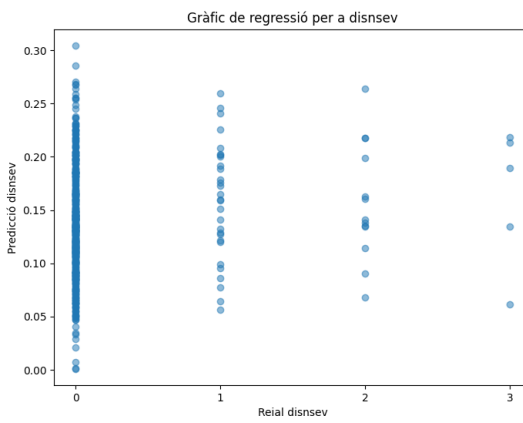
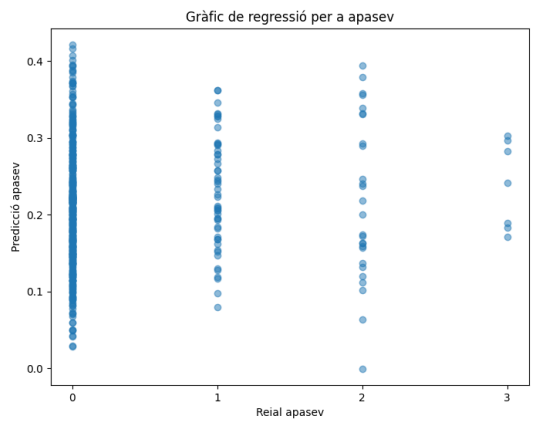
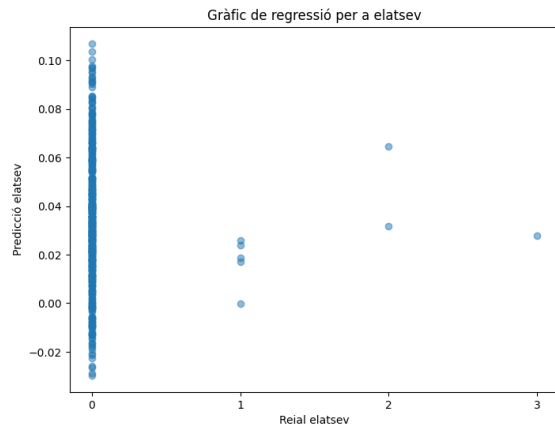
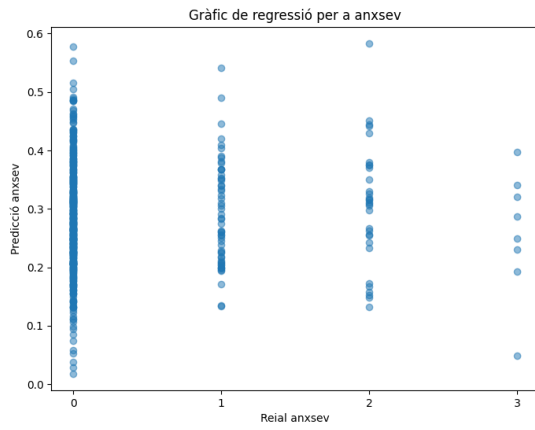
Per tant, només els canvis en 6 volums cerebrals estan relacionant amb els índexs de severitat.

Prediccions mitjançant regressió lineal

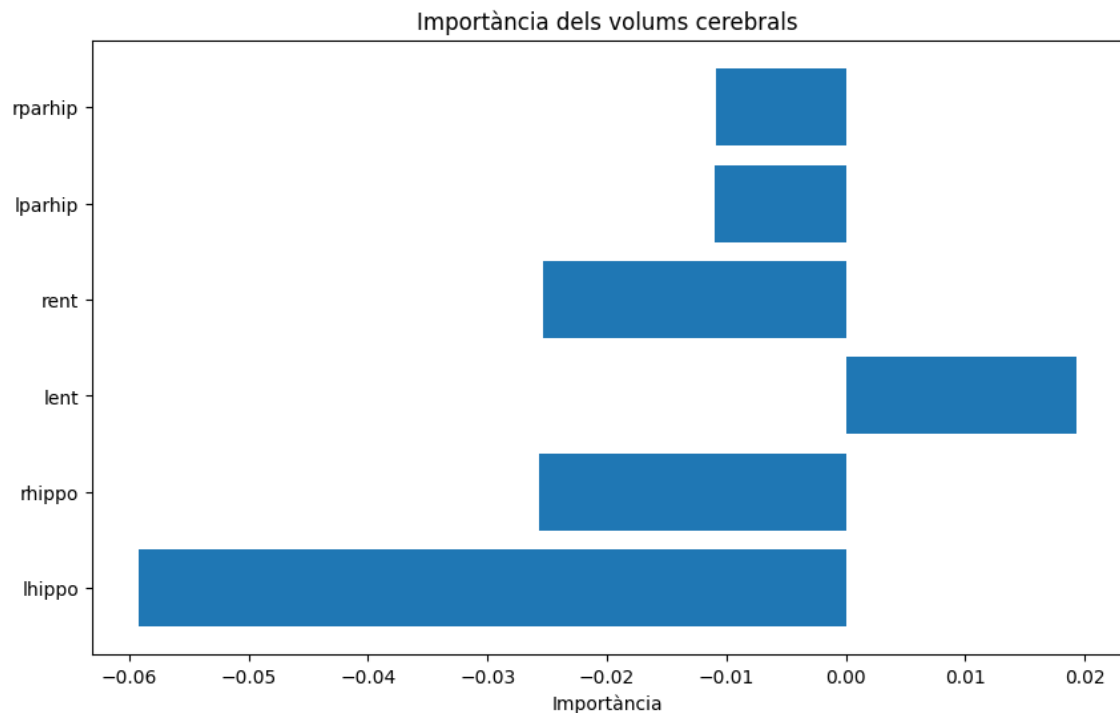
Per predir els índexs de severitat que queden afectats pels canvis en els volums cerebrals, utilitzo la tècnica de **regressió lineal**. La regressió lineal em permetrà establir una relació entre les variables independents (els volums cerebrals) i les variables dependents (els índexs de severitat) i, per tant, predir els índexs de severitat en funció dels volums cerebrals. Per visualitzar-lo millor, generaré gràfics de regressió per a cada índex de severitat per veure com les prediccions es comparen amb les dades reals.

El resultat és:





Els gràfics ens mostren que la predicció no ha sortit del tot bé per això, faig un ajust per veure la importància de cada volum cerebral en la predicció.



Aquest gràfic mostra que **lent** és una variable amb **importància o correlació positiva** respecte als índexs de severitat, és a dir, quan lent augmenta, els índexs tendeixen a augmentar. **lhippo**, **rhippo**, **rent**, **lparhip** i **rparhip** són variables amb **influència negativa**, això significa que quan augmenten, els índexs de severitat tendeixen a disminuir.

En vista d'aquest resultat, miro la fiabilitat de la predicció mitjançant el **coeficient de determinació (R^2)**.

Delsev: -0,034	Anxsev: -0,026	Irrsev: -0,034
Hallsev: -0,484	Elatsev: -0,550	Motsev: -0,005
Agitsev: 0,003	Apasev: -0,011	Nitesev: -0,001
Depdsev: -0,053	Disnsev: 0,012	Appsev: 0,016

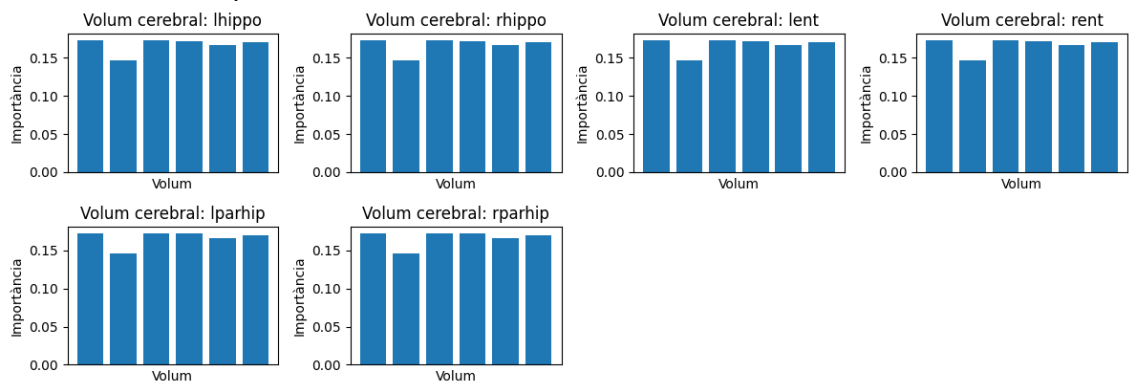
Els valors negatius dels coeficients de determinació (R^2) indiquen que el model no és adequat per predir els índexs de severitat en les dades actuals. Per tant, vaig a provar algun altra model que millori la capacitat predictiva per a aquestes variables.

Prediccions mitjançant un Random Forest

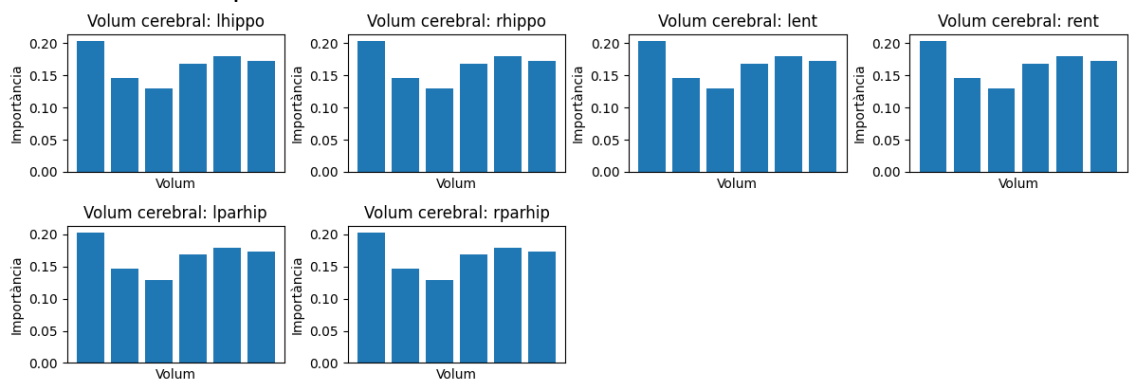
El Random Forest és un model d'aprenentatge automàtic que pot ser utilitzat per a problemes de regressió, és més robust que la regressió lineal i pot manejar relacions no lineals, per això, crec que si és possible fer una predicció, amb aquest model és l'adequat.

El resultat de l'anàlisi per cada índex de severitat és:

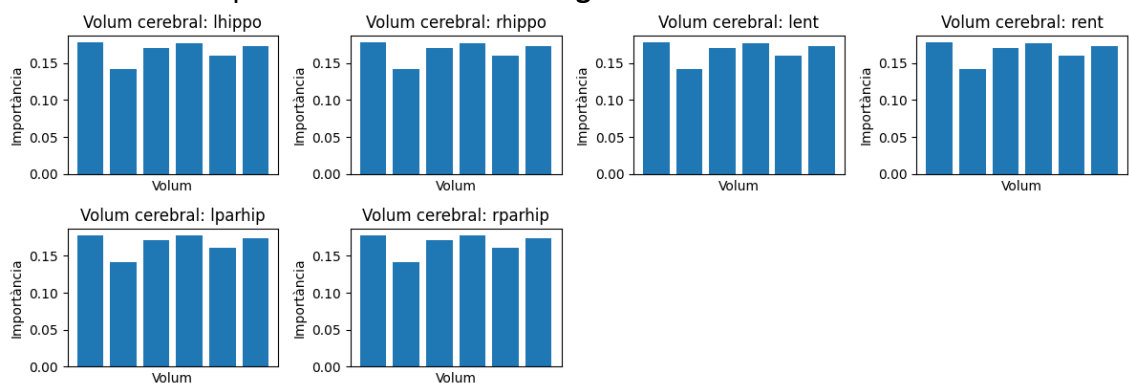
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **delsev**:



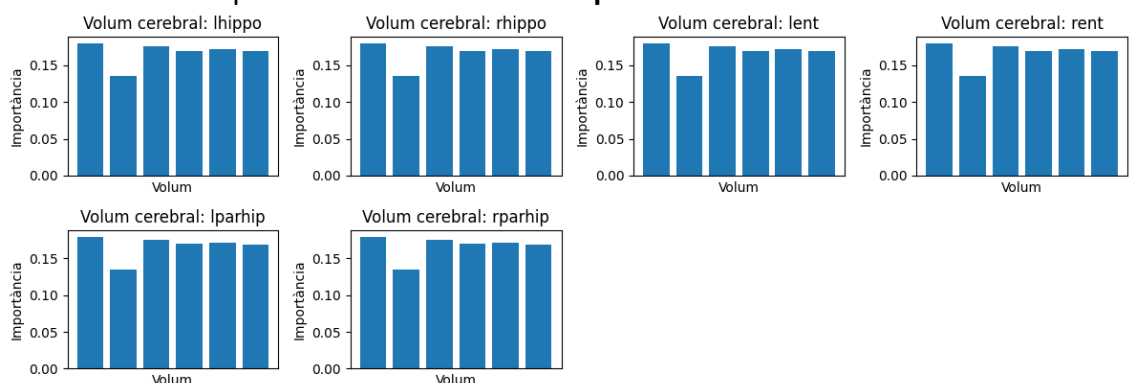
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **hallsev**:



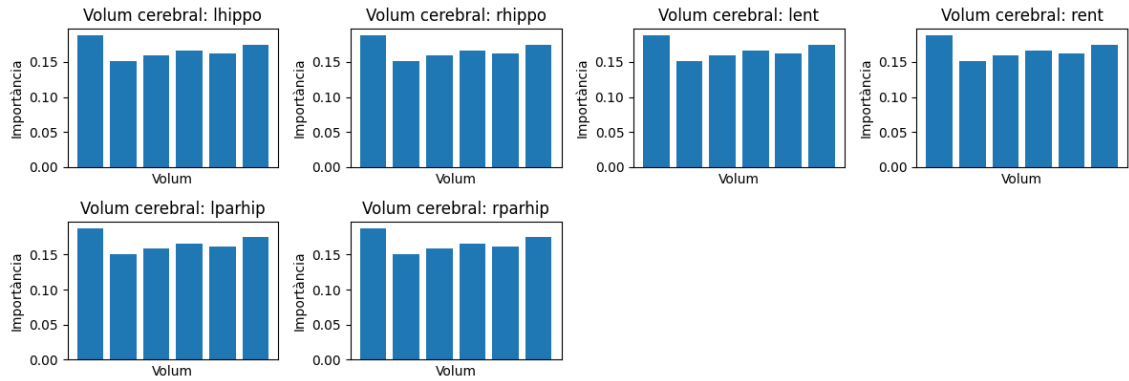
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **agitsev**:



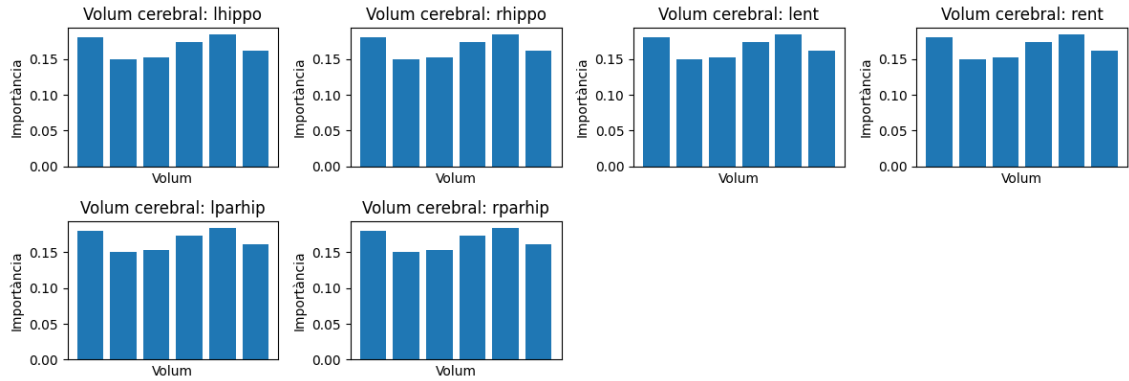
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **depdsev**:



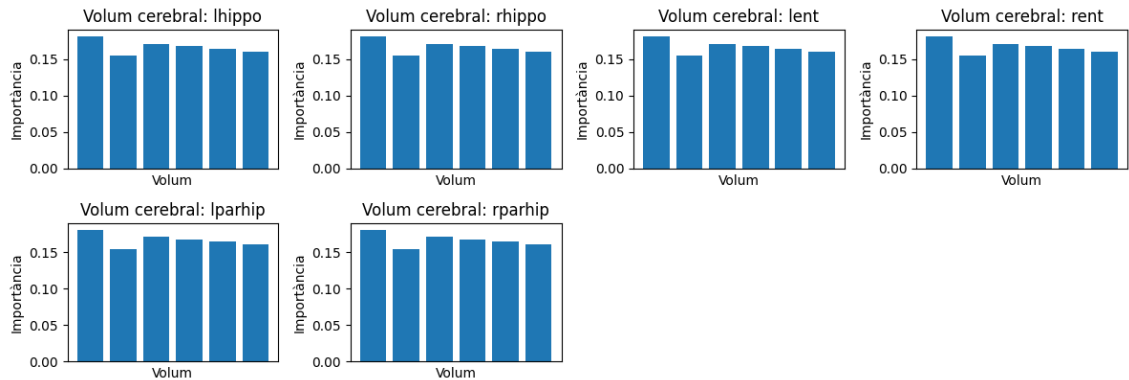
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **anxsev**:



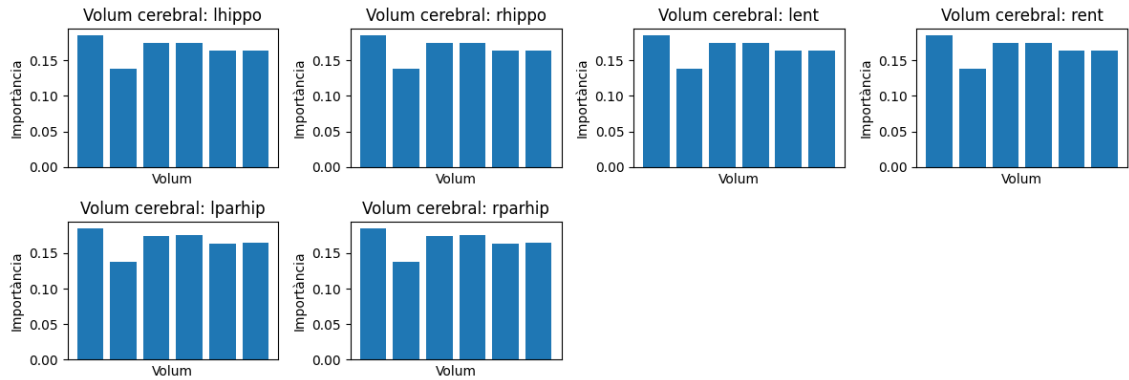
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **elatsev**:



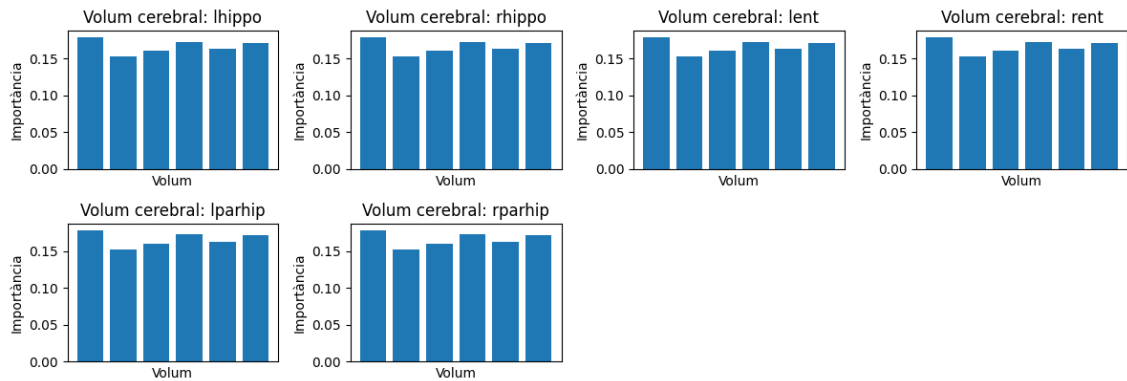
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **apasev**:



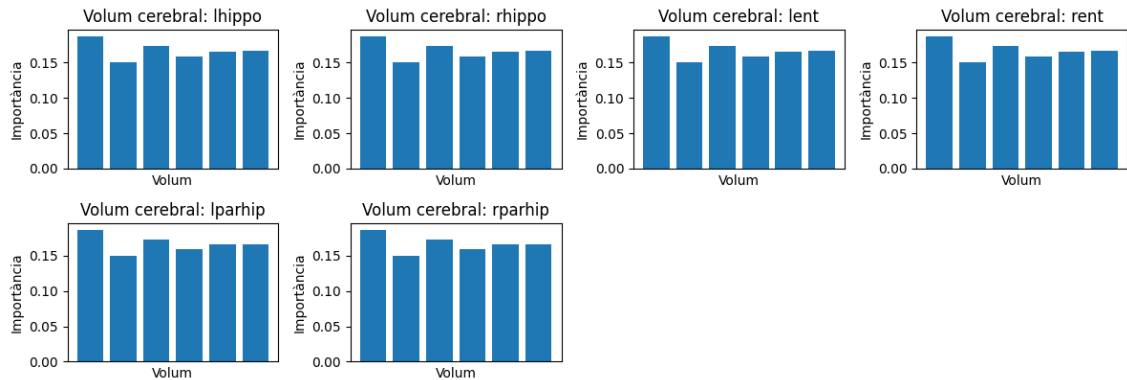
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **disnsev**:



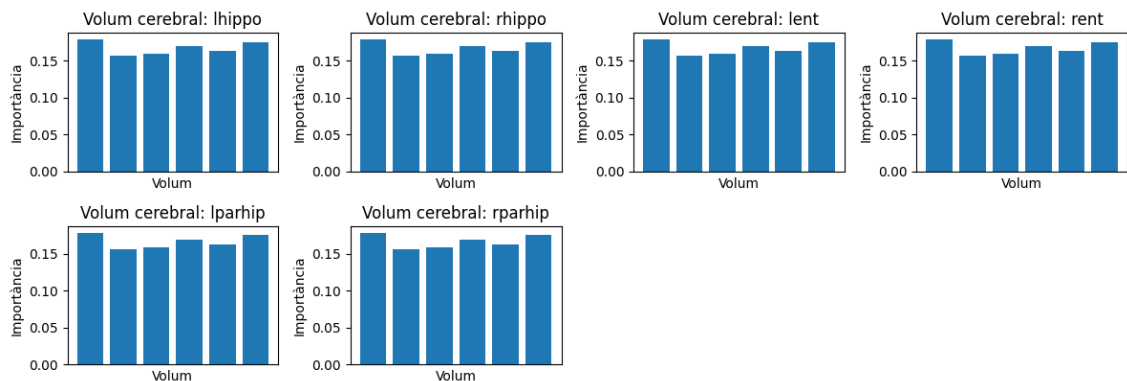
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **irrsev**:



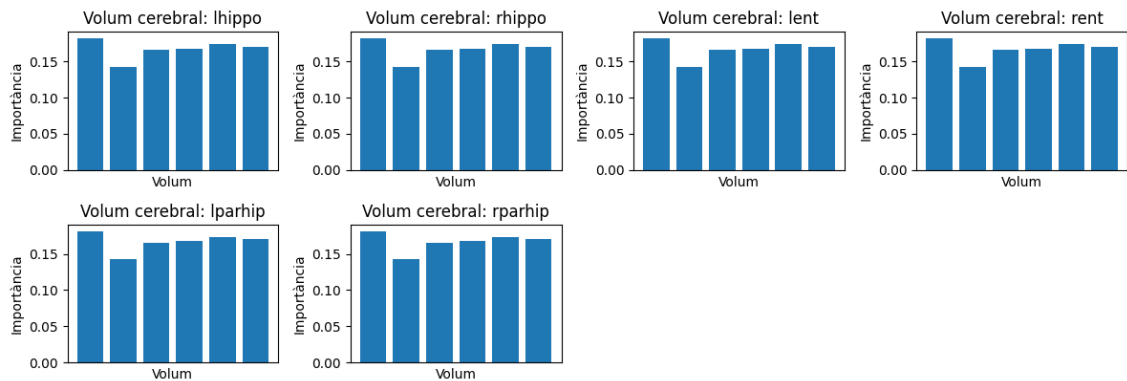
Volums cerebrals per a l'índex de severitat **motsev**:



Volums cerebrals per a l'índex de severitat **nitesev**:



Volums cerebrals per a l'índex de severitat **appsev**:



Els resultats mostren que la predicció no surt com esperava però per comprovar-lo, miro la fiabilitat de la predicció mitjançant el **coeficient de determinació (R^2)**.

Delsev: -0,071	Anxsev: -0,023	Irrsev: -0,059
Hallsev: -0,869	Elatsev: -1,082	Motsev: -0,088
Agitsev: -0,007	Apasev: -0,022	Nitesev: -0,029
Depdsev: -0,069	Disnsev: -0,044	Appsev: 0,048

Uns valors de R^2 negatius o propers a 0 indiquen que el model no és adequat per explicar les dades per a aquests índexs de severitat. Per tant, és el 2n model de predicció que falla.

En vista d'aquests resultats, puc concloure que amb **les dades actuals no puc predir com variaran els índexs de severitat segons els canvis en els volums cerebrals durant l'evolució de la malaltia d'Alzheimer**.

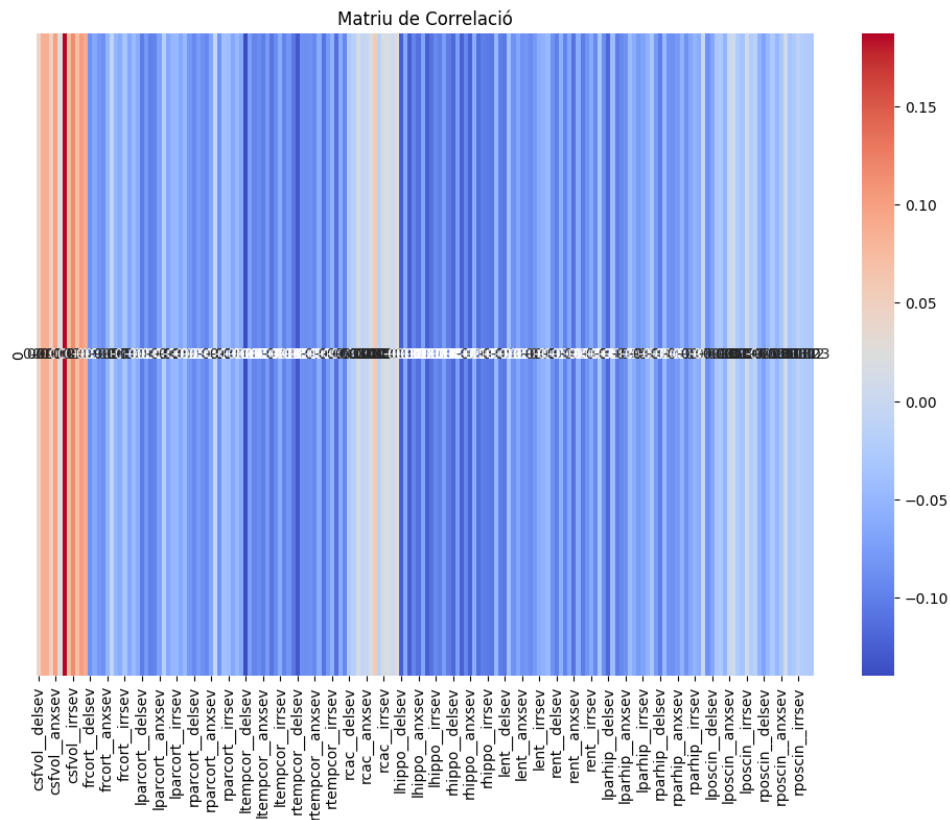
Objectius secundaris

Identificar Patrons de Correlació

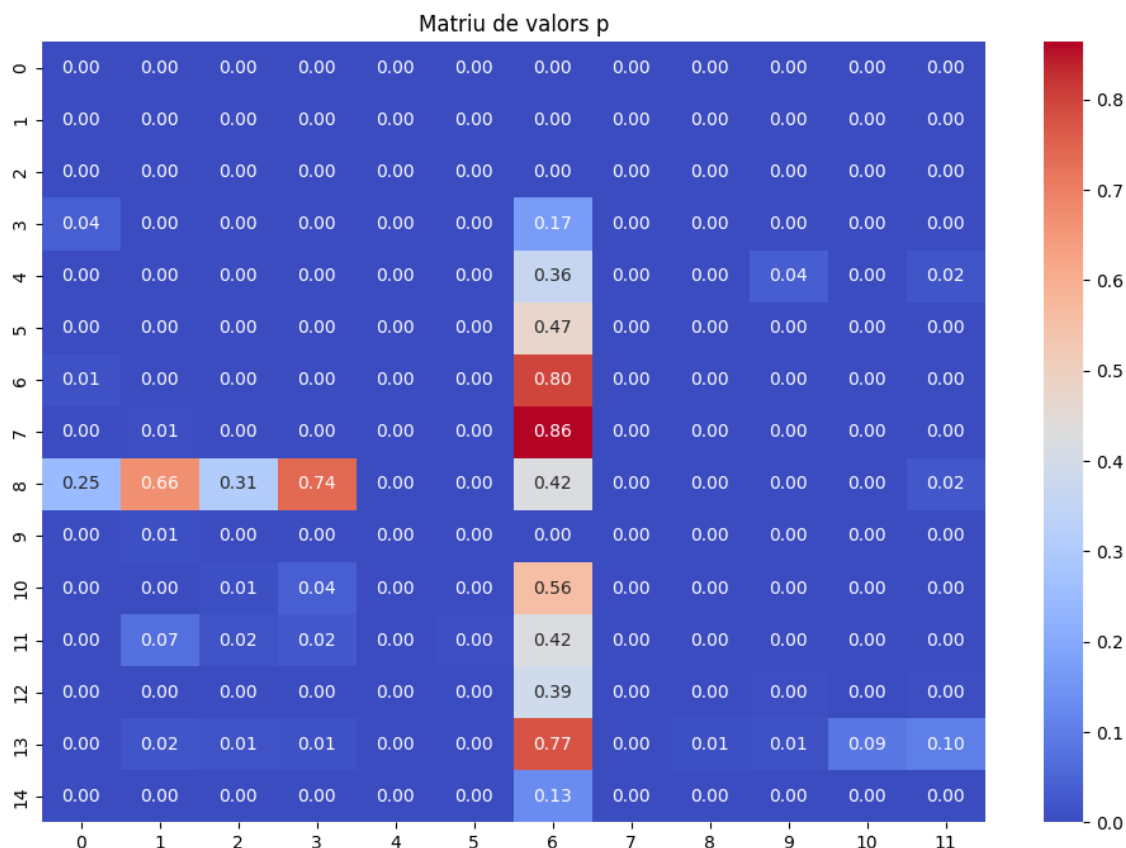
Vaig a veure si puc identificar patrons de correlació entre els volums de regions cerebrals i els diferents símptomes o comportaments mitjançant un anàlisi de correlació i, així intentar revelar quines regions cerebrals tenen correlacions més fortes o més febles amb els índexs de severitat.

Per això, calcularé una matriu de correlació i la visualitzaré amb un mapa de calor. També faré una validació estadística per les correlacions d'interès.

La matriu de correlació entre els volums cerebrals i els índexs de severitat és:



Faig l'anàlisi estadístic per valorar la matriu de correlació.



Els volums cerebrals tenen correlacions significatives amb els índexs de severitat en molts casos, no tots.

Quan el valor p és molt petit, 0,0 o un valor molt petit, hi ha una correlació significativa entre les 2 variables i aquesta correlació és molt improbable que sigui el resultat del pur atzar (color blau fosc).

Tenim altres correlacions significatives amb valor pròxims a 0, indica significança, però pot ser una mica més baixa que en el cas anterior (color blau clar).

També hi ha relacions sense significança, i per tant, la correlació pot ser el resultat del pur atzar (colors clar cap el vermell)

Això significa, que molts dels índexs és relacionen de manera significativa amb els volums cerebrals i per tant, hi ha relació entre ells, però com he vist anteriorment, aquesta correlació no ens ha portat a poder fer un model predictiu.

Cerca de interaccions complexes

Mitjançant tècniques d'anàlisi multivariant vull examinar si hi ha interaccions complexes entre les múltiples variables cerebrals i els símptomes. En vista de tot

l'anterior, cercaré interaccions segons el diagnòstic entre els índexs de severitat, les activitats quotidianes i els volums cerebrals.

Per això, utilitzaré l'**anàlisi de variància multivariant (MANOVA)** que és una tècnica estadística que s'utilitza per analitzar simultàniament múltiples variables dependents (índexs de severitat, activitats quotidianes i els volums cerebrals) estan relacionades amb una o més variables independents (aquí diagnòstic).

El resultat és:

Volums cerebrals: Valor F = **6.470,7501**; Pr > F = 0,0

Activitats quotidianes: Valor F = **155,6722**; Pr > F = 0,0

Índexs de severitat: Valor F = **14,7507**; Pr > F = 0,0

Els volums cerebrals tenen una influència molt més significativa que la resta de variables però, **activitats quotidianes té una influència més significativa que els índexs de severitat**, segons els valors de F i la Pr > F.

Aquest anàlisi mostra que hi ha diferències significatives entre volums cerebrals, activitats quotidianes e índexs de severitat per la variable diagnòstic, ja que el valor p (Pr > F) és igual a 0,0, el que indica que les diferències no són aleatòries i per tant, **diagnòstic té un efecte significatiu**.

Exploració de Subgrups

Per aquesta exploració de subgrups vull veure la relació entre les activitats quotidianes i el gènere o el nivell d'educació, per això faré un anàlisi ANOVA.

El resultat per ordre descendent segons la influència que té el gènere i el grau d'educació en la vida quotidiana és:

- Ús de l'estufa → F: 117.670,474
- Capacitat de prestar atenció → F: 98.784,761
- Assistència a esdeveniments socials → F: 87.499,598
- Jocs → F: 83.876,507
- Viatges → F: 51.033,0149
- Gestió de taxes → F: 38.586,323
- Compra d'aliments i altres productes → F: 36.662,214
- Recordatori dates → F: 25.931,587
- Gestió de factures → F: 18.889,637
- Cuinar → F: 13.320,163

El valor p d'aquest anàlisi ANOVA és de $1,110 \times 10^{-16}$.

Podem veure que les activitats més afectades pel gènere (en aquest cas que siguis dona) i l'educació són l'ús de l'estufa, la capacitat de prestar atenció, l'assistència a

esdeveniments socials i els jocs, per tant, s'hauria de prestar més atenció en aquestes activitats a mesura que el diagnòstic de la malaltia empitjori.

Conclusions

He començat aquest projecte amb l'objectiu principal d'identificar les associacions entre els volums cerebrals i els símptomes de la malaltia d'Alzheimer, és a dir, els índex de severitat, amb la intenció de crear un model per ajudar a predir quina simptomatologia pot desenvolupar el pacient a mesura que la malaltia empitjora. I acabo el projecte sense tindre el model, la malaltia d'Alzheimer té una sèrie de trastorns cerebrals complexos que no han permès que les dades que tinc em puguin donar un bon model, però ho he intentat.

He comprovat, fent anàlisis ANOVA i una prova de Tukey, que totes les dades mostren diferències significatives entre tots els grups comparats (Diagnòstic 0 vs. Diagnòstic 1, Diagnòstic 0 vs. Diagnòstic 2, i Diagnòstic 1 vs. Diagnòstic 2), excepte els volums cerebrals que eren les dades principals del meu objectiu principal.

Amb l'anàlisi Chi-quadrat he trobat que només 6 volums cerebrals tenen significació lhippo i rhippo (hipocamp esquerre i dret), lent, rent (enuc esquerre i dret) i lparhip i rparhip (parahipocamp esquerre i dret) respecte els índexs de severitat. He creat 2 models predictius un mitjançant regressió lineal i l'altre fent un Random Forest, tots 2 han sortit amb coeficients de determinació negatius i per tant, no vàlids.

Com objectius secundaris, he mitjançant una matriu de correlació he trobat que els volums cerebrals tenen correlacions significatives amb els índexs de severitat en molts casos, no tots i que per tant, si potser que es pugui arribar a trobar un model predictiu. Mirant les interaccions complexes, he fet un MANOVA on he comprovat que els volums cerebrals tenen una influència molt significativa, seguits de les activitats quotidianes amb una influència menor però major que els índexs de severitat, segons els valors de F i la $Pr > F$.

Per últim, explorant els subgrups he trobat quines activitats es veuen més afectades pel gènere (en aquest cas, que siguis dona) i l'educació són l'ús de l'estufa, la capacitat de prestar atenció, l'assistència a esdeveniments socials i els jocs.

En resum, la malaltia de l'Alzheimer és massa complexa per trobar relacions significants rellevants, en aquest projecte he pogut descobrir que els canvis en els volums cerebrals no són tan significatius en el diagnòstic de la malaltia com ho són les activitats quotidianes o els índexs de severitat que són els elements que hauríem de prestar més atenció, sobretot en els índexs i activitats que han mostrat una diferència més gran que la resta.