

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών
Τομέας Τηλεπικοινωνιών



Ιωάννης Γεωργούλιας 9675

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μελέτη της λειτουργίας της Κατάθλιψης ως προβλέπτης επιπέδων γνωστικής
δυσλειτουργίας και διάγνωσης Νόσου Αλτσχάιμερ

Επιβλέπων: Καθηγητής Λεόντιος Χατζηλεοντιάδης

Θεσσαλονίκη, Δεκέμβριος 2024

© Ιωάννης Γεωργούλιας

© Α.Π.Θ.

Μελέτη της λειτουργίας της Κατάθλιψης ως προβλέπτης επιπέδων γνωστικής δυσλειτουργίας και διάγνωσης Νόσου Αλτσχάιμερ

((Η έγκριση της παρούσης Διπλωματικής Διατριβής από το Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως))

(Ν. 5343/1932, άρθρο 202, παρ. 2)

Aristotle University of Thessaloniki
School of Electrical and Computer Engineering
Department of Telecommunications



Ioannis Georgoulas 9675

Thesis

Study of Depression's function as a cognitive impairment and Alzheimer's
Disease diagnosis predictor

Supervisor: Prof. Leontios Hadjileodiadis

Thessaloniki, December 2024

© Ioannis Georgoulas

© AUTH

Study of Depression's function as a cognitive impairment and Alzheimer's Disease diagnosis predictor

(The approval of this Thesis by the Department of Electrical and Computer Engineering of the Aristotle University of Thessaloniki does not imply acceptance of the author's opinions)

(N. 5343/1932, article 202, par. 2)

Περίληψη

Η νόσος Alzheimer (AD) είναι ο πιο κοινός τύπος γεροντικής άνοιας που επηρεάζει πάνω από 50 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και ως νευροεκφυλιστική νόσος μειώνει προοδευτικά τη γνωστική λειτουργία, οδηγώντας τελικά σε θάνατο. Πρώιμα συμπτώματα της νόσου μπορούν να εμφανιστούν έως και 20 χρόνια πριν την επίσημη διάγνωση και οι ασθενείς με ήπια νοητική διαταραχή (MCI) έχουν αυξημένο κίνδυνο να την αναπτύξουν. Η διάγνωση της AD απαιτεί πολλές φορές απεικονιστικές εξετάσεις για λήψη επιπέδων συγκεκριμένων βιοδεικτών, οι οποίες, αν και αναγκαίες, ταλαιπωρούν πολύ τους ηλικιωμένους ασθενείς. Ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες ρίσκου για εμφάνιση AD είναι η ύπαρξη κατάθλιψης με πολλές μελέτες να έχουν εξετάσει την επιρροή της κατάθλιψης στη γνωστική δυσλειτουργία του ασθενούς. Σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι να αναπτύξει ένα στατιστικό μοντέλο πρόβλεψης διάγνωσης του ασθενούς (υγιής κατάσταση, MCI, AD) και ένα στατιστικό μοντέλο πρόβλεψης της γνωστικής κατάστασης του ασθενούς μέσω σκορ από διαγνωστικά τεστ χωρίς την χρήση βιοδεικτών αν αυτό είναι εφικτό.

Λέξεις κλειδιά: Ήπια νοητική Διαταραχή (MCI), Νόσος του Alzheimer (AD), Κατάθλιψη, διαγνωστικά τεστ.

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the most common type of senile dementia, affecting more than 50 million people worldwide and, as a neurodegenerative disease progressively decreasing cognitive functionality, leading to death. Early symptoms of the disease can make an appearance up to 20 years before diagnosis and mild cognitive impairment (MCI) patients have a higher probability of developing it. The diagnosis of AD demands from the patient to take imaging tests which provide insights on the levels of certain biomarkers and, even though they are necessary, can be of great discomfort for the elderly patients. One of the most important AD risk factors is depression and many research initiatives have examined the influence of depression to the patient's cognitive impairment. The aim of this thesis work is to develop a statistical model to predict diagnosis (healthy, MCI, AD) and a statistical model to predict the patient's cognitive impairment level through diagnostic test scores without taking into account biomarker data if possible.

Keywords: Mild Cognitive Impairment (MCI), Alzheimer's Disease (AD), Depression, diagnostic tests

Ευχαριστίες

Με την εκπόνηση της διπλωματικής μου διατριβής σφραγίζεται η λήξη των σπουδών μου, μετά από έξι χρόνια από την έναρξή τους.

Σε αυτό το σημείο, θα ήθελα, στο πλαίσιο της διπλωματικής εργασίας να ευχαριστήσω τον κύριο καθηγητή Λεόντιο Χατζηλεοντιάδη που μου εμπιστεύτηκε την παρούσα εργασία, καθώς και την επιβλέπουσά μου Αναστασία Ντράχα για το χρόνο που αφιέρωσε για την επίβλεψή μου, την καθοδήγηση που μου έδωσε, καθώς και για την υπομονή που έδειξε με το ασταθές μου πρόγραμμα.

Θα ήθελα να δώσω τις ευχαριστίες μου στους γονείς μου που, παρά τις δυσκολίες, μου έδειξαν αγάπη και στήριξη όλα αυτά τα χρόνια, καθώς και την γιαγιά μου που μέχρι και την τελευταία μέρα πριν φύγει απ' τη ζωή με στήριζε, ακόμα κι όταν δεν το έκανε κανείς.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους που γνώρισα και έχω ακόμα στη ζωή μου αυτά τα έξι χρόνια. Άτομα που έκαναν τις καλύτερες μου μέρες να μετράνε και να αξίζουν και τις χειρότερες να υποφέρονται, δίνοντάς μου τη δύναμη να πάω παρακάτω. Οι αλλαγές που προκάλεσαν αυτοί οι άνθρωποι στη ζωή μου είναι το καλύτερο δώρο και δε θα μπορούσα να είμαι πιο ευγνώμων.

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή	1
1.1	Σκοπός της Διπλωματικής Εργασίας	1
1.2	Διάρθρωση της Διπλωματικής Εργασίας	1
2	Άνοια, Νόσος Αλτσχάιμερ και Διαγνωστικά τεστ	3
2.1	Η Άνοια και η Νόσος Αλτσχάιμερ	3
2.2	Στάδια της Νόσου Αλτσχάιμερ	4
2.3	Διάγνωση της Νόσου Αλτσχάιμερ	5
2.3.1	Το MMSE	5
2.3.2	Το MoCA	6
2.3.3	Το ADAS-Cog-13	6
3	Κατάθλιψη και Νόσος Αλτσχάιμερ	8
3.1	Η Κατάθλιψη	8
3.2	Στάδια της Κατάθλιψης	9
3.3	Διάγνωση και θεραπεία της Κατάθλιψης	10
3.3.1	Διάγνωση	10
3.3.2	Το GDS	10
3.4	Συσχέτιση Κατάθλιψης με την Νόσο Αλτσχάιμερ	10
4	Θεωρητικό Τεχνικό Υπόβαθρο	12
4.1	Εργαλεία και Βιβλιοθήκες της γλώσσας Python	12
4.1.1	Visual Studio Code	12
4.1.2	NumPy	12
4.1.3	SciPy	12
4.1.4	Matplotlib	12
4.1.5	Polars	13
4.1.6	Statsmodels	13
4.1.7	Scikit-learn	14
4.2	Στατιστική	14
4.2.1	Συντελεστές Συσχέτισης	14
4.2.2	Εκτίμηση Μέσης Τιμής	15
4.2.3	Μοντέλα Μικτών Φαινομένων	18
4.2.4	Γενικευμένες Εξισώσεις Εκτίμησης	21

5	Μεθοδολογία	25
5.1	Το ADNI	25
5.2	Συμμετέχοντες	26
5.3	Δεδομένα και Αρχικές Υποθέσεις	28
6	Αποτελέσματα	34
6.1	Ανάλυση του MMSE	34
6.2	Ανάλυση του MoCA	37
6.3	Ανάλυση του ADAS-Cog-13	40
6.4	Ανάλυση της Διάγνωσης	42
7	Συμπεράσματα και Μελλοντικές Προεκτάσεις	46
7.1	Περιορισμοί	46
7.2	Συμπεράσματα	46
7.3	Μελλοντικές Προεκτάσεις	47
	Βιβλιογραφία	49

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Σκοπός της Διπλωματικής Εργασίας

Η **Νόσος Αλτσχάιμερ (Alzheimer's Disease-AD)** είναι μια χρόνια, μη θεραπεύσιμη και θανατηφόρα νευροεκφυλιστική νόσος η οποία αποτελεί το 60% με 70% των περιπτώσεων άνοιας. Η **Ήπια Γνωστική Διαταραχή (Mild Cognitive Impairment-MCI)** αποτελεί το στάδιο πριν από την άνοια, οφείλεται συνήθως σε νευροεκφυλιστική διαταραχή και 10%-15% των ατόμων με MCI αναπτύσσουν άνοια κάθε χρόνο. Είναι σημαντικό η MCI και η AD να εντοπίζονται με έγκυρο τρόπο, καθώς και να παρακολουθείται η εξέλιξη της γνωστικής διαταραχής των ασθενών με MCI έτσι ώστε να φανεί η πιθανότητα να εξελιχθεί η κατάσταση του ασθενούς σε AD. Συνήθως η ανίχνευση και των δύο ασθενειών γίνεται με διαγνωστικά τεστ που ποσοτικοποιούν επίπεδα γνωστικής διαταραχής.

Ένας από τους παράγοντες ρίσκου για εμφάνιση AD, είναι η κατάθλιψη, η οποία, όπως και η γνωστική διαταραχή, συνήθως ανιχνεύεται με διαγνωστικό τεστ. Ενώ η συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και εμφάνισης AD έχει αποδειχθεί, τα επίπεδα κατάθλιψης από μόνα τους δεν είναι ικανά για να αποτελέσουν δείκτη διάγνωσης της AD ή της MCI, ούτε να αποδείξουν μια ξεκάθαρη σχέση μεταξύ σοβαρότητας της κατάθλιψης και επιπέδων γνωστικής απόκλισης.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι να δημιουργηθούν μοντέλα που, βασιζόμενα στα επίπεδα κατάθλιψης του ασθενή, αλλά και από **άλλες παραμέτρους που αποτελούν ρίσκο για την εμφάνιση AD** θα μπορούν να κάνουν μια ακριβής εκτίμηση για τη διάγνωση του ασθενούς (Υγιής, MCI, AD) αλλά και να δείξουν πως επηρεάζεται η γνωστική διαταραχή του ασθενούς από αυτές τις παραμέτρους.

1.2 Διάρθρωση της Διπλωματικής Εργασίας

Η διπλωματική εργασία αποτελείται από 7 κεφάλαια τα οποία έχουν την εξής διάρθρωση:

1. **Κεφάλαιο 2:** Περιγραφή της άνοιας και της AD (αιτίες, στάδια, συμπτώματα), των διαγνωστικών τεστ για AD και των παραγόντων ρίσκου για εμφάνιση άνοιας.
2. **Κεφάλαιο 3:** Περιγραφή της κατάθλιψης (αιτίες, στάδια, συμπτώματα), των διαγνωστικών τεστ για κατάθλιψη, συσχέτιση κατάθλιψης και AD και περιγραφή αδυναμιών της κατάθλιψης να λειτουργήσει ως μέσο διάγνωσης AD.

3. **Κεφάλαιο 4:** Παρουσίαση του θεωρητικού υποβάθρου που είναι αναγκαίο να έχει γνώση ο αναγνώστης, με έμφαση στα στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για την ανάλυση των δεδομένων.
4. **Κεφάλαιο 5:** Παρουσίαση των μεθόδων και των κριτηρίων επιλογής και επεξεργασίας και περιγραφή του Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.
5. **Κεφάλαιο 6:** Παράθεση και σχολιασμός των αποτελεσμάτων της μελέτης και τα ανάλογα διαγράμματα.
6. **Κεφάλαιο 7:** Παρουσίαση των τελικών συμπερασμάτων, των περιορισμών της μελέτης και σχολιασμός μελλοντικών προεκτάσεων.

Κεφάλαιο 2

Άνοια, Νόσος Αλτσχάιμερ και Διαγνωστικά τεστ

2.1 Η Άνοια και η Νόσος Αλτσχάιμερ

Η άνοια είναι ένας όρος που συμπεριλαμβάνει ασθένειες, οι οποίες είναι επίκτητες, προοδευτικές με το χρόνο και επηρεάζουν μνήμη, συμπεριφορά, γνωστικές ικανότητες, ενώ ταυτόχρονα, επεμβαίνει στην ικανότητα του ανθρώπου να εκτελεί απλές καθημερινές δραστηριότητες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 2018 η άνοια έπληττε 50 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, ενώ τότε είχε υπολογιστεί πως μέχρι το 2030 ο αριθμός θα φτάσει τα 82 εκατομμύρια [1]. Το 60% των περιπτώσεων άνοιας ζει σε Αναπτυσσόμενες Χώρες [1], για τις οποίες δεν υπάρχει μεγάλο ποσοστό ερευνών όσον αφορά τους παράγοντες ρίσκου άνοιας [2]. Πέρα από τα προβλήματα σε συμπεριφορά και μνήμη, η άνοια επηρεάζει τα συναισθήματα του ασθενούς και την ικανότητά του να χρησιμοποιεί τη γλώσσα, συμπτώματα που επηρεάζουν, κατ' επέκταση, τις κοινωνικές τους συναναστροφές και τους φροντιστές τους [3]. Γίνεται εύκολα κατανοητό πως η συνέχεια της έρευνας πάνω στην άνοια και σε τρόπους αντιμετώπισης, πρόληψης, ακόμα και πρόβλεψής της είναι μεγάλης σημασίας.

Η άνοια είναι ένα φάσμα πολλών ασθενειών, με κάθε μία από αυτές να έχει και διαφορετικές αιτίες. Κάποιες από αυτές είναι η Άνοια Πάρκινσον, η Άνοια Χάντιγκτον, η Αγγειακή Άνοια, η Άνοια HIV, η Μετωπιοαποχρωτική Άνοια και η Άνοια με σώματα Lewy [4]. Η ταυτόχρονη ύπαρξη κάποιου είδους άνοιας (κυρίως αγγειακής) και Νόσου Αλτσχάιμερ, ονομάζεται Ανάμικτη Άνοια, αλλά ο διαχωρισμός των μερών της είναι αμφιλεγόμενο ζήτημα [5].

Η Επιτροπή Lancet (Lancet Commission) το 2017 αναγνώρισε εννέα παράγοντες ρίσκου άνοιας. Αυτοί είναι η έλλειψη εκπαίδευσης, η υπέρταση, οι δυσκολίες ακοής, το κάπνισμα (και το παθητικό αλλά με μικρότερο ρίσκο), η παχυσαρκία, η κατάθλιψη, η σωματική αδράνεια, ο διαβήτης και η χαμηλή κοινωνικότητα [6]. Το 2020, προστέθηκαν, άλλοι τρεις: η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η μόλυνση του αέρα και η τραυματική εγκεφαλική βλάβη [2].

Η Νόσος του Αλτσχάιμερ είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας με το 60%-70% των περιπτώσεων άνοιας να είναι ασθενείς με AD [1]. Πέρα από τους προαναφερθέντες παράγοντες ρίσκου για άνοια, οι οποίοι ισχύουν και για περιπτώσεις AD, η AD έχει και γενετικούς παράγοντες ρίσκου, με τον πιο δυνατό να είναι η APOE4, ένα αλληλόμορφο Απολιποπρωτεΐνης E4 που προκαλείται από γενετική μετάλλαξη [7]. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από νευριτικές πλάκες και νευροϊνιδικά πλέγματα που

είναι αποτελέσματα, αντίστοιχα, εξωκυτταρικής εμφάνιση Αμυλοειδούς-β (Αβ) και ενδοκυτταρικής συσσώρευσης υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης Ταυ στους νευρώνες[8]. Οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών εισβάλλουν στη σωστή λειτουργία των κυττάρων και προκαλούν μη αντιστρέψιμο εκφυλισμό των νευρώνων καθώς και έλλειψη συνδέσεων των συνάψεων στον εγκέφαλο [9]. Πέρα από όλους τους παράγοντες ρίσκου που έχουν παρατεθεί ως τώρα, ένας ακόμη που επηρεάζει την AD, είναι η ανεπάρκεια σε Βιταμίνη B12 [10].

Υπήρχε πάντα η εντύπωση πως το φύλο έπαιζε ρόλο στην εμφάνιση της AD, κυρίως γιατί τα 2/3 των ασθενών ήταν γυναίκες το 2017 [11]. Παρόλα αυτά, ενώ υπάρχουν κοινωνικοί και βιολογικοί παράγοντες που κάνουν τις γυναίκες πιο ευάλωτες στην AD, υπάρχουν και αντίστοιχοι για τους άνδρες [12]. Περαιτέρω έρευνα έδειξε ότι ενώ υπάρχουν περισσότερα κρούσματα AD που είναι γυναίκες από ότι άνδρες, η πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας σε ένα άτομο δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το φύλο [13]. Χρειάζονται παραπάνω μελέτες για να αποδείξουν τους ισχυρισμούς, καθώς ο γενότυπος της APOE4 φαίνεται να αυξάνει το ρίσκο της εμφάνισης AD στις γυναίκες, λόγω του ότι σχετίζεται με περισσότερα νευροϊνιδικά πλέγματα στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες [13]. Συμπληρωματικά υπάρχουν ενδείξεις για επιρροή της εμμηνόπαυσης και της εγκυμοσύνης σε γνωστικές δυσλειτουργίες. Οι Υπερτασικές Διαταραχές Εγκυμοσύνης, ενώ δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την AD, έχουν συσχετιστεί με ρίσκο ατροφίας του εγκεφάλου και γνωστικής δυσλειτουργίας δεκαετίες μετά την εγκυμοσύνη [14]. Η εμμηνόπαυση έχει συσχετιστεί με απόκλιση της λεκτικής μνήμης [15] και με αυξημένο ρίσκο άνοιας [16].

Οι παράγοντες ρίσκου, ενώ είναι στοιχεία που έχουν παρατηρηθεί ότι μπορούν να λειτουργήσουν ως δυναμικές ενδείξεις εμφάνισης AD, δεν αποτελούν αίτια της ασθένειας. Δεν υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη για τα αίτια που προκαλούν την AD [10]. Η AD, είναι η έβδομη κατά σειρά αιτία θανάτου παγκοσμίως [1].

2.2 Στάδια της Νόσου Αλτσχάιμερ

Η AD χωρίζεται σε τέσσερις κλινικές φάσεις. Η πρώτη είναι η **προ-κλινική** ή προ-συμπτωματική, η δεύτερη είναι η **ήπια φάση**, η τρίτη η **μέτρια φάση** και η τέταρτη η **σοβαρή φάση** [10].

Η προ-κλινική φάση δεν είναι απλό να εντοπιστεί. Υπάρχουν ενδείξεις ύπαρξης της ασθένειας σε αυτό το στάδιο καθώς βιοδείκτες όπως, για παράδειγμα, η Ταυ μπορεί να βρίσκονται σε παθολογικά επίπεδα ακόμα και 15 χρόνια πριν την εμφάνιση των κλινικών φάσεων της AD [17]. Χωρίς ενδείξεις βιοδεικτών, όμως ο εντοπισμός είναι πολύ δύσκολος. Υπάρχουν φορές που τα πρώτα συμπτώματα είναι μη διαχωρίσιμα από αυτά γήρανσης ή άγχους [18]. Από τα πρώτα συμπτώματα που μπορεί να διακρίνει κανείς σε αυτή τη φάση της ασθένειας είναι αισθήματα απάθειας και κατάθλιψης [19]. Η Ήπια Γνωστική Διαταραχή (MCI), είναι η ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ γήρανσης και άνοιας, οπότε μπορεί να αποτελέσει πρόδρομο των κλινικών φάσεων της AD. Οι ασθενείς με MCI παρουσιάζουν μεγαλύτερη γνωστική απόκλιση από το αναμενόμενο, αλλά δεν είναι αρκετά σημαντική για να επηρεάσει σημαντικά την καθημερινότητα του ασθενούς [20]. Η MCI χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, την Αμνησιακή (aMCI), η οποία έχει ως κυρίαρχο χαρακτηριστικό την απώλεια μνήμης και την Μη Αμνησιακή (naMCI), η οποία έχει ως κυρίαρχο χαρακτηριστικό οτιδήποτε άλλο εκτός από απώλεια μνήμης [21]. Ασθενείς με aMCI είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν AD, ενώ ασθενείς με naMCI συνήθως εμφανίζουν άλλα είδη άνοιας. Η aMCI είναι κατά 90% πιο πιθανό να οδηγήσει σε AD [22].

Η ήπια μορφή της AD, συνήθως συνοδεύεται από ελαφρά απώλεια μνήμης και δυσλειτουργικότητα όσον αφορά τα μοτίβα επικοινωνίας. Επίσης, παρατηρείται δυσκολία σε εκτέλεση περίπλοκων δραστηριοτήτων καθημερινότητας και, γενικότερα, η ικανότητα εκτέλεσης δραστηριοτήτων υφίσταται βλάβη [23]. Έχει αποδειχθεί πως οι παλαιότερες αναμνήσεις, η σημασιολογική μνήμη, καθώς και η άρρητη μνήμη δεν επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό σε αυτό το στάδιο, σε αντίθεση με τα πιο πρόσφατα γεγονότα και αναμνήσεις στη ζωή του ασθενούς [24]. Σε συνδυασμό με αυτά, την ήπια μορφή της AD συνοδεύουν φαινόμενα όπως έλλειψη συγκέντρωσης, αλλαγή της διάθεσης και αίσθημα κατάθλιψης και ελαφρά έλλειψη αίσθησης τόπου και χρόνου [10].

Προχωρώντας στη μέτρια φάση της AD, παρατηρούνται συμπτώματα όπως δυσπραξία, δυσγνωσία και αρκετά μειωμένη χρήση και ικανότητες όσον αφορά τις βασικές δραστηριότητες καθημερινότητας [23]. Όσο προοδεύει η ασθένεια εμφανίζονται καταστάσεις κοινωνικής αποξένωσης και ψυχωτικά επεισόδια [25]. Στο στάδιο αυτό αρχίζει και παρουσιάζει βλάβη και η μακροπρόθεσμη μνήμη, ενώ χάνονται οι ικανότητες της γραφής και της ανάγνωσης, η ικανότητα αναγνώρισης οικείων προσώπων, όπως για παράδειγμα στενούς συγγενείς, εμφανίζονται παραληρήματα, ενώ διαγράφονται προοδευτικά από τη μνήμη οι κινητικές ικανότητες, φαινόμενο που οδηγεί σε πτώσεις [26]. Στην μέτρια φάση παρουσιάζεται και αντίσταση στη φροντίδα [27].

Η τελευταία και πιο επίπονη για ασθενή και φροντιστές φάση της AD είναι η σοβαρή. Στη φάση αυτή ο ασθενής είναι πλήρως εξαρτημένος από τους φροντιστές του, καθώς δεν δύναται να εκτελέσει καμία διαδικασία μόνος του [26]. Ταυτόχρονα έχει χαθεί η ικανότητα ομιλίας παντελώς. Οι δυσκολίες φτάνουν μέχρι και την κατάποση και την ούρηση [10]. Η φάση αυτή καταλήγει χωρίς καμία εξαίρεση σε θάνατο, κυρίως από εξωτερικούς παράγοντες που βρίσκουν τον οργανισμό αδύναμο όπως περιπτώσεις πνευμονίας [26].

2.3 Διάγνωση της Νόσου Αλτσχάιμερ

Οι πιο έγκυροι τρόποι διάγνωσης είναι οι απεικονιστικοί έλεγχοι και οι έλεγχοι βιοδεικτών. Κάποιοι από αυτούς είναι η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) για να ελεγχθεί το εγκεφαλονωτιαίο υγρό για περιεκτικότητες σε Αβ και Ταυ, όπως και Μαγνητική Τομογραφία (MRI), από την οποία μπορεί να φανεί ατροφία στον ιππόκαμπο όπως και ατροφία του φλοιού του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να είναι και ασύμμετρη [28]. Ο πιο έγκυρος τρόπος διάγνωσης όμως είναι εξέταση εγκεφαλικού ιστού, αλλά δυστυχώς αυτό γίνεται μόνο μετά θάνατον [29].

Γίνεται λοιπόν κατανοητό πως, ενώ οι διαγνωστικές εξετάσεις είναι αρκετά ενδεικτικές, είναι ταυτόχρονα διαδικασίες που ένας ασθενής με δυσκολία θα συνεργαστεί για να έρθουν εις πέρας. Υπάρχουν, πέρα από τις κλινικές εξετάσεις και τα διαγνωστικά τεστ, τα οποία προσφέρουν μια ένδειξη της γνωστικής κατάστασης του ασθενούς, αλλά δεν έχουν την ακρίβεια των προαναφερθέντων.

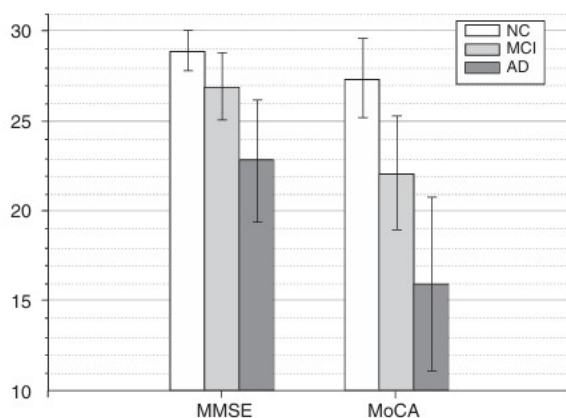
2.3.1 Το MMSE

Η **Σύντομη Εξέταση Νοητικής Κατάστασης (Mini Mental State Examination - MMSE)** είναι το πιο γνωστό διαγνωστικό τεστ για περιπτώσεις άνοιας. Περιέχει έντεκα ερωτήσεις, και χρειάζεται 5-10 λεπτά για να εκτελεστεί. Η κλίμακα του είναι από το 0 μέχρι το 30 με τα υψηλότερα σκορ να σημαίνουν καλύτερη νοητική κατάσταση [30]. Το MMSE εξετάστηκε σε υγιείς ανθρώπους, σε ασθενείς με διαγνωσμένη άνοια, σε ασθενείς με γνωστική δυσλειτουργία που έπασχαν

και από κατάθλιψη και σε ασθενείς με κατάθλιψη και οποιαδήποτε συναισθηματική διαταραχή (για παράδειγμα σχιζοφρένεια). Οποιοδήποτε σκορ κάτω από 20 μπορεί να θεωρηθεί άνοια, ενώ η υγιής κατάσταση έχει μέση τιμή 27.6 [30]. Ενώ το MMSE είναι καλό για τον διαχωρισμό της υγιούς κατάστασης από τη γνωστική διαταραχή, δεν είναι ενδεικτικό του διαχωρισμού των γνωστικών και συμπεριφορικών διαταραχών μεταξύ τους, μιας και στα σκορ του MMSE διαφορετικές διαταραχές έχουν επικαλυπτόμενα σκορ [30].

2.3.2 Το MoCA

Η **Νοητική Εκτίμηση Μόντρεαλ (Montreal Cognitive Assessment - MoCA)** είναι ένα παρόμοιο διαγνωστικό τεστ με το MMSE το οποίο δημιουργήθηκε καθαρά για τον διαχωρισμό AD και MCI [31]. Η κλίμακα του MoCA έχει παρόμοια μορφή με αυτή του MMSE (0-30 με τα υψηλότερα σκορ να σημαίνουν πιο υγιή κατάσταση) αλλά υπάρχει ξεκάθαρη διαφορά στα σκορ των ασθενών με MCI από αυτούς με AD. Τα σκορ των MCI έχουν μέση τιμή 22.1 ενώ των ασθενών με AD έχουν μέση τιμή 16. Υπάρχει μια επικάλυψη στα πιθανά σκορ AD και MCI από 18-21 [31]. Οι διαφορές στην επίδοση του MMSE και του MoCA φαίνονται στο Σχήμα 2.1



Σχήμα 2.1: Μέσες τιμές και τιμές με τυπική απόκλιση των MMSE και MoCA για υγιείς, MCI και AD σύμφωνα με το [31]

2.3.3 Το ADAS-Cog-13

Η **Κλίμακα Εκτίμησης Νόσου Αλτσχάιμερ (ADAS)** είναι ένα εργαλείο εκτίμησης για την ύπαρξη της AD το οποίο περιέχει γνωστικά και μη γνωστικά μέρη στην εξέτασή του [32]. Το γνωστικό ADAS (**ADAS-Cog**) στην αρχική του μορφή, είναι ένα διαγνωστικό τεστ που εκτιμάει μνήμη, προσανατολισμό και εκφραστική γλώσσα, με έντεκα ερωτήσεις και κλίμακα 0-70, η οποία σημαίνει μεγαλύτερη γνωστική βλάβη όσο μεγαλώνει το σκορ [33]. Λόγω των 11 ερωτήσεων, η αρχική μορφή του ADAS-Cog, αναφέρεται επίσης ως ADAS-Cog-11 [34]. Ανιχνεύθηκαν γνωστικοί τομείς που το ADAS-Cog-11 δεν εξέταζε. Αυτοί ήταν η συγκέντρωση, η εκτελεστική λειτουργία και η οργάνωση της ημέρας και λεκτική και μη λεκτική μνήμη [35]. Για να συμπληρωθεί το ADAS-Cog-11 με τους τομείς που έλλειπαν, προστέθηκαν άλλες δύο πράξεις στο ερωτηματολόγιο και έτσι δημιουργήθηκε το **ADAS-Cog-13** [34]. Ο κύριος σκοπός του ADAS-Cog-13 ήταν να υπάρξει μια έκδοση του ADAS-Cog που έχει μεγαλύτερη ευαισθησία [35], όμως φάνηκε ότι έχει μεγάλη

ευαισθησία στην πρόοδο της ασθένειας (είτε MCI είτε AD), η οποία ξεπερνά αυτή του ADAS-Cog-11, αλλά η ανταπόκρισή του στην πρόοδο ασθένειας σε ασθενείς με πρόδρομους άνοιας είναι ελάχιστα καλύτερη από αυτήν του ADAS-Cog-11 [36].

Κεφάλαιο 3

Κατάθλιψη και Νόσος Αλτσχάιμερ

3.1 Η Κατάθλιψη

Ως κατάθλιψη ορίζεται μια συχνά χρόνια και επαναλαμβανόμενη διαταραχή η οποία σηματοδοτείται από συνεχή ταλαιπωρία, κακή κατάσταση σωματικής και ψυχικής υγείας και επηρεάζει αρνητικά τις σκέψεις, τη συμπεριφορά, τα συναισθήματα και την ευεξία του ασθενούς [37]. Το 2020 η κατάθλιψη επηρέαζε το 3.5% του παγκόσμιου πληθυσμού [38]. Πέρα από δυσκολία στην καθημερινότητα του ασθενούς, η κατάθλιψη κάθε σταδίου μπορεί να οδηγήσει και στον θάνατο κυρίως λόγω εμφάνισης και υλοποίησης αυτοκτονικών σχέσεων [39].

Τα αίτια που μπορεί να προκαλέσουν κατάθλιψη συνήθως έχουν κοινωνικοπολιτικό χαρακτήρα ή μπορεί και να προέρχονται από προσωπικές εμπειρίες. Τραύματα της παιδικής ηλικίας που προέρχονται από αμέλεια, ψυχική, συναισθηματική, σωματική και σεξουαλική κακοποίηση μπορεί να οδηγήσουν σε κατάθλιψη κατά την ενηλικίωση [40] καθώς και η άνιση μεταχείριση όλων των παιδιών από τους γονείς [41]. Στην εφηβεία, καταστάσεις όπως χωρισμοί και κοινωνικός αποκλεισμός είναι παράγοντες εμφάνισης κατάθλιψης η οποία είναι αποτέλεσμα έλλειψης κοινωνικής "επιβράβευσης" που προκαλεί έλλειψη ντοπαμίνης [42]. Πέρα από τις παιδικές και εφηβικές εμπειρίες, το περιβάλλον ανάπτυξης ενός ανθρώπου παίζει σημαντικό ρόλο στην πιθανότητα το άτομο να αναπτύξει κατάθλιψη. Οι μεγάλες πόλεις από τη μία προσφέρουν μεγαλύτερη κοινωνική αλληλεπίδραση και ευκαιρίες για κοινωνική δικτύωση από επαρχιακές πόλεις, φαινόμενο που λειτουργεί ως παράγοντας κατά της εμφάνισης κατάθλιψης [43], αλλά από την άλλη η έλλειψη πράσινου, η ηχορύπανση και η μόλυνση του αέρα που επικρατούν στα αστικά κέντρα συνεισφέρουν στην πιθανότητα εμφάνισης καταθλιπτικών περιπτώσεων [44]. Σε γενικότερο πλαίσιο, εμπειρίες σε κάθε στιγμή της ζωής μπορούν να πυροδοτήσουν καταθλιπτικά επεισόδια και καταθλιπτικές διαταραχές, όπως εργασιακές δυσκολίες [45], η Επιβίωση του Επιζώντος [46], ο θάνατος κοντινού προσώπου και οικογενειακά προβλήματα [47] δυναμικά μπορούν να προκαλέσουν κατάθλιψη. Πέρα από εμπειρίες, το επάγγελμα παίζει ρόλο στην πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης, ειδικά αν το άτομο είναι ιατρός ή νοσηλευτικό προσωπικό μιας και αυτά τα επαγγέλματα έχουν τα υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης και αυτοκτονιών [48].

Το φύλο, η εθνικότητα, η φυλή και η ταυτότητα φύλου είναι παράγοντες ρίσκου κατάθλιψης κυρίως λόγω κοινωνικοπολιτικών καταστάσεων [49], με τους άνδρες να παρουσιάζουν πιο εύκολα καταθλιπτικές διαταραχές μετά από διαζύγιο και εργασιακές δυσκολίες, ενώ οι γυναίκες φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο από θανάτους κοντινών προσώπων και σοβαρές ασθένειες [50]. Οι στρεσογόνοι παράγοντες της κατάθλιψης παρατηρείται περισσότερο στις γυναίκες και φαίνεται να

υπάρχει στενή σχέση μεταξύ αυτών των παραγόντων και της κατάθλιψης σε γυναίκες πάσης ηλικίας [51]. Αυτή η διαφορά στα δύο φύλα είναι αποτέλεσμα επιρροών του κοινωνικού περιβάλλοντος καθώς έχει βρεθεί πως δεν υπάρχει γενετική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων που να κάνει τις γυναίκες πιο ευαίσθητες στην εμφάνιση κατάθλιψης [52], ενώ ακόμα και κατά την εμμηνόπαυση, οι παράγοντες που επηρεάζουν την κατάθλιψη σχετίζονται με την ηλικία και όχι την εμμηνόπαυση καθ' αυτή [47]. Στερεότυπα και εμπειρίες που σχετίζονται με τη θηλυκή ταυτότητα φύλου συμβάλλουν σε μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης σε θηλυκότητες [53]. Αποδεικνύεται πως διαφορετικοί πληθυσμοί έχουν και διαφορετικές ευαισθησίες στην κατάθλιψη [49], το οποίο φαίνεται από το ότι οι Λευκοί άνδρες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν κατάθλιψη από τους Μαύρους άνδρες [49], με πιθανή εξήγηση τη μεγαλύτερη πρόωρη θνησιμότητα Μαύρων ανδρών σε μικτές κοινωνίες με αποτέλεσμα να επιβιώνουν οι υγιέστεροι από αυτούς [54]. Σε περιοχές που κυριαρχεί συντηρητισμός και έλλειψη δημοκρατίας τα οικονομικά προβλήματα και πολλές φορές η έλλειψη τροφής είναι από τα σημαντικότερα αίτια κατάθλιψης, ενώ οι γυναίκες επηρεάζονται περισσότερο από προβλήματα σχέσεων και οικογενειακά προβλήματα από δημοκρατικές κοινωνίες, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την Λαχώρη του Πακιστάν το 2008, στην οποία το 73% των γυναικών παρουσιάζουν οικονομικά προβλήματα, ενώ υπάρχουν δυσκολίες μεταξύ σχέσεων μητέρας-κόρης και μεταξύ σχέσεων παντρεμένου ατόμου με τους γονείς του συντρόφου του, γεγονότα που εντείνουν την πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης [45].

Η επίδραση ουσιών είτε σε πλαίσιο φαρμακευτικής αγωγής είτε λόγω χρήσης από εξάρτηση δύνανται να προκαλέσει κατάθλιψη. Το 20%-30% των ψυχιατρικών επιπτώσεων των θεραπειών για HIV είναι καταθλιπτικές διαταραχές [55] και συγκεκριμένα τα αντιρετροϊκά φάρμακα είναι γενικότερα πηγή νευροψυχιατρικών διαταραχών, με την επικινδυνότητα των παρενεργειών να αυξάνεται όσο περισσότερη διείσδυση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα προκαλεί το φάρμακο [56]. Η αγωγή κατά της Νόσου του Πάρκινσον όπως η αμανταδίνη και η λεβοντόπα, αλλά και φάρμακα για την καταπολέμηση της επιληψίας όπως η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη, η βιγαμπατρίνη, η λαμοτριγίνη και η τοπιραμάτη έχουν την κατάθλιψη στις κύριες παρενέργειες [56]. Η κατανάλωση αλκοόλ είναι ρίσκο για καταθλιπτικές διαταραχές [57], όπως και η χρήση ναρκωτικών όπως η μαριχουάνα και η κοκαΐνη [58].

3.2 Στάδια της Κατάθλιψης

Δεν υπάρχει κάποια ξεκάθαρη κατηγοριοποίηση ειδών της κατάθλιψης, όπως είδαμε στο Κεφάλαιο 2.2 για την AD. Παρόλα αυτά οι ψυχίατροι, όπως και η Αμερικανική Ψυχιατρική Ένωση χωρίζουν την κατάθλιψη σε **ήπια, μέτρια και σοβαρή**, ανάλογα με την ένταση των συμπτωμάτων [59]. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι αλλαγές στην όρεξη για φαγητό, προβλήματα ύπνου, αίσθημα θλίψης που συνοδεύεται πολλές φορές από οξυθυμία, δυσκολία σε λήψη αποφάσεων σε θέματα μικρής σημασίας, ενώ στις πιο σοβαρές περιπτώσεις παρουσιάζεται κούραση, σκέψεις ότι το άτομο δεν έχει καμία αξία και σκέψεις και απόπειρες αυτοκτονίας. Διαγνωστικά τεστ όπως το Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενούς-9 (PhQ-9) χρησιμοποιούν τον διαχωρισμό της κατάθλιψης στα τέσσερα προαναφερθέντα είδη [60].

3.3 Διάγνωση και θεραπεία της Κατάθλιψης

3.3.1 Διάγνωση

Για να διαγνωστεί ένα άτομο με κατάθλιψη, πρέπει να εμφανίζει συμπτώματα για σχεδόν όλη την ημέρα, κάθε μέρα και για δύο εβδομάδες [61]. Η εκτίμηση του σταδίου της κατάθλιψης και η ποσοτικοποίηση της ασθένειας γίνεται με διαγνωστικά τεστ όπως το PhQ-9 [60], η Καταγραφή Κατάθλιψης Μπεκ [62] και η **Κλίμακα Γηριατρικής Κατάθλιψης (Geriatric Depression Scale - GDS)** [63], η οποία θα αναλυθεί στο Κεφάλαιο 3.3.2.

3.3.2 Το GDS

Το GDS, στην πλήρη μορφή του, είναι ένα ερωτηματολόγιο τριάντα ερωτήσεων το οποίο στοχεύει κυρίως σε ηλικιωμένους άνω των 65 και χωρίζει τους μετέχοντες σε τέσσερις καταστάσεις: Νορμάλ, Ήπια Κατάθλιψη, Μέτρια Κατάθλιψη και Σοβαρή Κατάθλιψη [63]. Πέρα από το πλήρες GDS, υπάρχει και το σύντομο GDS με δεκαπέντε ερωτήσεις, με χρόνο ολοκλήρωσης 5-7 λεπτά. Στοχεύει σε αρκετά άρρωστους ασθενείς [63]. Η κλίμακα του σύντομου GDS είναι 0-15 με την κατάθλιψη να γίνεται πιο έντονη όσο ανεβαίνει το σκορ. Η ερμηνεία του GDS φαίνεται στον πίνακα 3.1

Σκορ στο GDS και κατάσταση	
Σκορ GDS	Στάδιο Κατάθλιψης
0-4	Νορμάλ
5-8	Ήπια Κατάθλιψη
9-11	Μέτρια Κατάθλιψη
12-15	Σοβαρή Κατάθλιψη

Table 3.1: Αντιστοιχία σκορ του GDS με τα στάδια της κατάθλιψης

3.4 Συσχέτιση Κατάθλιψης με την Νόσο Αλτσχάιμερ

Όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 2, η κατάθλιψη είναι παράγοντας ρίσκου για την εμφάνιση άνοιας, άρα και AD [6]. Έχει αποδειχθεί ότι άτομα με ιστορικό κατάθλιψης έχουν μεγαλύτερο ρίσκο να εμφανίσουν AD, έναντι ατόμων χωρίς ιστορικό κατάθλιψης, με έρευνα να δείχνει πως άτομα που είχαν λάβει διάγνωση κατάθλιψης το πολύ δέκα χρόνια πριν την έναρξη της έρευνας να έχουν ακόμα μεγαλύτερο ρίσκο για AD [64]. Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με κατάθλιψη έχουν 13.6-15.6 φορές μεγαλύτερη επικράτηση σε περιπτώσεις άνοιας από ότι άτομα χωρίς κατάθλιψη [65], το οποίο στηρίζει παραπάνω τους ισχυρισμούς ότι κατάθλιψη και AD συνδέονται, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται ότι η σύνδεση μεταξύ κατάθλιψης και AD σχετίζεται από την περίοδο έναρξης της κατάθλιψης [66], οπότε η ηλικία γίνεται μεγάλος παράγοντας για την ισχύ αυτής της σύνδεσης, μιας και η εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης σε μεγάλη ηλικία μπορεί να θεωρηθεί πρόδρομος άνοιας και, κατ' επέκταση, AD [67]. Αυτό θα μπορούσε να σημαίνει πως κατάθλιψη που ξεκινάει σε μεγαλύτερες ηλικίες μπορεί να έχει διαφορετική παθογένεση από αυτήν που ξεκινάει σε μικρότερες ηλικίες. Αν ισχύει αυτή η υπόθεση, τότε η κατάθλιψη σε μεγάλες ηλικίες μπορεί να μην αποτελεί παράγοντα ρίσκου, αλλά αποτέλεσμα της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας που οδηγεί σε AD [68]. Χαμηλή

γνωστική επίδοση σε καταθλιπτικούς ενήλικες μπορεί να αποτελέσει ικανή συνθήκη για διάγνωση AD [69].

Οι ειδικοί συμφωνούν ότι η κατάθλιψη, όχι απλά λειτουργεί ως παράγοντας ρίσκου για την άνοια, αλλά χειροτερεύει την πορεία της, όμως υπάρχει διαφωνία στο κατά πόσο η πορεία των συμπτωμάτων της κατάθλιψης επηρεάζει την AD [69]. Η υπόθεση ότι υπάρχει επιρροή της κατάθλιψης στην πρόοδο της AD δεν είναι αυθαίρετη διότι υπάρχουν αποδείξεις πως η κατάθλιψη και οι νευροεκφυλιστικές παθολογίες σε γενικό πλαίσιο έχουν κοινούς αιτιολογικούς μηχανισμούς [70]. Υπάρχουν φορές που η κατάθλιψη εμπλέκεται στην πρόοδο της MCI και στη μετατροπή της σε άνοια [71], ενώ πολλές φορές η κατάθλιψη αποκρύπτει τις πραγματικές νευροψυχολογικές επιπτώσεις της AD στον ασθενή, με αποτέλεσμα οι ειδικοί να περιμένουν να δράσουν οι αντικαταθλιπτικές θεραπείες πριν εξετάσουν το νευροψυχολογικό προφίλ του ασθενούς [69].

Ενώ η κατάθλιψη και η άνοια συνδέονται και φαίνεται η μία ασθένεια να αποτελεί ρίσκο της άλλης, υπάρχουν περιπτώσεις που οι δύο ασθένειες προσομοιάζουν η μία την άλλη. Περιπτώσεις αυτές γίνονται αντιληπτές μετά την φαρμακευτική θεραπεία της κατάθλιψης, καθώς αν πάψει να υφίσταται απόκλιση της γνωστικής απόδοσης του ασθενούς μετά τη θεραπεία με τα αντικαταθλιπτικά, δεν υφίσταται περίπτωση άνοιας [69]. Αντίστοιχα, η AD συγκεκριμένα, μπορεί να επηρεάσει τα συναισθήματα του ασθενούς και να δημιουργήσει απάθεια [69], η οποία μπορεί να μη σχετίζεται καθόλου με την κατάθλιψη [72].

Έχουν γίνει έρευνες για το πόσο η κατάθλιψη σε μεγάλη ηλικία μπορεί να προβλέψει την ύπαρξη AD. Το ρίσκο να εμφανίσει κάποιο άτομο AD διπλασιάζεται αν υπάρχει κατάθλιψη σε μεγάλη ηλικία και τετραπλασιάζεται αν η κατάθλιψη είναι σοβαρή [73]. Ταυτόχρονα, φαίνεται πως η αύξηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων με το χρόνο είναι το γεγονός που σχετίζεται παραπάνω με την πιθανότητα εμφάνισης AD [74]. Μία άλλη έρευνα [75] έδειξε ότι συμπτώματα κατάθλιψης επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης AD, αλλά μόνο αν έχουν εμφανιστεί μέχρι το πολύ πέντε έτη πριν την διάγνωση της AD, ενώ έρευνα του 2011 [76], έδειξε ότι η διάρκεια του πρώτου σοβαρού καταθλιπτικού επεισοδίου κάνει πιο πιθανή την εμφάνιση νευροεκφυλιστικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης και της AD, αλλά η σοβαρότητα του επεισοδίου δεν έχει καμία επιρροή πάνω στην πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας. Παρατηρούμε, από τα προαναφερθέντα, ότι σε προσπάθεια να αποδειχθεί αν η κατάθλιψη είναι καλός προβλέπτης της AD, όλες οι μέχρι τώρα έρευνες καταλήγουν να αποδείξουν ότι η κατάθλιψη απλά αυξάνει το ρίσκο για εμφάνιση AD. Σε καμία περίπτωση δεν αναφέρει κανείς ότι τα επίπεδα κατάθλιψης είναι ικανή πληροφορία για διάγνωση της ασθένειας.

Κεφάλαιο 4

Θεωρητικό Τεχνικό Υπόβαθρο

4.1 Εργαλεία και Βιβλιοθήκες της γλώσσας Python

4.1.1 Visual Studio Code

Το Visual Studio Code (VSCode) είναι ένα δωρεάν πρόγραμμα της Microsoft για επεξεργασία κώδικα. Αποτελεί ελαφρύτερη έκδοση του Visual Studio και είναι open source πρόγραμμα. Διατίθεται για Microsoft Windows, macOS και Linux. Υποστηρίζει πολλές γλώσσες όπως C, C++, Python, Java και Dart [77]. Ολόκληρη η διπλωματική εργασία γράφτηκε σε περιβάλλον VSCode.

4.1.2 NumPy

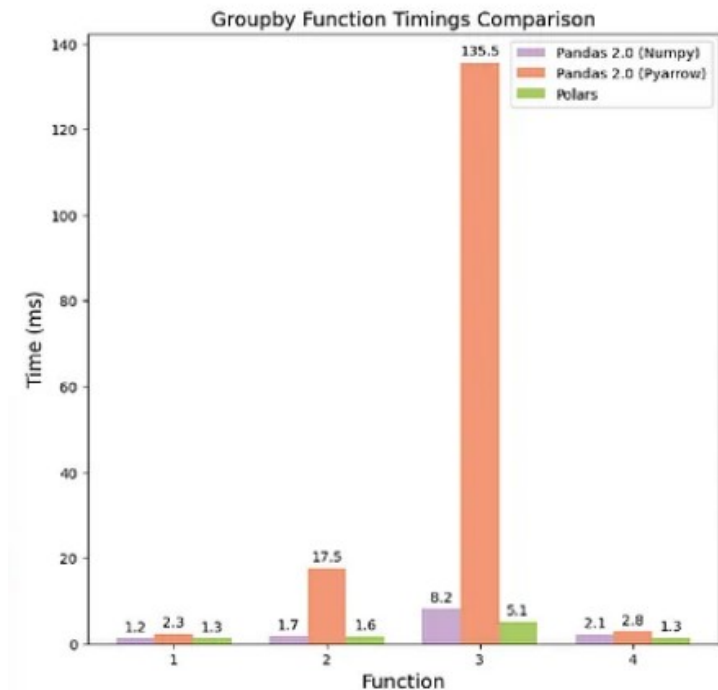
Η NumPy (εκ του Numerical Python) είναι μια βιβλιοθήκη της γλώσσας Python, η οποία βασίζεται σε μαθηματικές συναρτήσεις και διαχείριση πινάκων. Οι συναρτήσεις της μπορούν να χειριστούν μεγάλο όγκο δεδομένων με μεγάλη ταχύτητα καθώς η βάση τους είναι γραμμένη σε C [78]. Η NumPy χρησιμοποιείται από πολλές άλλες βιβλιοθήκες λειτουργώντας ως η βάση τους.

4.1.3 SciPy

Η SciPy (εκ του Scientific Python) είναι μια βιβλιοθήκη της Python που υλοποιεί αλγορίθμους για υπολογιστικές εφαρμογές επιστημών. Η βάση των συναρτήσεών της είναι γραμμένη σε γλώσσες όπως C, C++ και Fortran, με σκοπό την βελτίωση της ταχύτητας εκτέλεσης των εντολών [79]. Από την SciPy χρησιμοποιήθηκε ο φάκελος stats που περιέχει εφαρμογές όπως στατιστικά τεστ, υπολογισμό συντελεστών συσχέτισης κατά Pearson και κατά Spearman και διάφορες συναρτήσεις μάζας πιθανότητας.

4.1.4 Matplotlib

Η Matplotlib είναι βιβλιοθήκη της γλώσσας Python, η οποία χρησιμοποιείται για σχεδίαση γραφημάτων, σχεδίων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και τρισδιάστατων επιφανειών. Συνήθως η χρήση της γίνεται για γραφήματα στατιστικής, όπως ιστογράμματα, θηκογράμματα, ραβδογράμματα, διαγράμματα διασπορών και διαγράμματα πίτας, αλλά και για γραφικές παραστάσεις μαθηματικών συναρτήσεων [80]. Για τις ανάγκες της παρούσας διπλωματικής εργασίας χρησιμοποιήθηκε ο φάκελος pyplot ο οποίος περιέχει τα βασικά διαγράμματα της βιβλιοθήκης.



Σχήμα 4.1: Ενδεικτικό διάγραμμα ταχύτητας εκτέλεσης της συνάρτησης 'groupby' σε Polars και Pandas 2.0. Η Polars είναι πιο γρήγορη από την Pandas 2.0 ανεξάρτητα της βιβλιοθήκης στην οποία η τελευταία βασίζεται

4.1.5 Polars

Η Polars είναι μια βιβλιοθήκη που χρησιμοποιείται για ανάλυση δεδομένων γραμμένη σε Rust, βασισμένη σε Apache Arrow και συμβατή με Rust, Python και JavaScript. Όπως και η βιβλιοθήκη Pandas παρέχει δομές δεδομένων όπως series και dataframes που είναι στην πράξη μονοδιάστατοι και δισδιάστατοι πίνακες αντίστοιχα, αλλά με τίτλο σε κάθε στήλη. Παρέχει δυνατότητες όπως ανάγνωση αρχείων Excel, csv και βάσεις δεδομένων SQL, όπως και δημιουργία τέτοιων αρχείων. Έχει μεγάλη ευκολία στον χειρισμό και την προεπεξεργασία δεδομένων με δυνατότητες εύκολης συγχώνευσης και αναδιαμόρφωσης δεδομένων. Χρησιμοποιείται κυρίως σε εφαρμογές ανάλυσης δεδομένων, στατιστικής και μηχανικής μάθησης [81]. Ο λόγος που στην παρούσα διπλωματική χρησιμοποιήθηκε η Polars είναι ότι είναι πιο γρήγορη σε κάθε τομέα από την Pandas, αλλά και από την Pandas 2.0, που είναι η Pandas με βάση το Arrow και όχι τη NumPy [82].

4.1.6 Statsmodels

Η Statsmodels είναι μία βιβλιοθήκη της Python που χρησιμοποιείται για δημιουργία στατιστικών μοντέλων. Περιέχει συναρτήσεις και κλάσεις για εκτίμηση στατιστικών μοντέλων, στατιστικά τεστ και παρέχει στατιστικά αποτελέσματα για κάθε εκτιμητή και προβλέπτη του μοντέλου. Για κάθε μοντέλο υπολογίζει την ποιότητά του με διάφορες μετρικές και την σχέση μεταξύ εξαρτημένων και ανεξάρτητων μεταβλητών μαζί με πιθανότητα συσχέτισης των δύο. Επίσης μπορεί να υπολογίσει τις προβλεπόμενες τιμές με βάση τα δεδομένα που έχουν εισαχθεί στο μοντέλο καθώς και τη διαφορά πραγματικών με εκτιμώμενων τιμών [83]. Χρησιμοποιήθηκε ο φάκελος api για τη δημιουργία μον-

τέλων Γενικευμένων Εξισώσεων Εκτίμησης, καθώς και ο φάκελος `mixed linear model` που βρίσκεται στον φάκελο `regression` για τη δημιουργία Μικτού Γραμμικού Μοντέλου.

4.1.7 Scikit-learn

Η Scikit-learn (sklearn) είναι μια βιβλιοθήκη της Python που συνήθως χρησιμοποιείται για εφαρμογές μηχανικής μάθησης, καθώς και για εκτίμηση μοντέλων μηχανικής μάθησης ή στατιστικών μοντέλων. Περιλαμβάνει έναν μεγάλο αριθμό αλγορίθμων για ταξινόμηση, παλινδρόμηση και ομαδοποίηση δεδομένων όπως και για σύγκριση μοντέλων. Οι αλγόριθμοί της είναι πολύ γνωστοί σε χρήστες μοντέλων μηχανικής μάθησης. Κάποιοι από αυτούς είναι τα δέντρα αποφάσεων, οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης, γραμμική παλινδρόμηση, λογιστική παλινδρόμηση και τυχαία δάση. Είναι πολύ διαδεδομένη στην επιστήμη της τεχνητής νοημοσύνης και στην επιστήμη των δεδομένων [84]. Οι φάκελοι που χρησιμοποιήθηκαν είναι ο `model selection` για διαχωρισμό των δεδομένων σε δεδομένα εκπαίδευσης και εξέτασης, αλλά και για διαδικασία `k-fold` και ο `metrics` για υπολογισμό σφάλματος.

4.2 Στατιστική

4.2.1 Συντελεστές Συσχέτισης

Ο συντελεστής συσχέτισης είναι μία μετρική που υποδηλώνει γραμμική συσχέτιση μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών X και Y . Υπάρχουν πολλοί τύποι συντελεστών συσχέτισης, ο καθένας με τη δική του χρησιμότητα και χαρακτηριστικά, αλλά όλοι ακολουθούν το εξής χαρακτηριστικό: Το εύρος τους είναι ± 1 με τις αρνητικές τιμές να υποδηλώνουν ότι όταν αυξάνεται η μία μεταβλητή, η άλλη μειώνεται (αρνητική συσχέτιση), οι θετικές τιμές σημαίνουν ότι οι δύο μεταβλητές παρουσιάζουν την ίδια μορφή μεταβολής, αύξηση ή μείωση (θετική συσχέτιση), ενώ αν ο συντελεστής είναι 0, οι δύο μεταβλητές είναι ανεξάρτητες και δεν επηρεάζει η μία την άλλη [85].

Υπάρχουν δύο συντελεστές συσχέτισης που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την διπλωματική και αυτοί είναι ο συντελεστής **Pearson-r** και ο συντελεστής **Spearman-r**.

Ο συντελεστής **Pearson-r** είναι ο λόγος μεταξύ της συμμεταβλητότητας δύο τυχαίων μεταβλητών X και Y προς το γινόμενο των τυπικών αποκλίσεων τους [86]. Αυτός ο ορισμός καθιστά τον **Pearson-r** μια κανονικοποιημένη μέτρηση της συμμεταβλητότητας των δύο μεταβλητών. Ο συντελεστής μετράει μόνο τη γραμμική συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών και αγνοεί οποιαδήποτε άλλη σχέση μεταξύ τους. Ο μαθηματικός τύπος του συντελεστή **Pearson-r** για έναν πληθυσμό είναι:

$$\rho_{XY} = \frac{\text{cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (4.1)$$

όπου

- σ_X είναι η τυπική απόκλιση της X
- σ_Y είναι η τυπική απόκλιση της Y
- $\text{cov}(X, Y)$ είναι η συμμεταβλητότητα των X, Y η οποία υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{cov}(X, Y) = E[(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)] \quad (4.2)$$

όπου μ_X και μ_Y οι μέσες τιμές των X και Y αντίστοιχα [87]

Για ένα τυχαίο δείγμα υπολογίζεται ο δειγματικός Pearson-r. Οι διαφορές του είναι ότι στη θέση των μέσων τιμών των μεταβλητών X και Y , μπαίνουν οι δειγματικές μέσες τιμές \bar{x} και \bar{y} και στη θέση των τυπικών αποκλίσεων σ_X και σ_Y μπαίνουν οι δειγματικές τυπικές αποκλίσεις S_X και S_Y , ενώ αλλάζει και ο τύπος της συμμεταβλητότητας. Η δειγματική μέση τιμή της X υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (4.3)$$

όπου n το μέγεθος του δείγματος. Ομοίως βγαίνει η \bar{y} . Η δειγματική τυπική απόκλιση S_X της X υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$S_X = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (4.4)$$

Ομοίως βγαίνει η S_Y [87]. Ο τύπος της δειγματικής συμμεταβλητότητας γίνεται:

$$q = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n - 1} \quad (4.5)$$

Άρα από τις 4.1, 4.4 και 4.5 βγαίνει πως ο δειγματικός Pearson-r υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (4.6)$$

Ο Pearson-r μπορεί να υπολογιστεί και μέσω Μικτών Γραμμικών Μοντέλων, αλλά αυτό θα αναλυθεί στο Κεφάλαιο 4.2.3

Ο συντελεστής Spearman-r είναι μια μη παραμετρική μέτρηση συσχέτισης που εξετάζει πόσο καλά η σχέση μεταξύ δύο τυχαίων μεταβλητών X και Y μπορεί να περιγραφεί από μία μονότονη συνάρτηση [88]. Ο Spearman-r δεν περιορίζεται μόνο στην περιγραφή γραμμικής συσχέτισης όπως ο Pearson-r, κάνοντάς τον μια πιο γενική έκφραση συσχέτισης με τις ακραίες τιμές του (-1 και 1) να σημαίνουν μόνο όταν η μία μεταβλητή είναι μονότονη συνάρτηση της άλλης. Χρησιμοποιεί τους βαθμούς των μεταβλητών, δηλαδή την αντικατάσταση κάθε τιμής του συνόλου τιμών με την θέση που θα είχαν, αν οι τιμές ταξινομούσαν κατά αύξουσα σειρά [89].

Ο Spearman-r είναι ο Pearson-r αν αντί για τις ίδιες τις μεταβλητές X και Y τοποθετηθούν στην 4.1 οι βαθμοί τους $R[X]$ και $R[Y]$. Αυτό σημαίνει πως ο συντελεστής υπολογίζεται ως εξής:

$$r_s = \frac{cov(R[X], R[Y])}{\sigma_{RX} \sigma_{RY}} \quad (4.7)$$

όπου οι συμμεταβλητότητα και οι τυπικές αποκλίσεις υπολογίζονται μέσω των δειγματικών εξισώσεων, μιας και ο Spearman-r λόγω ορισμού απευθύνεται σε δεδομένα δειγμάτων [88].

4.2.2 Εκτίμηση Μέσης Τιμής

Έστω X μία τυχαία μεταβλητή με κάποια κατανομή πιθανότητας. Πολλές φορές δεν είναι εφικτό να είναι γνωστή η κατανομή της. Θεωρούμε ως τυχαίο δείγμα της X ένα σύνολο τυχαίων μεταβλητών X_1, X_2, \dots, X_n οι οποίες έχουν την ίδια κατανομή με την X . Το συγκεκριμένο δείγμα είναι

ένα σύνολο τιμών x_1, x_2, \dots, x_n που είναι αποτέλεσμα πραγματοποίησης ενός τυχαίου δείγματος και καλείται δειγματικό σημείο η διαστάσεων. Με λίγα λόγια το συγκεκριμένο δείγμα αντιστοιχεί σε η μετρήσεις της X κάτω από τις ίδιες συνθήκες [90].

Κάθε συνάρτηση ενός τυχαίου δείγματος παρατηρήσεων που δεν περιέχει άγνωστα μεγέθη ονομάζεται στατιστικό του δείγματος [90]. Αυτό καθιστά το στατιστικό τυχαία μεταβλητή, αφού είναι συνάρτηση τυχαίων μεταβλητών και για την ώρα θα τη συμβολίσουμε με $Y = g(X_1, X_2, \dots, X_n)$. Τα πιο γνωστά στατιστικά είναι ο δειγματικός μέσος που δίνεται από την εξίσωση 4.3 και η δειγματική διακύμανση που είναι η εξίσωση 4.4 υψωμένη στο τετράγωνο. Όταν ένα στατιστικό χρησιμοποιείται για την εκτίμηση μιας άγνωστης παραμέτρου ονομάζεται εκτιμητής [90].

Έστω παράμετρος θ της X . Ο εκτιμητής της θ δίνεται από την έκφραση $\hat{\Theta} = g(X_1, X_2, \dots, X_n)$ ενώ η τιμή $\hat{\theta} = g(x_1, x_2, \dots, x_n)$ αποτελεί εκτίμηση της θ [90]. Ένας εκτιμητής που είναι:

1. Αμερόληπτος, δηλαδή $E[\hat{\Theta}] = \theta$
2. Αποτελεσματικός, δηλαδή αν $\hat{\Theta}$ αμερόληπτος, τότε $Var(\hat{\Theta}) \leq Var(\hat{\Theta}_i)$, όπου $\hat{\Theta}_i$ οποιοσδήποτε άλλος αμερόληπτος εκτιμητής
3. Συνεπής, δηλαδή $\lim_{n \rightarrow \infty} \hat{\Theta} = \theta$
4. Επαρκής, δηλαδή ότι χρησιμοποιεί όλες τις πληροφορίες του δείγματος.

θεωρείται καλός εκτιμητής. Αποδεικνύεται πως ο δειγματικός μέσος είναι καλός εκτιμητής της μέσης τιμής της X [90].

Ο εκτιμητής $\hat{\Theta}$ είναι και αυτός μια τυχαία μεταβλητή, με αποτέλεσμα κάθε δείγμα τιμών να οδηγεί σε διαφορετική εκτίμηση άρα σε ένα δείγμα παρουσιάζεται δειγματικό λάθος. Είναι επιθυμητό να έχουμε μια μέτρηση της ακρίβειας της μέτρησης, ή αλλιώς το μέγεθος του δειγματικού λάθους. Σε έναν αμερόληπτο με μικρή διακύμανση εκτιμητή, ένα μεγάλο ποσοστό των εκτιμήσεων θα απέχει μικρή απόσταση από την τιμή θ [90]. Συνεπάγεται ότι η ακρίβεια της εκτίμησης ενός αμερόληπτου εκτιμητή εξαρτάται από τη διακύμανσή του. Η πιθανότητα δειγματικού σφάλματος για ένα εύρος τιμών ϵ και με δεδομένο ότι η συνάρτηση κατανομής του $\hat{\Theta}$ είναι γνωστή, είναι:

$$P(|\hat{\Theta} - \theta| < \epsilon) \quad (4.8)$$

Το ϵ είναι μία τιμή που ορίζει την ανεκτικότητα του σφάλματος [90].

Είναι απαραίτητο να βρεθεί μία μέθοδος ώστε να λυθεί το πρόβλημα της ακρίβειας. Μια λύση που παρουσιάζει ενδιαφέρον είναι η κατασκευή ενός διαστήματος που η τιμή θ θα βρίσκεται μέσα σε αυτό με πιθανότητα $1 - \alpha$. Το διάστημα αυτό ονομάζεται **Διάστημα Εμπιστοσύνης** ενώ η τιμή $1 - \alpha$ ονομάζεται Επίπεδο Εμπιστοσύνης [90]. Αν ορίσουμε το διάστημα εμπιστοσύνης ως ένα σύνολο τιμών $(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2)$ τότε ισχύει η σχέση:

$$P(\hat{\theta}_1 < \theta < \hat{\theta}_2) = 1 - \alpha \quad (4.9)$$

Συνήθως ορίζεται $\alpha = 0.05$ άρα σχηματίζεται ένα επίπεδο εμπιστοσύνης 95% [90]. Με λίγα λόγια, προσδιορίζεται η ποσότητα ϵ η οποία όταν προστεθεί και αφαιρεθεί από τον $\hat{\Theta}$ θα δημιουργεί ένα διάστημα που θα περιέχει την τιμή θ με πιθανότητα $1 - \alpha$. Για να προσδιοριστεί το διάστημα εμπιστοσύνης είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε ότι ο εκτιμητής είναι αμερόληπτος και την συνάρτηση πυκνότητας του εκτιμητή [90].

Αν τυποποιηθεί ο εκτιμητής $\hat{\Theta}$ σε μια μεταβλητή Z για την οποία ισχύει:

$$Z = \frac{\hat{\Theta} - \theta}{\sigma_{\Theta}} \quad (4.10)$$

τότε ισχύει πως $E[Z] = 0$ και $\sigma_Z = 1$. Επίσης, αν η κατανομή της $\hat{\Theta}$ είναι συμμετρική, το ίδιο θα ισχύει και για την κατανομή της Z [90]. Για να βρεθεί το διάστημα που η Z περιέχει την τιμή 0 για επίπεδο εμπιστοσύνης $1 - \alpha$, πρέπει να βρεθούν οι κρίσιμες τιμές της Z , δηλαδή μία τιμή που η πιθανότητα η Z να είναι μικρότερη ή ίση από αυτήν είναι $\alpha/2$ και μία τιμή που η πιθανότητα η Z να είναι μεγαλύτερη ή ίση από αυτήν να είναι πάλι $\alpha/2$. Ονομάζουμε αυτές τις τιμές $z_{\alpha/2}$ και $z_{1-\alpha/2}$ αντίστοιχα. Λόγω συμμετρίας ισχύει $z_{\alpha/2} = -z_{1-\alpha/2}$ [90]. Δημιουργούνται λοιπόν οι ακόλουθες σχέσεις:

$$\begin{aligned} P(-z_{1-\alpha/2} < Z < z_{1-\alpha/2}) &= 1 - \alpha \\ P(-z_{1-\alpha/2} < \frac{\hat{\Theta} - \theta}{\sigma_{\Theta}} < z_{1-\alpha/2}) &= 1 - \alpha \\ P(-z_{1-\alpha/2} \cdot \sigma_{\Theta} < \hat{\Theta} - \theta < z_{1-\alpha/2} \cdot \sigma_{\Theta}) &= 1 - \alpha \\ P(-\hat{\Theta} - z_{1-\alpha/2} \cdot \sigma_{\Theta} < -\theta < -\hat{\Theta} + z_{1-\alpha/2} \cdot \sigma_{\Theta}) &= 1 - \alpha \\ P(\hat{\Theta} + z_{1-\alpha/2} \cdot \sigma_{\Theta} > \theta > \hat{\Theta} - z_{1-\alpha/2} \cdot \sigma_{\Theta}) &= 1 - \alpha \\ P(\hat{\Theta} - z_{1-\alpha/2} \cdot \sigma_{\Theta} < \theta < \hat{\Theta} + z_{1-\alpha/2} \cdot \sigma_{\Theta}) &= 1 - \alpha \end{aligned} \quad (4.11)$$

Στην περίπτωση λοιπόν, που η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας της Z είναι γνωστή, μπορώ με τη βοήθειά της να υπολογίσω το διάστημα εμπιστοσύνης που χρειάζομαι για επίπεδο $1 - \alpha$.

Έστω ότι πρέπει να εκτιμηθεί η μέση τιμή μιας μεταβλητής X της οποίας η κατανομή είναι άγνωστη, μέσα από δείγμα n στοιχείων. Η κατανομή των παρατηρήσεων του δείγματος είναι και αυτή άγνωστη. Παρόλα αυτά, αν το μέγεθος του δείγματος είναι πολύ μεγάλο, όπου πολύ μεγάλο $n \geq 30$, οι παρατηρήσεις είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους και έχουν ίδια μέση τιμή και διασπορά, τότε είναι ορθό να θεωρηθεί ότι ο εκτιμητής της μέσης τιμής που δίνεται από την εξίσωση 4.3, ακολουθεί κανονική κατανομή. Αυτό ονομάζεται Κεντρικό Οριακό Θεώρημα [90]. Θεωρούμε λοιπόν ότι $\bar{X} \sim N(\mu, \frac{S_x^2}{n})$ όπου μ η μέση τιμή της X και S_x^2 η δειγματική διακύμανση της X . Η κανονικοποίηση της \bar{X} κατά την εξίσωση 4.10, μας δίνει μία τυχαία μεταβλητή που ακολουθεί **κατανομή t-Student με n-1 βαθμούς ελευθερίας** [91] και η μορφή της είναι:

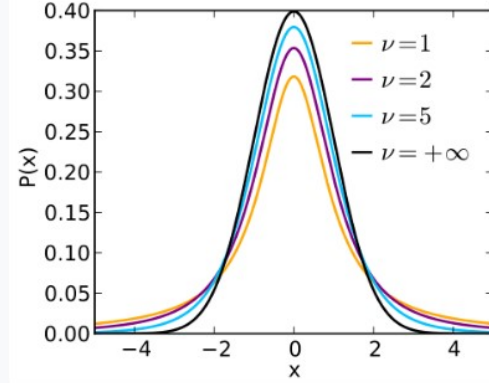
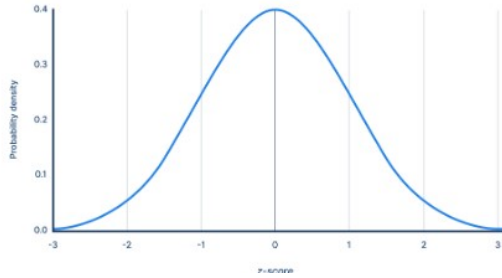
$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{S_x / \sqrt{n}} \quad (4.12)$$

οπότε το διάστημα εμπιστοσύνης δίνεται από την εξίσωση:

$$P(\bar{x} - t_{1-\alpha/2} \cdot \frac{S_x}{\sqrt{n}} < \mu < \bar{x} + t_{1-\alpha/2} \cdot \frac{S_x}{\sqrt{n}}) = 1 - \alpha \quad (4.13)$$

με την τιμή $t_{1-\alpha/2}$ να είναι η κρίσιμη τιμή της κατανομής t-student.

Όταν κάνουμε μια υπόθεση για την μέση τιμή (για παράδειγμα $\mu = 0$) πρέπει να βρεθεί η πιθανότητα να ισχύει αυτή η υπόθεση. Η **p-value** είναι μία τιμή που δίνει την πιθανότητα να παρατηρηθούν τιμές τουλάχιστον όσο ακραίες όσο η τιμή που παρατηρούμε αυτή τη στιγμή, υπό την υπόθεση ότι η αρχική υπόθεση ισχύει [92]. Σε τιμές άνω του 0.05 η αρχική υπόθεση δεν μπορεί να απορριφθεί.



Σχήμα 4.2: α) Συνάρτηση Πυκνότητας Πιθανότητας Τυπικής Κανονικής Κατανομής $N \sim (0, 1)$. β) Συνάρτηση Πυκνότητας Πιθανότητας Κατανομής t-Student για ν βαθμούς ελευθερίας. Παρατηρείται πως όταν $\nu \rightarrow \infty$, η κανανομή γίνεται $N \sim (0, 1)$

4.2.3 Μοντέλα Μικτών Φαινομένων

Στις επιστήμες υγείας, οι μετρήσεις βιομετρικών στοιχείων, όπως για παράδειγμα η αρτηριακή πίεση, είναι χρήσιμες για μελέτες που θέλουν να ερευνήσουν τις αλλαγές αυτών των στοιχείων με τον χρόνο. Παρόλα αυτά δεν είναι εφικτό να ελεγχθούν οι συνθήκες υπό τις οποίες λαμβάνονται οι μετρήσεις και μπορεί να υπάρξει μεγάλη διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών στο πόσες μετρήσεις γίνονται και τότε [93]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα δεδομένα των ασθενών να είναι ανομοιομορφα. Στατιστικολόγοι προσπάθησαν να αντιμετωπίσουν αυτό το πρόβλημα με το σχεδιασμό στατιστικών μοντέλων που υπολογίζουν την κατανομή των **Τυχαίων Φαινομένων**, δηλαδή των παραμέτρων που αλλάζουν με το άτομο [93]. Ένα τέτοιο μοντέλο είναι το **Γραμμικό Μοντέλο Μικτών Φαινομένων (MixedLM)** [93].

Το Γραμμικό Μοντέλο Μικτών Φαινομένων είναι ένα μοντέλο πολλών μεταβλητών που ομαδοποιεί τα δεδομένα με βάση κάποιο χαρακτηριστικό της επιλογής του χρήστη (για παράδειγμα δεδομένα ανά ασθενή) και χωρίζει τα δεδομένα σε **Τυχαία Φαινόμενα** και σε **Σταθερά Φαινόμενα** που συνήθως είναι οι προβλέπτες [93]. Το μοντέλο περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{X}_i \alpha + \mathbf{Z}_i \mathbf{b}_i + \mathbf{e}_i \quad (4.14)$$

όπου

- \mathbf{y}_i είναι ένα διάνυσμα των μεταβλητών αποτελεσμάτων για την ομάδα i με διαστάσεις $(n_i \times 1)$ με n_i να είναι ο αριθμός παρατηρήσεων της ομάδας i . Έχει μέση τιμή μ_i ιδίων διαστάσεων με την y_i και η διασπορά του δίνεται από έναν πίνακα Σ διαστάσεων $(n_i \times n_i)$
- α είναι ένα διάνυσμα αγνώστων παραμέτρων πληθυσμού, ή αλλιώς τα σταθερά φαινόμενα, με διαστάσεις $(p \times 1)$ όπου p ο αριθμός των παραμέτρων
- \mathbf{X}_i είναι ένας γνωστός πίνακας $(n_i \times p)$ που συνδέει το α με το y_i
- \mathbf{b}_i είναι ένα διάνυσμα αγνώστων παραμέτρων ομάδας, ή αλλιώς τα τυχαία φαινόμενα, με διαστάσεις $(k \times 1)$, όπου k ο αριθμός των τυχαίων φαινομένων. Θεωρούμε ότι τα τυχαία φαινόμενα

ακολουθούν κανονική κατανομή με μέση τιμή $\mathbf{0}$ και θετικά ορισμένο πίνακα συμεταβλητότητας \mathbf{D} διαστάσεων $(k \times k)$

- \mathbf{Z}_i είναι ένας γνωστός πίνακας $(n_i \times k)$ που συνδέει το b_i με το y_i
- \mathbf{e}_i είναι ένα διάνυσμα τυχαίων σφαλμάτων διαστάσεων ίδιων με το y_i το οποίο θεωρείται ότι ακολουθεί κανονική κατανομή μέσης τιμής $\mathbf{0}$ και θετικά ορισμένο πίνακα συμεταβλητότητας \mathbf{D} διαστάσεων $(k \times k)$

Οι πίνακες y_i είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους και ο καθένας έχει μέση τιμή $\mu_i = \mathbf{X}_i \alpha$ και πίνακα συμεταβλητότητας $\mathbf{V}_i = \mathbf{R}_i + \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}_i^T$ [93]. Απλοποίηση του μοντέλου μας δίνει $\mathbf{R}_i = \sigma^2 \mathbf{I}$, όπου \mathbf{I} μοναδιαίος πίνακας. Αν κάθε i -οστό στοιχείο γίνει γραμμή ενός νέου πίνακα που περιέχει τα στοιχεία όλων των ομαδοποιήσεων το μοντέλο γενικεύεται και λαμβάνονται τα:

- $\mathbf{y} = [\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n]^T$ που ακολουθεί κανονική κατανομή $\mathbf{y} \sim N(\mathbf{X}\alpha, \Sigma)$ όπου $\Sigma = \text{diag}(\mathbf{V}_1, \mathbf{V}_2, \dots, \mathbf{V}_n)$
- $\mathbf{X} = [\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_n]^T$
- $\mathbf{b} = [\mathbf{b}_1, \mathbf{b}_2, \dots, \mathbf{b}_n]^T$ που ακολουθεί κανονική κατανομή $\mathbf{b} \sim N(0, \bar{\mathbf{D}})$ όπου $\bar{\mathbf{D}} = \text{diag}(\mathbf{D}, \mathbf{D}, \dots, \mathbf{D})$
- $\mathbf{R} = \text{diag}(\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots, \mathbf{R}_n)$, άρα ισχύει και ότι $\Sigma = \mathbf{R} + \mathbf{Z} \bar{\mathbf{D}} \mathbf{Z}^T$
- $\mathbf{Z} = \text{diag}(\mathbf{Z}_1, \mathbf{Z}_2, \dots, \mathbf{Z}_n)$

Για γνωστά \mathbf{D} και \mathbf{R} και ορίζοντας $\mathbf{v} = \mathbf{R} + \mathbf{Z} \mathbf{D} \mathbf{Z}^T$, ο εκτιμητής γενικευμένων ελαχίστων τετραγώνων είναι:

$$\hat{\alpha}(\theta) = (\mathbf{X}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{V}^{-1} \mathbf{y} \quad (4.15)$$

όπου θ διάνυσμα που περιέχει τα μοναδικά στοιχεία των \mathbf{D} και \mathbf{R} , ενώ για τα τυχαία γεγονότα:

$$\hat{\mathbf{b}}(\theta) = \bar{\mathbf{D}} \mathbf{Z}^T \mathbf{V}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{X} \hat{\alpha}(\theta)) \quad (4.16)$$

Οι εκτιμητές για τα σ και θ είναι είτε Μέγιστης Πιθανοφάνειας (ML), οι οποίοι είναι αυτοί που μεγιστοποιούν τον Λογάριθμο της Πιθανότητας (log-likelihood) σύμφωνα με την πυκνότητα πιθανότητας της \mathbf{y} για α, σ και θ , είτε Περιορισμένης Μέγιστης Πιθανοφάνειας (REML) οι οποίοι ορίζονται ως τα στοιχεία που μεγιστοποιούν τον log-likelihood βασισμένα σε $n - p$ γραμμικά ανεξάρτητες μεταβλητές σφάλματος [94].

Η εκτέλεση των Γραμμικών Μικτών Μοντέλων στη βιβλιοθήκη statsmodels, η οποία χρησιμοποιείται στην παρούσα διπλωματική, είναι αυτή που παρουσίασαν οι Lindstrom και Bates στο [94], η οποία έχει διαφορετικές υπολογιστικές μεθόδους για τις εκτιμήσεις των παραμέτρων των μοντέλων. Οι αλλαγές που πρότειναν για βελτίωση της ταχύτητας είναι να παραλειφθεί το σ από τους υπολογισμούς, να αντικατασταθεί το α στην i -οστή επανάληψη από το $\hat{\alpha}$ και χρήση αποσύνθεσης πινάκων.

Το log-likelihood για την εκτίμηση REML υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$l_R(\alpha, \sigma, \theta | \mathbf{y}) = -\frac{1}{2} \log |\sigma^2 \sum_{i=1}^n \mathbf{X}_i^T \mathbf{V}_i(\theta)^{-1} \mathbf{X}_i| + l_F(\alpha, \sigma \theta | \mathbf{y}) \quad (4.17)$$

όπου l_F η log-likelihood για εκτίμηση μέγιστης πιθανοφάνειας και ορίζεται ως:

$$l_F(\alpha, \sigma, \theta | \mathbf{y}) = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log |\sigma^2 \mathbf{V}_i(\theta)| - \frac{1}{2} \sigma^2 \sum_{i=1}^n \mathbf{r}_i^T \mathbf{V}_i(\theta)^{-1} \mathbf{r}_i \quad (4.18)$$

με το \mathbf{r}_i να ορίζεται ως $\mathbf{r}_i = \mathbf{y}_i - \mathbf{X}_i \alpha$. Το σ εκτιμάται για REML με την εξής εξίσωση:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{N-p} \sum_{i=1}^n \mathbf{r}_i^T \mathbf{V}_i^{-1} \mathbf{r}_i \quad (4.19)$$

όπου $N = \sum_{i=1}^n n_i$. Έτσι βγαίνει η εξίσωση profile log-likelihood που η βελτιστοποίηση αυτής είναι πιο απλή και γρήγορη από αυτή της Εξίσωσης 4.17 και ο ανάστροφος Εσσιανός της profile log-likelihood δίνει τον πίνακα συμμεταβλητότητας για τα α και θ . Η εξίσωση αυτή είναι η παρακάτω

$$p_R(\alpha, \theta | \mathbf{y}) = -\frac{1}{2} \log \left| \sum_{i=1}^n \mathbf{X}_i^T \mathbf{V}_i(\theta)^{-1} \mathbf{X}_i \right| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log |\mathbf{V}_i(\theta)| - \frac{1}{2} (N-p) \log \left[\sum_{i=1}^n \mathbf{r}_i^T \mathbf{V}_i(\theta)^{-1} \mathbf{r}_i \right] \quad (4.20)$$

Οι υπολογισμοί για τη βελτιστοποίηση απλοποιούνται αν υποτεθεί ότι ο πίνακας συμμεταβλητότητας της $\mathbf{y}_i | \mathbf{b}_i$ είναι $\sigma^2 \mathbf{I}$. Εκεί ο πίνακας $\begin{bmatrix} \mathbf{Z}_i & \mathbf{X}_i \end{bmatrix}$ μπορεί να γραφτεί σε QR μορφή ως εξής:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{Z}_i & \mathbf{X}_i \end{bmatrix} = \mathbf{Q}_i \mathbf{R}_i = \begin{bmatrix} \mathbf{Q}_{i(1)} & \mathbf{Q}_{i(2)} & \mathbf{Q}_{i(3)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{R}_{i(11)} & \mathbf{R}_{i(12)} \\ \mathbf{0} & \mathbf{R}_{i(22)} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{bmatrix} \quad (4.21)$$

όπου ο πίνακας \mathbf{Q}_i είναι τετραγωνικός και ο πίνακας \mathbf{R}_i είναι άνω τριγωνικός πίνακας.

Οι εκτιμήσεις για \mathbf{V} , α και \mathbf{b} βγαίνουν ως εξής:

$$\begin{aligned} \overline{\mathbf{V}}_i &= \mathbf{I} + \mathbf{R}_{i(11)} \mathbf{D} \mathbf{R}_{i(11)}^T \\ \overline{\mathbf{V}} &= \text{diag}(\overline{\mathbf{V}}_1, \overline{\mathbf{V}}_2, \dots, \overline{\mathbf{V}}_n, \mathbf{I}_p) \end{aligned} \quad (4.22)$$

για την εκτίμηση του \mathbf{V}

$$\hat{\alpha} = (\mathbf{R}^T \overline{\mathbf{V}}^{-1} \mathbf{R})^{-1} \mathbf{R}^T \overline{\mathbf{V}}^{-1} \mathbf{c} \quad (4.23)$$

για την εκτίμηση του α και

$$\hat{\mathbf{b}}_i = \mathbf{D} \mathbf{R}_{i(11)}^T \overline{\mathbf{V}}_i^{-1} (\mathbf{c}_{i(1)} - \mathbf{R}_{i(12)} \hat{\alpha}) \quad (4.24)$$

για την εκτίμηση των \mathbf{b}_i . Για τις παραμέτρους των εξισώσεων 4.23 και 4.24 ισχύουν:

$$\overline{\mathbf{Q}} \mathbf{R} = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_{1(12)} \\ \mathbf{R}_{2(12)} \\ \vdots \\ \mathbf{R}_{n(12)} \end{bmatrix} \quad \mathbf{R} = \begin{bmatrix} \mathbf{R}_{1(12)} \\ \mathbf{R}_{2(12)} \\ \vdots \\ \mathbf{R}_{n(12)} \\ \overline{\mathbf{R}} \end{bmatrix} \quad \mathbf{c}_{i(1)}^T = \mathbf{y}_i^T \mathbf{Q}_{i(1)} \quad (4.25)$$

Για την εκτίμηση της επίδοσης ενός MixedLM χρησιμοποιούνται κάποιες μετρικές και μέθοδοι. Η μια από αυτές είναι το μέγιστο log-likelihood το οποίο μπορεί να επιτευχθεί [94], το οποίο αντικατοπτρίζει την πιθανότητα να εμφανιστούν τα δεδομένα του δείγματος, δεδομένων των παραμέτρων που

εκτιμήθηκαν. Μεγαλύτερο log-likelihood (δηλαδή πλησιέστερο του μηδενός λόγω λογαριθμικής κλίμακας) σημαίνει καλύτερη απεικόνιση των δεδομένων. Επίσης, όπως και σε μοντέλα μηχανικής μάθησης, παίζει σημαντικό ρόλο στην επίδοση και την αξιοπιστία του μοντέλου η **πόλωση (bias)**. Η πόλωση είναι μια μετρική που εκφράζεται ως η μέση τιμή της διαφοράς των αναμενόμενων τιμών του εκτιμητή και της πραγματικής τιμής της παραμέτρου [95] (η διαφορά αυτή είναι τα **υπόλοιπα (residuals)** του μοντέλου).

$$bias = E[\hat{\theta} - \theta] \quad (4.26)$$

όπου θ εκτιμητής. Αν η πόλωση είναι ίση με το 0 τότε ο εκτιμητής είναι αμερόληπτος.

Εξαιρετικά μεγάλης σημασίας για την ποιότητα ενός MixedLM είναι και τα υπόλοιπα του μοντέλου, με αρκετή πληροφορία για την ποιότητά τους να έρχεται από διαγράμματα των προσαρμοσμένων τιμών και υπολοίπων, όπως και τα διαγράμματα ποσοστών (QQ Plots). Τα υπόλοιπα ελέγχονται για κανονικότητα (να ακολουθούν κανονική κατανομή) και ομοσκεδαστικότητα (να έχουν όλα την ίδια τυπική απόκλιση), καθώς η αρχική υπόθεση στη δημιουργία του μοντέλου είναι ότι τα υπόλοιπα και ακολουθούν κανονική κατανομή και ακολουθούν ομοσκεδαστικότητα [96]. Τα QQ Plots των υπολοίπων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εκτιμηθεί η κανονικότητα των υπολοίπων αλλά και των τυχαίων γεγονότων. Για να υποτεθεί κανονικότητα των τυχαίων γεγονότων θα πρέπει τα σημεία στο QQ Plot να διασκορπίζονται γύρω από τη διχοτόμο, ενώ μπορούν να υπολογιστούν περιοχές ανεκτικότητας στα QQ Plots που αν ένα ποσοστό των σημείων είναι μέσα σε αυτές, τα υπόλοιπα ακολουθούν κανονική κατανομή. Παρόμοια με τις περιοχές ανεκτικότητας μπορούν να σχεδιαστούν και διαστήματα ανεκτικότητας για τα διαγράμματα προσαρμοσμένων τιμών και υπολοίπων για να φανεί αν υπάρχει ομοσκεδαστικότητα [96].

Μια μετρική που χρησιμοποιείται και αυτή σε εφαρμογές και μοντέλα μηχανικής μάθησης είναι η διασταύρωση k-fold. Για τον υπολογισμό της, το δείγμα χωρίζεται σε k ίσα υποδείγματα ιδίου μεγέθους. Από τα k σύνολα, ένα κρατείται ως σύνολο δεδομένων επικύρωσης για το τεστ του μοντέλου, ενώ τα υπόλοιπα k-1 χρησιμοποιούνται ως δεδομένα εκπαίδευσης. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται k φορές [97]. Σε κάθε επανάληψη υπολογίζεται συνήθως το Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα μεταξύ των δεδομένων του συνόλου για επαλήθευση και των προβλέψεων, το οποίο υπολογίζεται με την εξής εξίσωση [98]:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (4.27)$$

και στο τέλος υπολογίζεται η μέση τιμή όλων των σφαλμάτων. Όσο πιο μεγάλη είναι η τιμή του μέσου σφάλματος τόσο μεγαλύτερη απόκλιση έχουν οι προβλέψεις από τα πραγματικά δεδομένα, το οποίο σημαίνει πως το μοντέλο δεν κάνει σωστές εκτιμήσεις.

Μπορεί να δημιουργηθεί MixedLM για την εκτίμηση της μέσης τιμής μίας μεταβλητής. Τα υπόλοιπα ενός τέτοιου μοντέλου δείχνουν την απόκλιση των προβλέψεων από τις παρατηρήσεις. Λόγω του ότι αυτά τα μοντέλα είναι μια καλή εκτίμηση της πραγματικότητας, ο υπολογισμός συντελεστή Pearson-r μεταξύ υπολοίπων μπορεί δυνητικά να αποτελέσει καλύτερη ένδειξη συσχέτισης.

4.2.4 Γενικευμένες Εξισώσεις Εκτίμησης

Σε σύνολα δεδομένων με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, το μοντέλο πρόβλεψης μίας ή περισσότερων μεταβλητών πρέπει να λάβει υπόψη του τη συσχέτιση μεταξύ των τιμών των παρατηρήσεων κάθε διαφορετικής περίπτωσης, ενώ ταυτόχρονα θεωρούμε ότι οι μεταβλητές εξόδου είναι Gaussian

κατανομής. Για τις περιπτώσεις που η έξοδος δεν είναι Gaussian δεν υπάρχουν αρκετά στατιστικά μοντέλα πρόβλεψης. Χρειάζεται λοιπόν η ανάπτυξη γενικευμένων γραμμικών μοντέλων με εξισώσεις εκτίμησης που δίνουν συνεπείς εκτιμήσεις των παραμέτρων παλινδρόμησης και των διασπορών τους. [99].

Τα μοντέλα **Γενικευμένων Εξισώσεων Εκτίμησης (GEE)** είναι μία μορφή γενικευμένων εξισώσεων που λαμβάνει υπόψη της τη συσχέτιση των δειγμάτων για μεγιστοποίηση της απόδοσης. Θεωρούμε Y_i το $n_i \times 1$ διάνυσμα μεταβλητών αποτελέσματος, με n_i να είναι ο αριθμός παρατηρήσεων της ομάδας i με $i = 1, 2, 3, \dots, K$ και X_i έναν $n_i \times p$ πίνακα συμμεταβλητών τιμών για την ομάδα i . Η οριακή πυκνότητα του y_{it} με $t = 1, 2, 3, \dots, n_i$ είναι:

$$f(y_{it}) = e^{\varphi(y_{it}\theta_{it} - \alpha(\theta_{it}) + b(y_{it}))} \quad (4.28)$$

όπου:

$$\begin{aligned} \theta_{it} &= h(\eta_{it}) \\ \eta_{it} &= x_{it}\beta \end{aligned} \quad (4.29)$$

και φ η παράμετρος κλίμακας [99].

Αναζητούνται εκτιμητές της παραμέτρου β ενώ, λόγω υπόθεσης οι πρώτες δύο ροπές της y_{it} βγαίνουν ως εξής:

$$\begin{aligned} E[y_{it}] &= \alpha'(\theta_{it}) \\ \text{var}(y_{it}) &= \frac{\alpha''(\theta_{it})}{\varphi} \end{aligned} \quad (4.30)$$

Οι εκτιμητές της β παραμένουν συνεπείς σε μοντέλα GEE. Αρχικά θεωρούμε ότι όλες οι ομάδες έχουν ίδιο αριθμό παρατηρήσεων $n_i = n$ και θεωρούμε πίνακα $R(\alpha)$ συμμετρικός πίνακας $n \times n$ που πληροί τις προϋποθέσεις για να είναι πίνακας συσχετίσεων με το α να είναι διάνυσμα μήκους $s \times 1$ που χαρακτηρίζει πλήρως τον πίνακα R [99]. Ορίζουμε:

$$V_i = A_i^* R(\alpha) \frac{A_i^*}{\varphi} \quad (4.31)$$

Ορίζονται οι γενικές εξισώσεις εκτίμησης ως:

$$\sum_{i=1}^K D_i^T V_i^{-1} S_i = 0 \quad (4.32)$$

όπου:

$$\begin{aligned} D_i &= \frac{d\alpha'_i}{d\beta} = A_i \Delta_i X_i \\ \Delta_i &= \text{diag}\left(\frac{d\theta_{it}}{d\eta_{it}}\right) \\ S_i &= Y_i - \alpha'_i(\theta) \end{aligned} \quad (4.33)$$

Αν θεωρηθεί ότι ο πίνακας V_i είναι συνάρτηση του α αλλά και του β , καθώς και αν υπάρχει ένας K^* -συνεπής εκτιμητής του α , όταν τα β και φ είναι γνωστά όπως και K^* -συνεπής εκτιμητής του φ όταν το β είναι γνωστό και ορίσουμε το εσωτερικό του αθροίσματος της Εξίσωσης 4.32 ως $U_i(\beta, \alpha)$ τότε η Εξίσωση 4.32 γίνεται συνάρτηση μόνο του β , το $\widehat{\beta}_G$ θεωρείται λύση της εξίσωσης και η εξίσωση παίρνει τη μορφή:

$$\sum_{i=1}^K U_i(\beta, \widehat{\alpha}(\beta, \widehat{\varphi}(\beta))) = 0 \quad (4.34)$$

όπου $\hat{\alpha}$ και $\hat{\varphi}$ οι αντίστοιχοι εκτιμητές. Για την εύρεση αυτών των εκτιμητών ακολουθούνται ορισμένες διαδικασίες. Η εκτίμηση της παραμέτρου κλίμακας φ , υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\hat{\varphi}^{-1} = \sum_{i=1}^K \sum_{t=1}^{n_i} r_{it}^2 / (N - p) \quad (4.35)$$

όπου $N = \sum_{i=1}^K n_i$ και $r_{it} = (y_{it} - \alpha'(\hat{\theta}_{it})) / (\alpha''(\hat{\theta}_{it}))^{\frac{1}{2}}$ για δεδομένη επανάληψη, με το $\hat{\theta}_{it}$ να εξαρτάται από τη δεδομένη τιμή για το β . Επειδή δεν ξέρουμε ακριβώς την κοινή κατανομή των Y_i , ο υπολογισμός εκτιμητών για το α με άμεσο τρόπο δεν είναι εφικτός, αλλά μπορεί να υπολογιστεί έμμεσα με εκτίμηση του $R(\alpha)$. Η αρχική επιλογή του $R(\alpha)$ είναι που καθορίζει την ισχύ του εκτιμητή $\hat{\alpha}$. Υπολογίζουμε τον εκτιμητή του $R(\alpha)$ ως εξής:

$$\widehat{R}_{wv} = \sum_{i=1}^K r_{iw} r_{iv} / (N - p) \quad (4.36)$$

και από αυτόν βγαίνει ο $\hat{\alpha}$ [99].

Η εξίσωση που υπολογίζει τη λύση των εξισώσεων, δηλαδή το $\widehat{\beta}_G$ καταλήγει σε μία αναδρομική ακολουθία η οποία έχει την παρακάτω μορφή:

$$\widehat{\beta}_{j+1} = \widehat{\beta}_j - \left(\sum_{i=1}^K D_i^T(\widehat{\beta}_j) \overline{V}_i^{-1}(\widehat{\beta}_j) D_i(\widehat{\beta}_j) \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^K D_i^T(\widehat{\beta}_j) \overline{V}_i^{-1}(\widehat{\beta}_j) S_j(\widehat{\beta}_j) \right) \quad (4.37)$$

όπου $\overline{V}_i(\beta) = V_i(\beta, \hat{\alpha}(\beta, \hat{\varphi}(\beta)))$ [99].

Η επιλογή του $R(\alpha)$ είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη ενός μοντέλου GEE και καθορίζει τον πίνακα συμμεταβλητότητας της Y_i για κάθε ομάδα, άρα τη συσχέτιση μεταξύ των παρατηρήσεων των ομάδων. Σωστή επιλογή του $R(\alpha)$ οδηγεί στη βέλτιστη εκτίμηση των παραμέτρων, αλλά τα GEE είναι ανθεκτικά σε λανθασμένο πίνακα συμμεταβλητότητας. Οι πιο γνωστές δομές συσχέτισης είναι τρεις:

- **Ανεξάρτητη:** Σε ανεξάρτητη δομή συσχέτισης ισχύει $R(\alpha) = I$ όπου I μοναδιαίος πίνακας
- **Ανταλλάξιμη:** Σε ανταλλάξιμη δομή συσχέτισης ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ παρατηρήσεων μίας ομάδας υπάρχει και είναι σταθερός

$$R(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho & \rho \dots \rho & \rho \\ \rho & 1 & \rho & \rho \dots \rho & \rho \\ \rho & \rho & 1 & \rho \dots \rho & \rho \\ \cdot & & & & \\ \cdot & & & & \\ \rho & \rho & \rho & \rho \dots \rho & 1 \end{bmatrix}$$

- **Αυτοπαλινδρομική:** Σε αυτοπαλινδρομική δομή συσχέτισης ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ παρατηρήσεων μίας ομάδας υπάρχει και αυξάνεται με τις παρατηρήσεις

$$R(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \rho^3 \dots \rho^{n-1} & \rho^n \\ \rho & 1 & \rho^2 & \rho^3 \dots \rho^{n-1} & \rho^n \\ \rho & \rho^2 & 1 & \rho^3 \dots \rho^{n-1} & \rho^n \\ \cdot & & & & \\ \cdot & & & & \\ \rho & \rho^2 & \rho^3 & \rho^4 \dots \rho^n & 1 \end{bmatrix}$$

Αν εξαιρεθεί η μετρική του log-likelihood, οποιαδήποτε μέθοδος αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 4.2.3 για τα MixedLM χρησιμοποιείται και για τα GEE, αν θεωρηθεί ότι η εξαρτημένη μεταβλητή ακολουθεί κανονική κατανομή. Οι μετρικές της πόλωσης και της k-fold διασταύρωσης χρησιμοποιούνται για όλα τα μοντέλα στατιστικής και μηχανικής μάθησης. Η γραμμικότητα του GEE κάνει τις μεθόδους των διαγραμμάτων που αναφέρθηκαν στο Κεφάλαιο 4.2.3 έγκυρες για την απεικόνιση των δεδομένων αλλά και για την επίδοση του μοντέλου, επειδή κανονική κατανομή στα υπόλοιπα δείχνει πως δεν υπάρχει πόλωση στα σφάλματα για συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Κεφάλαιο 5

Μεθοδολογία

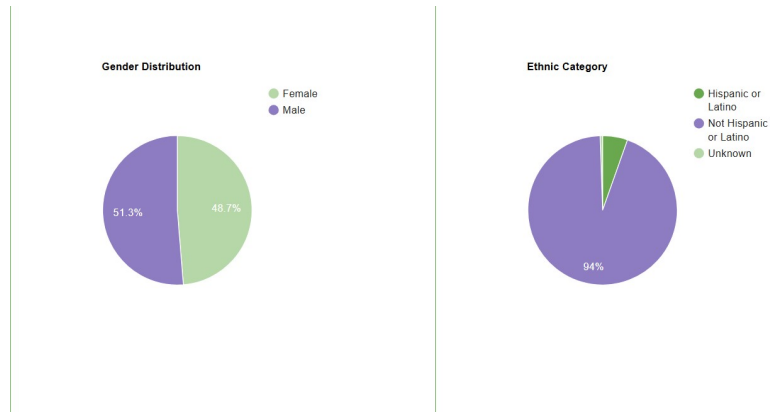
5.1 Το ADNI

Το Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) είναι μία πρωτοβουλία που ξεκίνησε από το Πανεπιστήμιο του Σαν Φρανσίσκο το 2004 όταν άνηθε η έρευνα για ανάπτυξη φαρμακολογιών για την μείωση της προόδου της AD [100]. Το ADNI παρακολουθεί ασθενείς και κρατάει διάφορες μετρικές ανά εξέταση, όπως ηλικία, φύλο, διάγνωση (υγιής κατάσταση, MCI και AD), MMSE, MoCA, ADAS-Cog-11, ADAS-Cog-13, απεικονιστικές εξετάσεις και άλλα. Στόχοι της πρωτοβουλίας είναι να ξεκαθαριστούν οι σχέσεις μεταξύ των κλινικών, γνωστικών, απεικονιστικών, γενετικών χαρακτηριστικών όπως και των βιοχημικών χαρακτηριστικών βιοδεικτών σε όλο το φάσμα της AD. Αρχικός στόχος του ADNI ήταν η αξιολόγηση της αξίας πολλών απεικονίσεων και βιοδεικτών αίματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού ως μετρικές αποτελέσματος σε δοκιμές ασθενών με MCI και AD ενώ άλλοι στόχοι της πρωτοβουλίας είναι να αναπτύξουν μεθόδους για δοκιμασίες διάγνωσης AD με το να δημιουργηθούν καθολικές σταθερές για τη λήψη MRI και PET Scan [100]. Πέρα από τις έρευνες για προβλέπτες της AD, το ADNI διεξάγει ερευνητικές διαδικασίες για την πρόοδο της AD μέσω της μέτρησης βιοδεικτών και γνωστικών τεστ έτσι ώστε να αξιολογηθούν οι λειτουργίες του εγκεφάλου [101].

Για την διάγνωση MCI, τα κριτήρια του ADNI είναι υποκειμενικά παράπονα έλλειψης μνήμης που αναφέρθηκαν είτε από τον ασθενή είτε από κάποιον γιατρό, αντικειμενική έλλειψη μνήμης η οποία φαίνεται από χαμηλά σκορ στην εξέταση καθυστερημένης ανάκλησης της ιστορίας A στο διαγνωστικό τεστ WMS-R, γενικό υψηλό σκορ Κλινικής Αξιολόγησης Άνοιας (CDR), γενική γνωστική λειτουργία που είναι τέτοια ώστε να μην είναι εφικτή η διάγνωση άνοιας και MMSE σκορ από 24 έως 30 [102]. Τα κριτήρια για ανάπτυξη AD είναι να υπάρχει αντικειμενική ανησυχία για έλλειψη μνήμης που έχει αναφερθεί από γιατρό και ακόμα χαμηλότερο σκορ στην εξέταση καθυστερημένης ανάκλησης της ιστορίας A στο διαγνωστικό τεστ WMS-R από ότι στην MCI, υψηλότερα σκορ στο CDR από ότι στην MCI, MMSE σκορ μεταξύ 20 έως 26 και να πληρούν της προϋποθέσεις για πιθανή περίπτωση AD κατά NINCDS/ADRDA, το οποίο είναι ένα νευροψυχολογικό τεστ για διάγνωση AD σε άτομα με γνωστική δυσλειτουργία [103].

Το ADNI επιτυγχάνει μία σχετική ομοιομορφία στους ασθενείς του όσον αφορά το φύλο, αλλά όχι την εθνική κατηγορία. Σε θέματα που επηρεάζονται από το φύλο, λοιπόν, το ADNI παρέχει ένα αξιοπρεπές σύνολο δεδομένων.

Ανάλογα με την εποχή και τους στόχους της πρωτοβουλίας, το ADNI χωρίζεται σε φάσεις που



Σχήμα 5.1: Δημογραφικά ασθενών ADNI ως προς φύλο και εθνική κατηγορία

κρατάει συνήθως πέντε χρόνια η καθεμία. Δεύτερη Φάση (ADNI 2) πραγματοποιήθηκε από το 2011 έως το 2016 και συνέχισε το έργο της ADNI 1 και της ADNI GO με το να μελετήσει τους βιοδείκτες ως προβλέπτες γνωστικής δυσλειτουργίας.

Περισσότερες πληροφορίες για τις φάσεις του ADNI φαίνονται στο Σχήμα 5.2 από το [101].

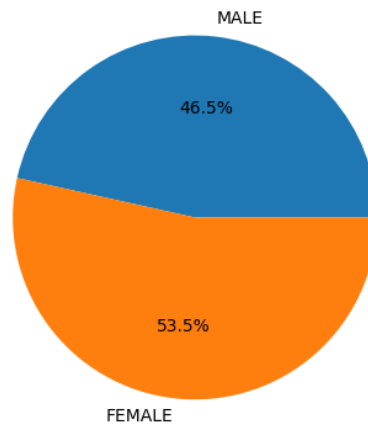
	ADNI 1 2004 – 2010	ADNI GO 2009 – 2011	ADNI 2 2011 – 2016	ADNI 3 2016–2022	ADNI 4 2022 and beyond
Primary Goal	Develop biomarkers as outcome measures for clinical trials	Examine biomarkers in earlier stages of disease	Develop biomarkers as predictors of cognitive decline, and as outcome measures	Study the use of tau PET and functional imaging techniques in clinical trials	Improve representation of historically underrepresented groups in AD research
Funding	\$40 million federal (NIA), \$27 million industry and foundation	\$24 million American Recovery Act funds	\$40 million federal (NIA), \$27 million industry and foundation	\$40 million federal (NIA), up to \$20 million industry and foundation	\$147 million federal (NIA)
Duration	5 years/October 2004	2 years/September 2009	5 years/September 2011	5 years/September 2016	5 years/September 2022
Cohort	200 elderly controls 400 MCI 200 AD	Existing ADNI + 200 early MCI	Existing ADNI and ADNI Go 150 elderly controls 100 elderly MCI 150 late MCI 150 AD	Existing ADNI/ADNI Go, ADNI2 + 133 elderly controls 151 MCI 87 AD	Existing ADNI 1, ADNI–GO, ADNI–2, ADNI–3 + 200 elderly controls, 200 MCI, 100 AD/ISM

Σχήμα 5.2: Πληροφορίες για τις φάσεις του ADNI

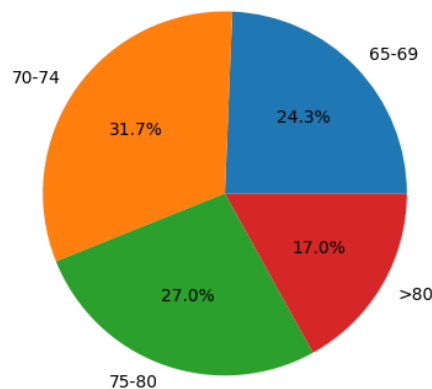
5.2 Συμμετέχοντες

Οι συμμετέχοντες της παρούσας διπλωματικής ήταν ένα κομμάτι των ασθενών από το ADNI. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα ασθενών άνω των 65 ετών, από όλη την ADNI 2 γιατί σε αντίθεση με την ADNI 1 υπήρχαν δεδομένα από MoCA ανά ασθενή, ενώ οι ασθενείς που είχαν μετρήσεις σε όλα τα δεδομένα που ενδιαφέρουν την έρευνα της παρούσας διπλωματικής ήταν περισσότεροι στην ADNI 2 από ότι στην ADNI 3 ή στην ADNI 4. Από αυτούς τους ασθενείς επιλέχθηκαν οι μετρήσεις που είχαν καταγραφή σε όλα τα δεδομένα που ενδιαφέρουν την παρούσα διπλωματική τα οποία είναι **ID ασθενούς, φύλο, ηλικία, διάγνωση, MMSE, MoCA, ADAS-Cog-13, GDS, μήνας καταγραφής, επίπεδα Tau και επίπεδα Abeta**. Πληροφορίες κοινωνικού περιεχομένου όπως εθνικότητα, φυλή και συζυγική κατάσταση δεν χρησιμοποιήθηκαν. Από τους ασθενείς αφαιρέθηκαν περιπτώσεις που οι μετริกές για MMSE, MoCA και ADAS-Cog-13 δεν αντικατοπτρίζουν την διάγνωση (πχ, διάγνωση AD, MoCA=28 και ADAS-Cog-13=25) και περιπτώσεις που δεν βγάζουν γενικό νόημα (πχ, διάγνωση AD στην πρώτη μέτρηση, καμία διάγνωση στην δεύτερη). Οι συμμετέχοντες που απέμειναν είναι 230, έχουν όλοι δύο μετρήσεις με διαφορά 24 μηνών

η μία από την άλλη, ενώ 56 από αυτούς έχουν και τρίτη μέτρηση σε ίδια απόσταση από τη δεύτερη. Στα σχήματα 5.2 και 5.4 φαίνονται τα δημογραφικά των ασθενών. Από το GDS των ασθενών



Σχήμα 5.3: Φύλα των συμμετεχόντων

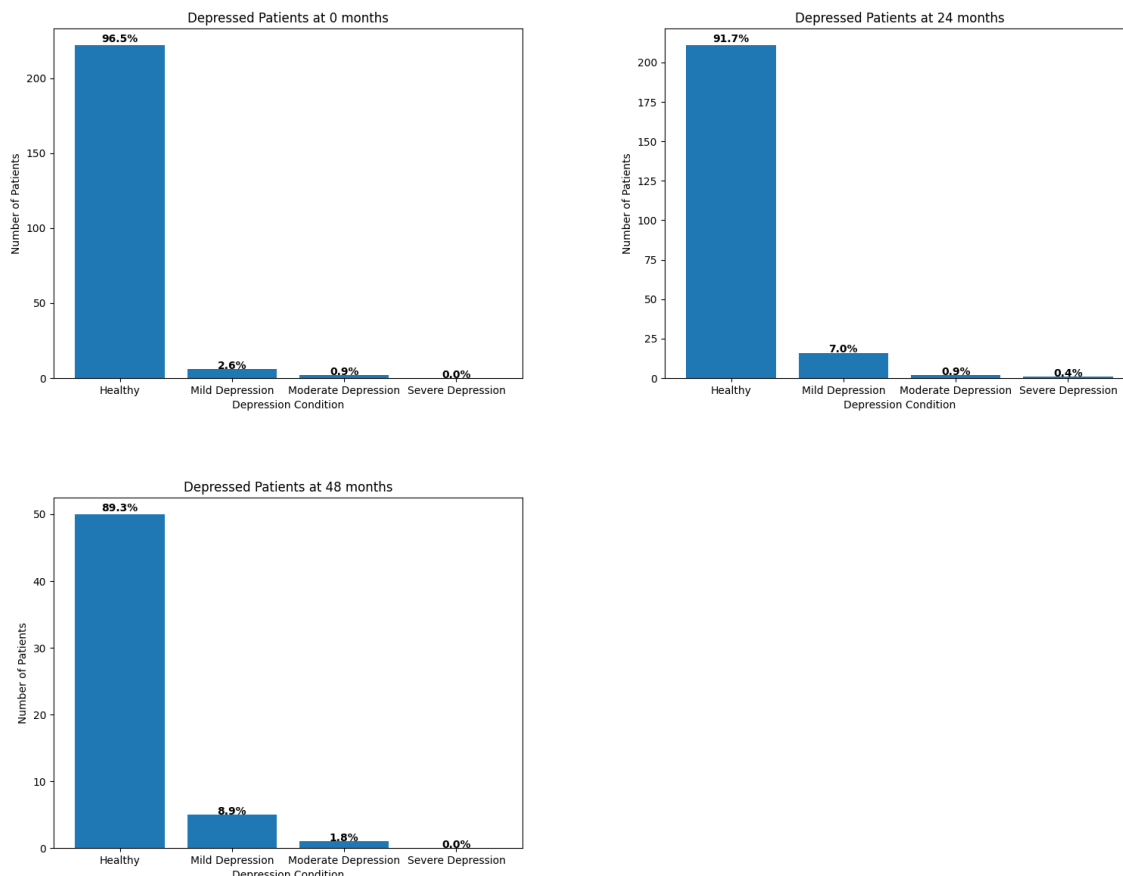


Σχήμα 5.4: Ηλικίες συμμετεχόντων κατά την πρώτη μέτρηση

βρέθηκε αν πάσχουν από κατάθλιψη στις δύο (ή τρεις) μετρήσεις και τα αποτελέσματα φαίνονται στο σχήμα 5.5

Για τις μετρικές των MMSE, MoCA και ADAS-Cog-13 σχεδιάστηκαν διαγράμματα πυκνότητας ανά μέτρηση και ανά διάγνωση (5.6, 5.7, 5.8).

Και στις τρεις μετρήσεις παρατηρούμε αυτό που ήταν αναμενόμενο. Χαμηλότερες τιμές στο ADAS-Cog-13 και υψηλότερες στα άλλα δύο όσο καλύτερη είναι η υγεία του ασθενούς, ενώ το MoCA κάνει καλύτερο διαχωρισμό των περιπτώσεων AD από αυτές με MCI.

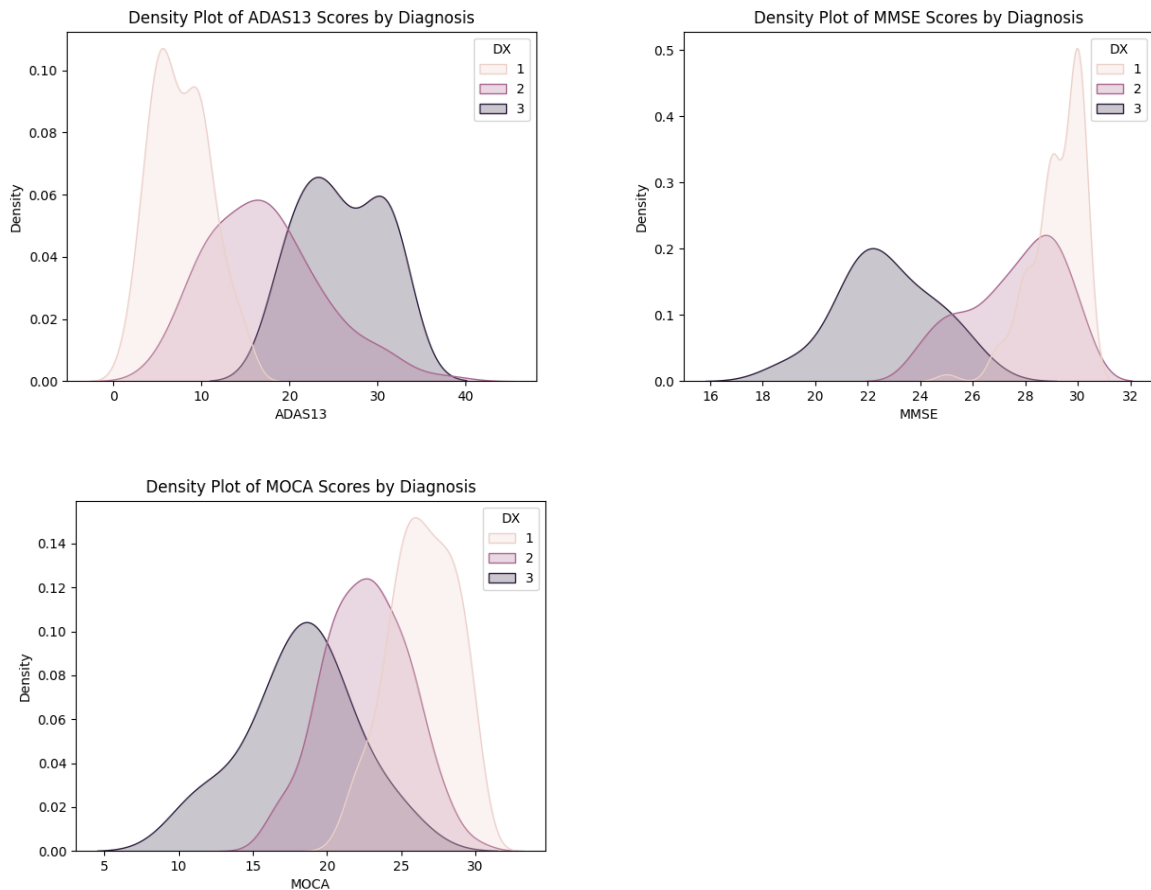


Σχήμα 5.5: "Διάγνωση" για κατάθλιψη μέσα από το GDS για: α) πρώτη μέτρηση, β) δεύτερη μέτρηση, γ) τρίτη μέτρηση (για όσους είχαν).

Στη δεύτερη επανάληψη των πειραμάτων χρησιμοποιήθηκαν και δεδομένα βιοδεικτών Ταυ και Abeta όπως και προαναφέρθηκε. Από τα Σχήματα 5.9 και 5.10 φαίνεται ότι μειωμένα επίπεδα Abeta είναι ενδεικτικά για AD αφού σημαίνουν τη συσσώρευση του αμυλοειδούς σε πλάκες και πως μεγάλα επίπεδα πρωτεΐνης Ταυ σημαίνουν πιο εύκολα την ύπαρξη AD.

5.3 Δεδομένα και Αρχικές Υποθέσεις

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε όλη την έκταση της διπλωματικής ήταν οι μετρήσεις που πάρθηκαν από τους ασθενείς και αναφέρθηκαν στο Κεφάλαιο 5.2. Αρχικά ελέγχθηκε η συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης, η οποία απεικονίζεται από το GDS, με τη διάγνωση, το MMSE, το MoCA και το ADAS-Cog-13. Η συσχέτιση υπολογίστηκε με Spearman-r και Pearson-r. Και οι δύο συντελεστές υπολογίστηκαν μέσω εκτίμησης μέσης τιμής όλων των συντελεστών ανά ασθενή, με επίπεδο εμπιστοσύνης 95%, αλλά ο Pearson-r υπολογίστηκε και μέσω υπολοίπων από MixedLM. Στην πρώτη μέθοδο αφαιρέθηκαν όσοι ασθενείς δεν μπορούσαν να έχουν συντελεστή συσχέτισης, δηλαδή όσοι δεν είχαν αλλαγές στις αντίστοιχες μετρικές στις μετρήσεις τους και η μέση τιμή υπολογίστηκε από τους υπόλοιπους. Αυτό έγινε για να επαληθευτεί το αν η κατάθλιψη μπορεί από μόνη της να χρησιμοποιηθεί ως προβλέπτης, κάτι το οποίο περιμένουμε να μην είναι αληθές. Οι συσχετίσεις φαίνονται στον πίνακα 5.1. Μετά φτιάχτηκαν μοντέλα MixedLM και GEE με σκοπό



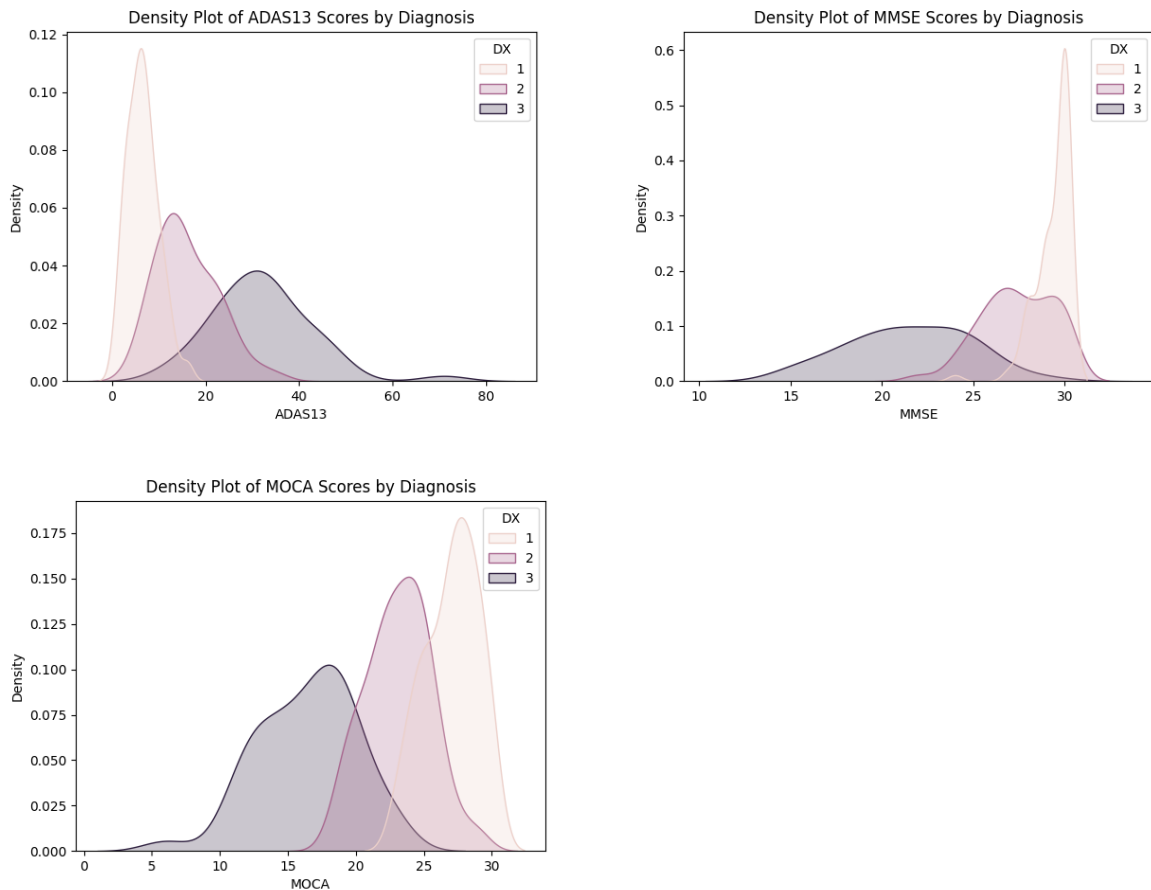
Σχήμα 5.6: Διαγράμματα πυκνότητας στην πρώτη μέτρηση για τις μετρικές των: α) ADAS-Cog-13, β) MMSE και γ) MoCA για καθεμία από τις τρεις πιθανές διαγνώσεις. Η ένδειξη DX σημαίνει διάγνωση και η διάγνωση 1 σημαίνει υγιής κατάσταση, η διάγνωση 2 σημαίνει MCI και η 3 AD

την πρόβλεψη διάγνωσης, ADAS-Cog-13, MMSE και MoCA με και χωρίς δεδομένα βιοδεικτών Ταυ και Abeta. Παρατηρούμε πως με εξαίρεση το ADAS-Cog-13 δεν μπορούμε να απορρίψουμε την

Συσχέτιση GDS με μετρικές									
Μετρική	Pearson-r	Αρ. Εγκύρων Pearson	Δ.Ε. Pearson	p-value Pearson	Pearson-r(MixedLM)	Spearman-r	Αρ. Εγκύρων Spearman	Δ.Ε. Spearman	p-value Spearman
MMSE	-0.041	211	(-0.14,0.05)	0.39	-0.2	-0.075	122	(-0.24,0.09)	0.36
MoCA	-0.036	217	(-0.13,0.06)	0.46	-0.17	-0.059	135	(-0.218,0.099)	0.46
ADAS-13	0.11	217	(0.014,0.219)	0.025	0.2	0.178	147	(0.029,0.328)	0.019
Διάγνωση	0.016	184	(-0.045,0.078)	0.6	0.156	0.083	39	(-0.22,0.39)	0.584

Table 5.1: Πίνακας συσχετίσεων του GDS

υπόθεση ότι το GDS με τις υπόλοιπες μετρικές είναι ασυσχέτιστες. Μάλιστα, στη διάγνωση το p-value βγαίνει αρκετά μεγάλο, άνω του 50%, το οποίο μας επιβεβαιώνει ότι μόνο του δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προβλέπτης της AD. Η μόνη μετρική η οποία έχει επιβεβαιωμένη συσχέτιση με το GDS, σύμφωνα με την παρούσα εργασία, είναι το ADAS-Cog-13 το οποίο σημαίνει ότι στα μοντέλα πρόβλεψης, η κατάθλιψη θα παίζει μεγάλο ρόλο στην πρόβλεψη του ADAS-Cog-13. Οι αριθμοί έγκυρων συσχετίσεων (δηλαδή συσχετίσεων που και το GDS και η άλλη μετρική μεταβάλλονταν στις μετρήσεις) είναι άνω των 30 σε κάθε περίπτωση κάνοντας τα αποτελέσματα έγκυρα. Πάλι σε

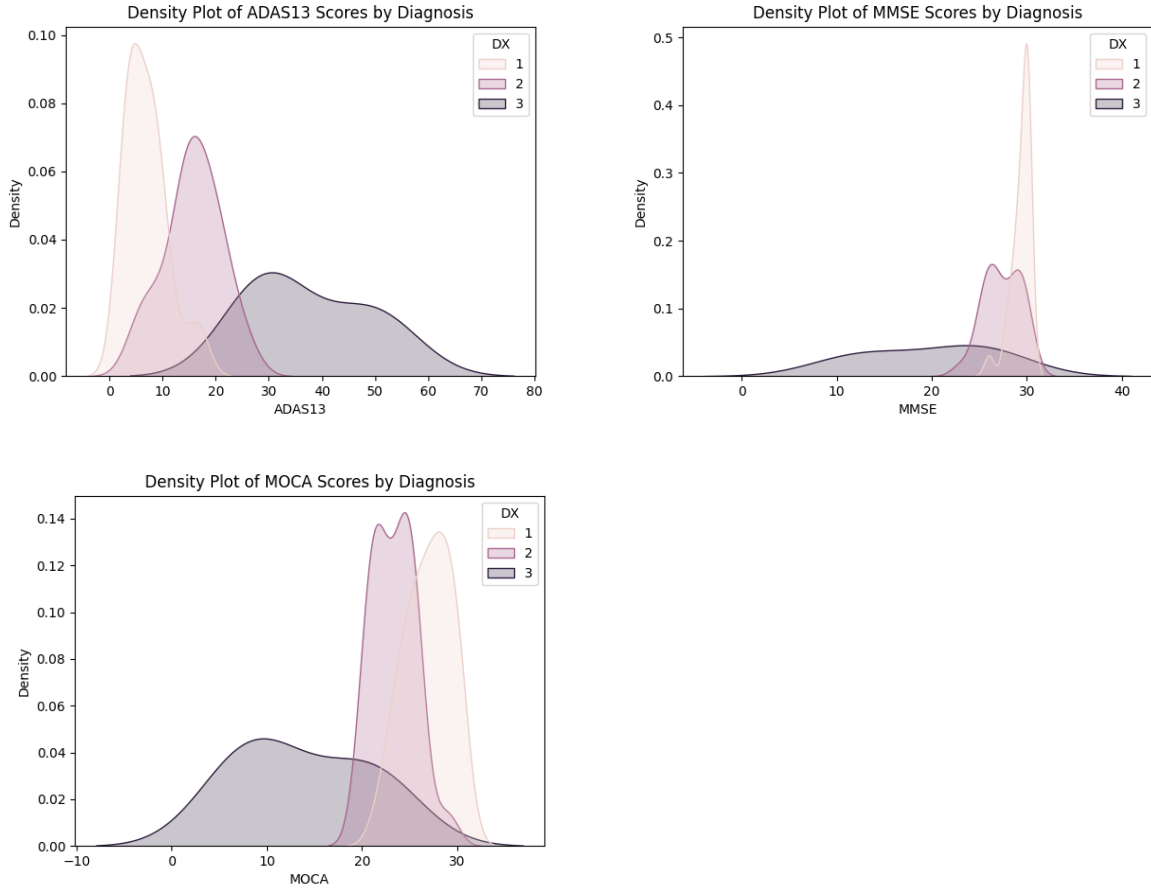


Σχήμα 5.7: Διαγράμματα πυκνότητας στην δεύτερη μέτρηση για τις μετρικές των: α) ADAS-Cog-13, β) MMSE και γ) MoCA για καθεμία από τις τρεις πιθανές διαγνώσεις. Η ένδειξη DX σημαίνει διάγνωση και η διάγνωση 1 σημαίνει υγιής κατάσταση, η διάγνωση 2 σημαίνει MCI και η 3 AD

αντίθεση με το ADAS-Cog-13, οι μετρήσεις Pearson-r μέσω MixedLM στις υπόλοιπες μετρήσεις δείχνουν διαφωνία με τα αποτελέσματα της απλής μεθόδου κάτι που καθιστά το ερώτημα της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των μετρικών και του GDS ακόμα πιο δύσκολο να απαντηθεί στα σίγουρα.

Πριν περαστούν στα μοντέλα τα δεδομένα, έγινε κανονικοποίησή τους, αφαιρώντας από αυτά τη μέση τιμή τους και διαιρώντας το αποτέλεσμα με την τυπική τους απόκλιση. Για κάθε μετρική εξόδου (MMSE, MoCA, ADAS-Cog-13 και Διάγνωση) δημιουργήθηκαν δύο μοντέλα MixedLM και δύο μοντέλα GEE. Η μία δυάδα δεν υπολόγισε δεδομένα από βιοδείκτες, ενώ η άλλη τα υπολόγισε. Ο λόγος είναι για να φανεί η διαφορά στην επίδοση των μοντέλων αν προστεθούν οι βιοδείκτες. Τα μοντέλα αξιολογήθηκαν μέσω της πόλωσης τους, της διασταύρωσης k-fold που δίνουν για 5 επαναλήψεις, των διαγραμμάτων υπολοίπων με τις προϋποθέσεις που όρισε το [96] και, στην περίπτωση των μοντέλων MixedLM, η log-likelihood.

Για τη δημιουργία των MixedLM, η εξαρτημένη μεταβλητή είναι η μετρική προς αναζήτηση (MMSE, MoCA, ADAS-Cog-13 και Διάγνωση) ενώ ως Σταθερά Φαινόμενα θεωρήθηκαν το φύλο, η ηλικία στην πρώτη μέτρηση και το GDS (συν τις μετρήσεις για Tau και Abeta για τη δεύτερη επανάληψη) ενώ ως Τυχαίο Φαινόμενο θεωρήθηκε μόνο το ID του ασθενούς. Έγιναν δοκιμές και με άλλες υποθέσεις των δεδομένων για βελτίωση των αποτελεσμάτων, όπως για παράδειγμα να θεωρηθεί το φύλο και ως Τυχαίο Φαινόμενο ενώ στα Σταθερά Φαινόμενα να υπολογιστεί και η



Σχήμα 5.8: Διαγράμματα πυκνότητας στην τρίτη μέτρηση (για τους 56 που έχουν) για τις μετρικές των: α) ADAS-Cog-13, β) MMSE και γ) MoCA για καθεμία από τις τρεις πιθανές διαγνώσεις. Η ένδειξη DX σημαίνει διάγνωση και η διάγνωση 1 σημαίνει υγιής κατάσταση, η διάγνωση 2 σημαίνει MCI και η 3 AD

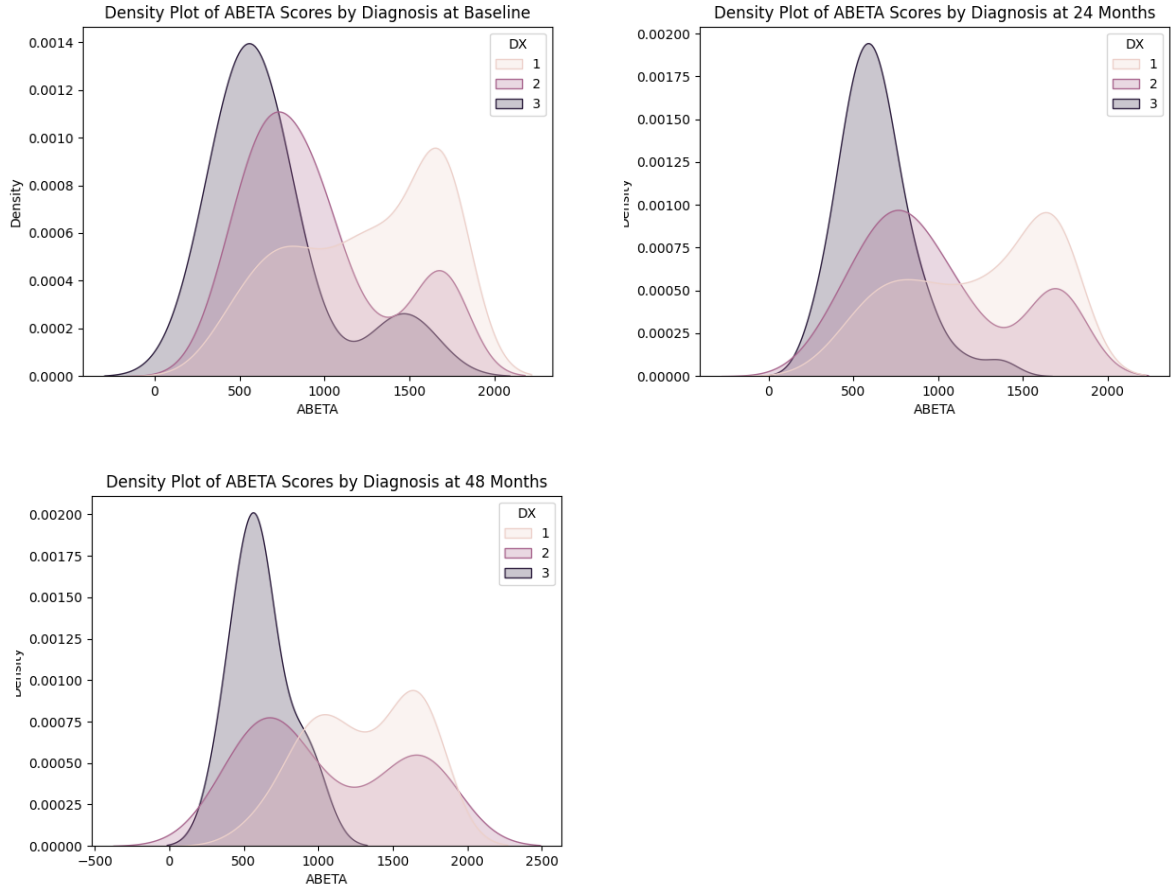
αλληλεπίδραση μεταξύ GDS και ηλικίας αλλά τα μοντέλα που δημιουργήθηκαν είχαν πολύ χειρότερες επιδόσεις από την αρχική υπόθεση, ενώ πολλές φορές δεν έρχονταν σε σύγκλιση, οπότε δε θα παρουσιαστούν στην παρούσα διπλωματική. Οι μαθηματικές εξισώσεις που εισάγονταν στο μοντέλο ήταν για την πρώτη επανάληψη:

$$Metric_{ij} = b_0 + b_1 GDS_{ij} + b_2 GENDER_{ij} + b_3 AGE_{ij} + z_i + e_{ij} \quad (5.1)$$

ενώ για τη δεύτερη επανάληψη:

$$Metric_{ij} = b_0 + b_1 GDS_{ij} + b_2 GENDER_{ij} + b_3 AGE_{ij} + b_4 ABETA_{ij} + b_5 TAU_{ij} + z_i + e_{ij} \quad (5.2)$$

όπου $Metric$ η μετρική προς πρόβλεψη, b_0 είναι η μέση τιμή της μετρικής όταν όλοι οι προβλέπτες είναι 0, b_n με $n = 1, 2, 3, 4, 5$ οι συντελεστές των Σταθερών Φαινομένων, οι οποίοι υπολογίζονται μέσω των μεθόδων που αναλύθηκαν στο Κεφάλαιο 4.2.3, e_{ij} είναι τα τυχαία σφάλματα όπως ορίζονται στο Κεφάλαιο 4.2.3, με j να είναι μία μέτρηση ενός ασθενούς και i να είναι ένας ασθενής και z_j είναι ο συντελεστής Τυχαίων Φαινομένων ανά ασθενή και υπολογίζεται και αυτός όπως ορίζουν οι εξισώσεις στο Κεφάλαιο 4.2.3. Ουσιαστικά, τα δεδομένα της μετρικής γίνονται ο πίνακας \mathbf{y}_i της εξίσωσης 4.14 και οι συντελεστές των σταθερών φαινομένων, τα ίδια τα σταθερά φαινόμενα, ο



Σχήμα 5.9: Διαγράμματα πυκνότητας για τις τρεις μετρήσεις για το Abeta. Η ένδειξη DX σημαίνει διάγνωση και η διάγνωση 1 σημαίνει υγιής κατάσταση, η διάγνωση 2 σημαίνει MCI και η 3 AD

συντελεστής τυχαίων φαινομένων ανά ασθενή και τα τυχαία σφάλματα είναι αντίστοιχα οι πίνακες \mathbf{X}_i , α , $\mathbf{Z}_i\mathbf{b}_i$ και e_i της ίδιας εξίσωσης.

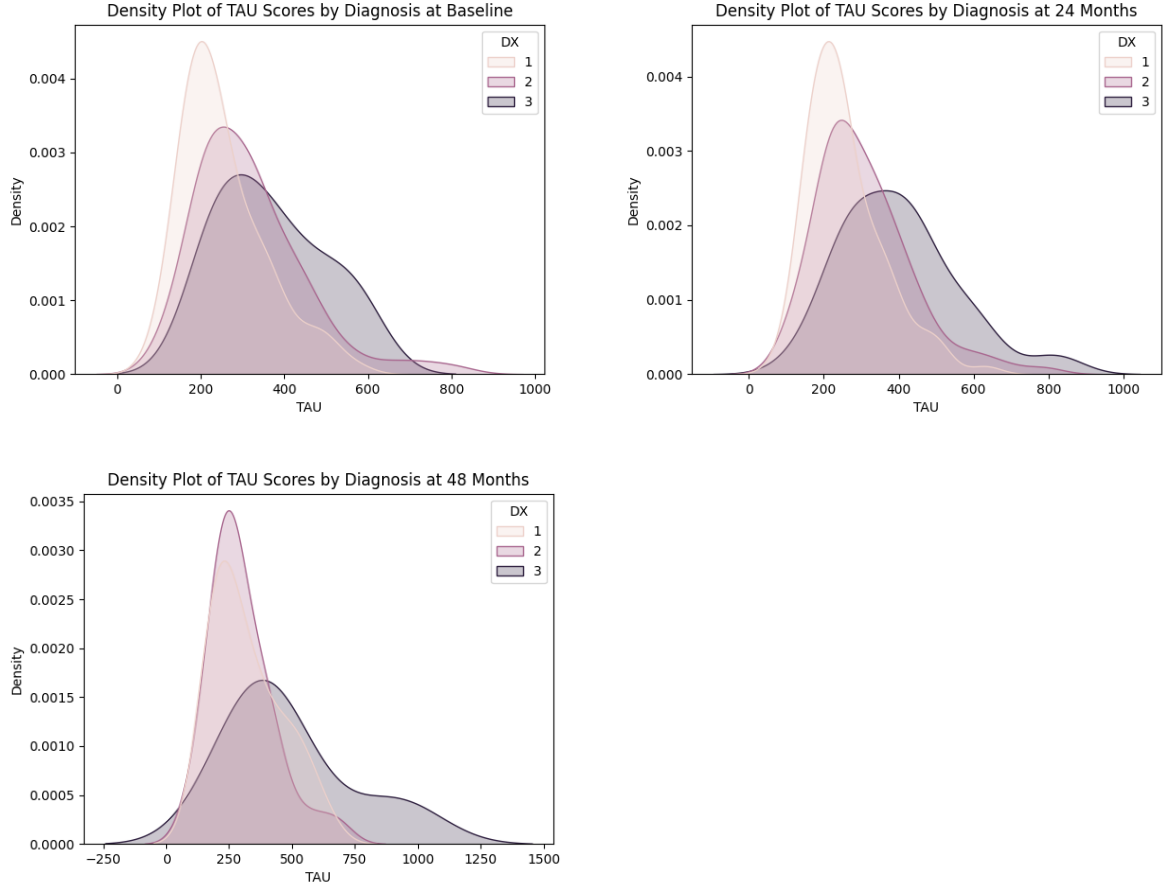
Παρόμοιες υποθέσεις έγιναν και για τα μοντέλα GEE. Τα δεδομένα ομαδοποιήθηκαν ως προς τους ασθενείς, ενώ οι εξαρτημένες μεταβλητές και οι προβλέπτες είναι οι ίδιοι με τα μοντέλα MixedLM. Και σε αυτήν την περίπτωση έγιναν τροποποιήσεις των μοντέλων για βελτίωση της αρχικής υπόθεσης, ίδιες με αυτές των MixedLM, αλλά έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα με τις τροποποιήσεις των MixedLM, οπότε και αυτές δε θα αναλυθούν στην παρούσα διπλωματική. Οι εξισώσεις που προκύπτουν είναι για την πρώτη επανάληψη:

$$g(\mu_{it}) = b_0 + b_1GDS_{it} + b_2GENDER_{it} + b_3AGE_{it} \quad (5.3)$$

ενώ για τη δεύτερη:

$$g(\mu_{it}) = b_0 + b_1GDS_{it} + b_2GENDER_{it} + b_3AGE_{it} + b_4ABETA_{it} + b_5TAU_{it} \quad (5.4)$$

Τα $b_n, n = 0.1.2.3.4.5$ ορίζονται ακριβώς όπως στις εξισώσεις 5.1 και 5.2, ενώ μ_{it} είναι η μέση τιμή της εκάστοτε μετρικής προς αναζήτηση για τον ασθενή i στη μέτρηση t και g μία συνάρτηση η οποία καθορίζεται από την κατανομή που υποθέτουμε ότι έχουν τα δεδομένα. Αυτή η συνάρτηση καθορίζει τη μορφή της συνάρτησης h της εξίσωσης 4.29. Η μορφή των εξισώσεων 5.3 και 5.6 είναι



Σχήμα 5.10: Διαγράμματα πυκνότητας για τις τρεις μετρήσεις για την Tau. Η ένδειξη DX σημαίνει διάγνωση και η διάγνωση 1 σημαίνει υγιής κατάσταση, η διάγνωση 2 σημαίνει MCI και η 3 AD

απλοποιημένες μορφές της εξίσωσης 4.32 αλλά οι υπολογισμοί των συντελεστών γίνονται όπως αναφέρεται στο Κεφάλαιο 4.2.4. Για να γίνει σύγκριση των μοντέλων δίκαια, έγινε η υπόθεση και στα μοντέλα GEE ότι τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή. Αυτό κάνει τις εξισώσεις πιο όμοιες με αυτές των MixedLM, καθώς παίρνουν την μορφή:

$$Metric_{it} = b_0 + b_1GDS_{it} + b_2GENDER_{it} + b_3AGE_{it} + e_{it} \quad (5.5)$$

και για την δεύτερη επανάληψη:

$$Metric_{it} = b_0 + b_1GDS_{it} + b_2GENDER_{it} + b_3AGE_{it} + b_4ABETA_{it} + b_5TAU_{it} + e_{it} \quad (5.6)$$

με το e_{it} να είναι τυχαίο σφάλμα το οποίο καθορίζεται από την επιλογή του πίνακα $R(\alpha)$ όπως ορίζεται στην εξίσωση 4.31. Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η τελική εξίσωση του GEE είναι ίδια με αυτή του MixedLM, αλλά χωρίς τα τυχαία φαινόμενα και με διαφορετικούς τρόπους υπολογισμού των παραμέτρων. Για αύξηση της γενίκευσης της εκτίμησης, η $R(\alpha)$ θεωρήθηκε ότι ακολουθεί ανταλλάξιμη δομή συσχέτισης.

Κεφάλαιο 6

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα θα χωριστούν ανά μετρική που είναι για πρόβλεψη (MMSE, MoCA, ADAS-Cog-13, Διάγνωση). Για κάθε μετρική θα σχολιαστούν τα αποτελέσματα από τα μοντέλα και για τις δύο περιπτώσεις (με και χωρίς προσθήκη βιοδεικτών).

6.1 Ανάλυση του MMSE

Στους παρακάτω πίνακες (6.1,6.2) φαίνονται οι μετρικές για τα MixedLM και GEE μοντέλα με και χωρίς την χρήση βιοδεικτών:

Αποτελέσματα των MixedLM για MMSE					
Συνθήκη	Log-Likelihood	Πόλωση	Ποσοστό εκτός ορίων στο QQ-Plot	Ποσοστό εκτός ορίων σε διάγραμμα υπολοίπων	Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα για 5-folds
Χωρίς βιοδείκτες	-656.4225	-0.02	70.15%	5.81%	0.921
Με βιοδείκτες	-629.51	-0.014	60.27%	4.84%	0.768

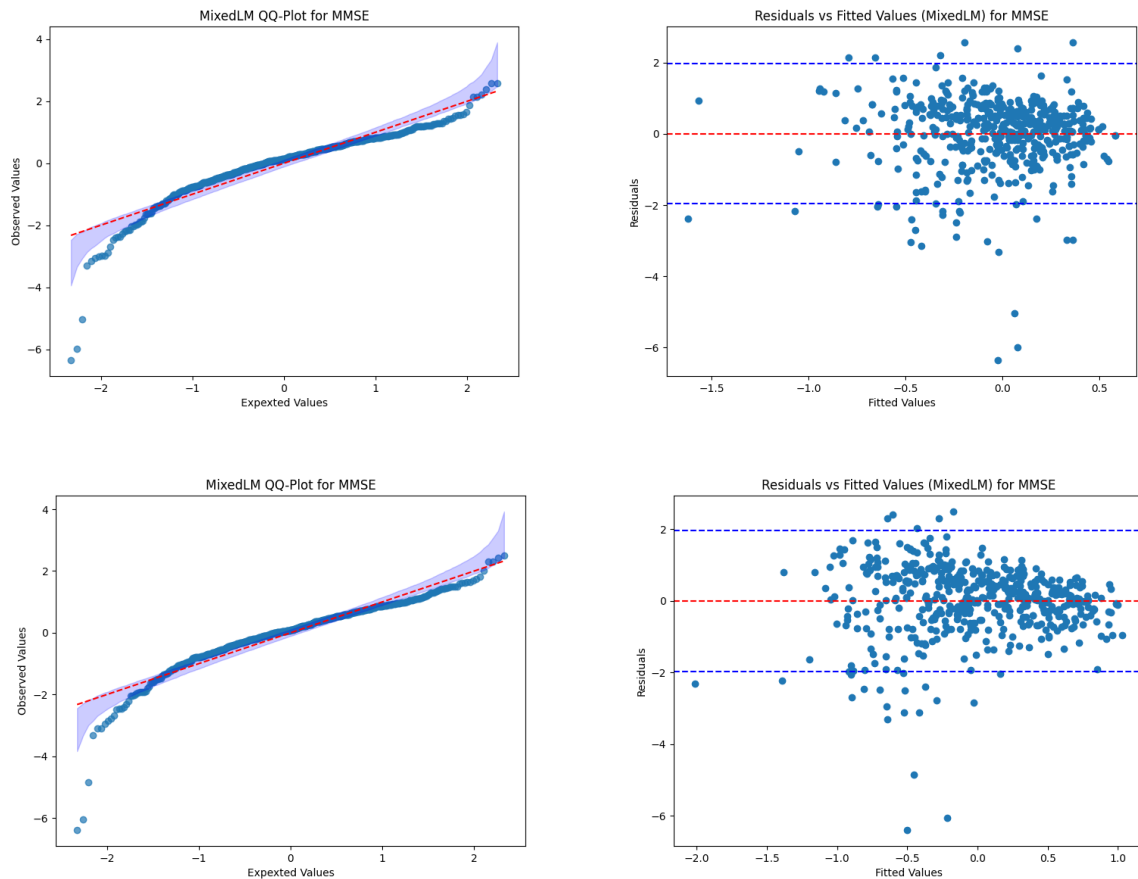
Table 6.1: Αποτελέσματα των δύο μοντέλων MixedLM για την πρόβλεψη του MMSE

Αποτελέσματα των GEE για MMSE				
Συνθήκη	Πόλωση	Ποσοστό εκτός ορίων στο QQ-Plot	Ποσοστό εκτός ορίων σε διάγραμμα υπολοίπων	Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα για 5-folds
Χωρίς βιοδείκτες	-0.02	76.95%	5.038%	0.921
Με βιοδείκτες	-0.014	61.82%	4.65%	0.76

Table 6.2: Αποτελέσματα των δύο μοντέλων GEE για την πρόβλεψη του MMSE

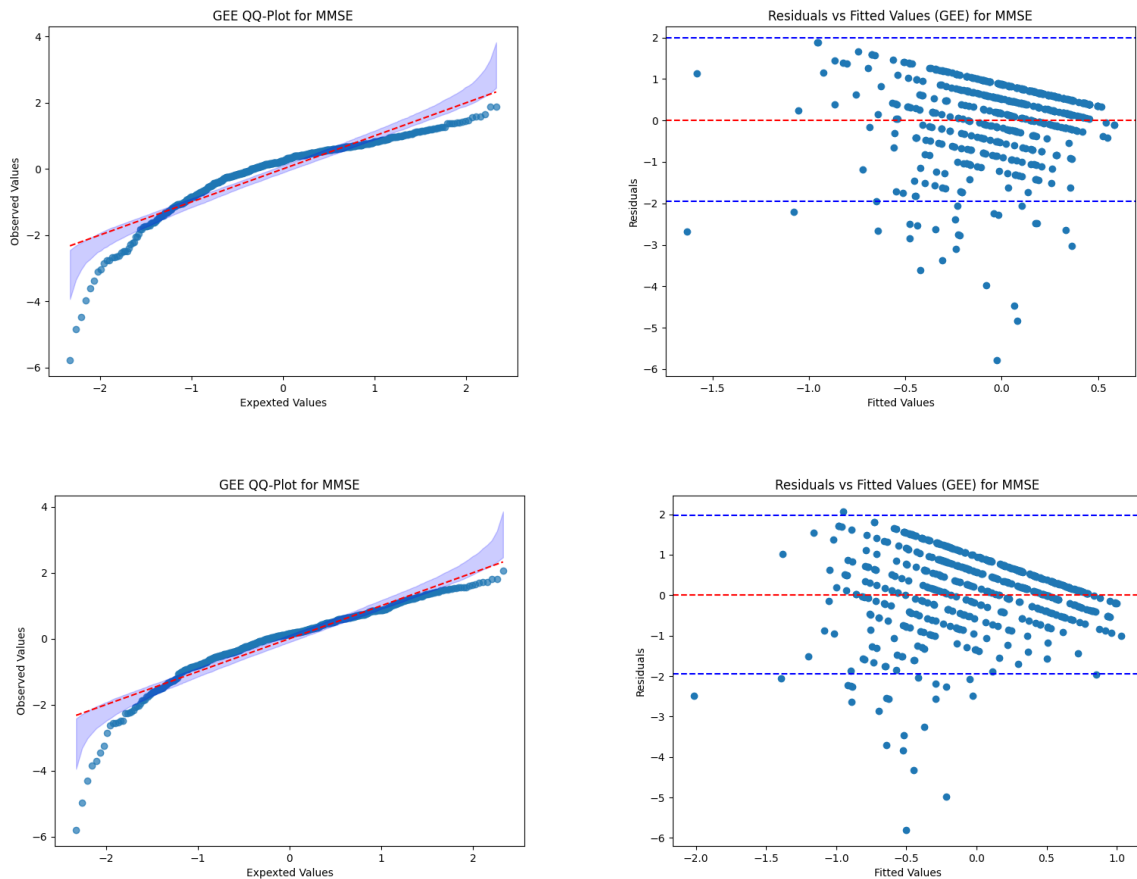
και τα QQ-plot, όπως και τα διαγράμματα υπολοίπων και προβλεπόμενων τιμών είναι στα σχήματα 6.1 και 6.2.

Τα μοντέλα MixedLM στην περίπτωση του MMSE έχουν χαμηλή επίδοση. Και τα δύο μοντέλα έχουν πόλωση της οποίας η απόλυτη τιμή είναι κάτω του 0.05 οπότε δεν υπάρχει υποτίμηση ή υπερεκτίμηση της εξαρτημένης μεταβλητής. Από το σφάλμα στις 5 επαναλήψεις γίνεται κατανοητό ότι η προσθήκη βιοδεικτών εξηγεί σε ένα βαθμό τη μεταβλητότητα των δεδομένων (σφάλμα κοντά στο 0.75) αλλά σε καμία από τις δύο περιπτώσεις δε φαίνεται να υπάρχει καλή δυνατότητα πρόβλεψης. Το Log-Likelihood είναι πολύ μικρό και στις δύο περιπτώσεις με ελαφρά βελτίωση στο ενισχυμένο μοντέλο. Όπως ήταν αναμενόμενο, η προσθήκη των σχετικών προβλεπτών εξέφρασε



Σχήμα 6.1: QQ-plots και διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων για την πρόβλεψη MMSE από τα MixedLM. Τα α) και β) είναι για το μοντέλο χωρίς βιοδείκτες ενώ τα γ) και δ) για το μοντέλο με βιοδείκτες. Στα QQ-plots φαίνεται ο άξονας διχοτόμησης των δεδομένων καθώς και οι περιοχές ανεκτικότητας για κανονικότητα όπως και στα διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων είναι σχεδιασμένες οι περιοχές ανεκτικότητας για ομοσκεδαστικότητα

καλύτερα τη διακύμανση των δεδομένων, αλλά όχι τόσο ώστε το μοντέλο να φαίνεται ότι κάνει καλή προσαρμογή των δεδομένων. Το συγκεκριμένο φαινόμενο κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται σε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών και μετρήσεων των ασθενών. Το μοντέλο χωρίς βιοδείκτες δείχνει ελαφρώς μια ετεροσκεδαστικότητα, αφού στο διάγραμμα υπολοίπων-προβλεπόμενων το ποσοστό εκτός των περιοχών ανεκτικότητας είναι οριακά άνω του 5%, αλλά όταν οι βιοδείκτες θεωρούνται προβλέπτες, υπάρχει οριακά ομοσκεδαστικότητα αφού το ποσοστό είναι ελάχιστα κάτω του 5%. Η ετεροσκεδαστικότητα μπορεί να σημαίνει ανεπαρκείς εκτιμήσεις στους συντελεστές παλινδρόμησης, κάτι το οποίο η προσθήκη των βιοδεικτών βελτιώνει χωρίς προσθήκη παραπάνω δειγμάτων. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι όντως οι βιοδείκτες είναι απαραίτητοι για ένα μοντέλο πρόβλεψης, παρόλα αυτά, λόγω της μικρής μεταβολής στο ποσοστό εκτός των περιοχών ανεκτικότητας (διαφορά 0.97%) η έλλειψη ομοσκεδαστικότητας στο πρώτο μοντέλο μπορεί να οφείλεται επίσης και σε ανεπαρκή αριθμό δειγμάτων. Είναι σίγουρο πως και στις δύο περιπτώσεις λείπει η ύπαρξη κανονικότητας των υπολοίπων, καθιστώντας και τα δύο μοντέλα ανίκανα να δώσουν σωστή ερμηνεία των δεδομένων και σωστούς στατιστικούς ελέγχους. Οι βιοδείκτες βελτιώνουν αρκετά αλλά όχι επαρκώς την πα-



Σχήμα 6.2: QQ-plots και διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων για την πρόβλεψη MMSE από τα GEE. Τα α) και β) είναι για το μοντέλο χωρίς βιοδείκτες ενώ τα γ) και δ) για το μοντέλο με βιοδείκτες. Στα QQ-plots φαίνεται ο άξονας διχοτόμησης των δεδομένων καθώς και οι περιοχές ανεκτικότητας για κανονικότητα όπως και στα διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων είναι σχεδιασμένες οι περιοχές ανεκτικότητας για ομοσκεδαστικότητα

θογένεια αυτή. Όπως και στο πρόβλημα της ομοσκεδαστικότητας είναι λογικό να υποθέσουμε ότι χρειάζονται παραπάνω προβλέπτες για να επιτευχθεί κανονικότητα. Δεδομένης της τεράστιας απόκλισης των υπολοίπων από την κανονικότητα στο αρχικό μοντέλο, δεν είναι σίγουρο ότι περισσότερα δείγματα και μετρήσεις θα έκαναν μεγάλη διαφορά στην επίδοση του μοντέλου το οποίο αν ισχύει, σημαίνει ότι το MMSE δεν μπορεί να προβλεφθεί χωρίς τουλάχιστον δεδομένα από Tau και Abeta ή τουλάχιστον με την εξίσωση η οποία θεωρήσαμε ότι είναι η σωστή.

Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, τα GEE δεν αποτελούν καλύτερη λύση στην προκειμένη περίπτωση. Η πόλωσή τους είναι το ίδιο αποδεκτή με αυτή των αντίστοιχων MixedLM, ενώ ότι παρατηρήσεις έγιναν για την επίδοση των MixedLM από τα σφάλματα 5 επαμαλήψεων, μπορούν να ειπωθούν και για τα GEE. Τα φαινόμενα για κανονικότητα και ομοσκεδαστικότητα των υπολοίπων που συναντήθηκαν στα MixedLM επαναλαμβάνονται, ενώ η παραβίαση κανονικότητας στα υπόλοιπα φαίνεται περισσότερο στα GEE αφού στα διαγράμματα υπολοίπων και προβλεπόμενων τα σημεία παρουσιάζουν μοτίβα. Παρόλα αυτά, στην περίπτωση των GEE μπορούν να γίνουν κι άλλες υποθέσεις για αυτές τις παρατηρήσεις. Για αρχή τα GEE είναι παραπάνω ανθεκτικά σε μικρές παραβιάσεις

ομοσχεδαστικότητας οπότε στο πρώτο μοντέλο η έλλειψη ομοσχεδαστικότητας δεν είναι αρκετή για να κάνει το μοντέλο ανεπαρκές. Παρατηρούμε ακόμα μικρότερη κανονικότητα από το MixedLM και στις δύο περιπτώσεις. Οι διαφορές αυτές μπορεί να έχουν μικρή σημασία καθώς το GEE έχει μεγάλη ανεκτικότητα σε εσφαλμένες προδιαγραφές της κατανομής των δεδομένων (έγινε υπόθεση για Gaussian κατανομή), όμως λανθασμένη υπόθεση κατανομής, σε συνδυασμό με όσα αναφέρθηκαν στα MixedLM μπορεί να είναι λόγος για αυτές τις αστοχίες. Καταλήγουμε ότι, με τις παρούσες υποθέσεις και δεδομένα, δεν μπορεί να προβλεφθεί το MMSE με μοντέλα GEE ακόμα και με προσθήκη βιοδεικτών.

Και τα δύο μοντέλα έχουν την ίδια επίδοση με ελάχιστες διαφορές. Αυτό μπορεί να σημαίνει πως, αν όντως υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ του MMSE και των προβλεπτών μπορεί δυνητικά να ανιχνευθεί και από τα δύο μοντέλα. Από τη στιγμή που υπάρχει μια σύγκλιση στα αποτελέσματα και στα δύο είδη μοντέλων, υπάρχει ταυτόχρονα και μία ένδειξη ότι τα δεδομένα δείχνουν σχετικά μικρή ευαισθησία στις διαφορές της αρχικής υπόθεσης του μοντέλου (κανονικά κατανεμημένα τυχαία φαινόμενα στα MixedLM και πίνακας συσχέτισης με ανταλλάξιμη δομή συσχέτισης στα GEE).

6.2 Ανάλυση του MoCA

Όσον αφορά τον υπολογισμό του MoCA τα μοντέλα παρουσιάζουν αρκετές ομοιότητες αλλά και διαφορές με την ανάλυση του MMSE. Παρακάτω στον πίνακα 6.3 και στον πίνακα 6.4, διακρίνονται οι μετρικές που υπολογίζουν τα μοντέλα:

Αποτελέσματα των MixedLM για MoCA					
Συνθήκη	Log-Likelihood	Πόλωση	Ποσοστό εκτός ορίων στο QQ-Plot	Ποσοστό εκτός ορίων σε διάγραμμα υπολοίπων	Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα για 5-folds
Χωρίς βιοδείκτες	-611.11	-0.02	26.16%	4.26%	0.86
Με βιοδείκτες	-577.92	-0.015	22.1%	4.65%	0.68

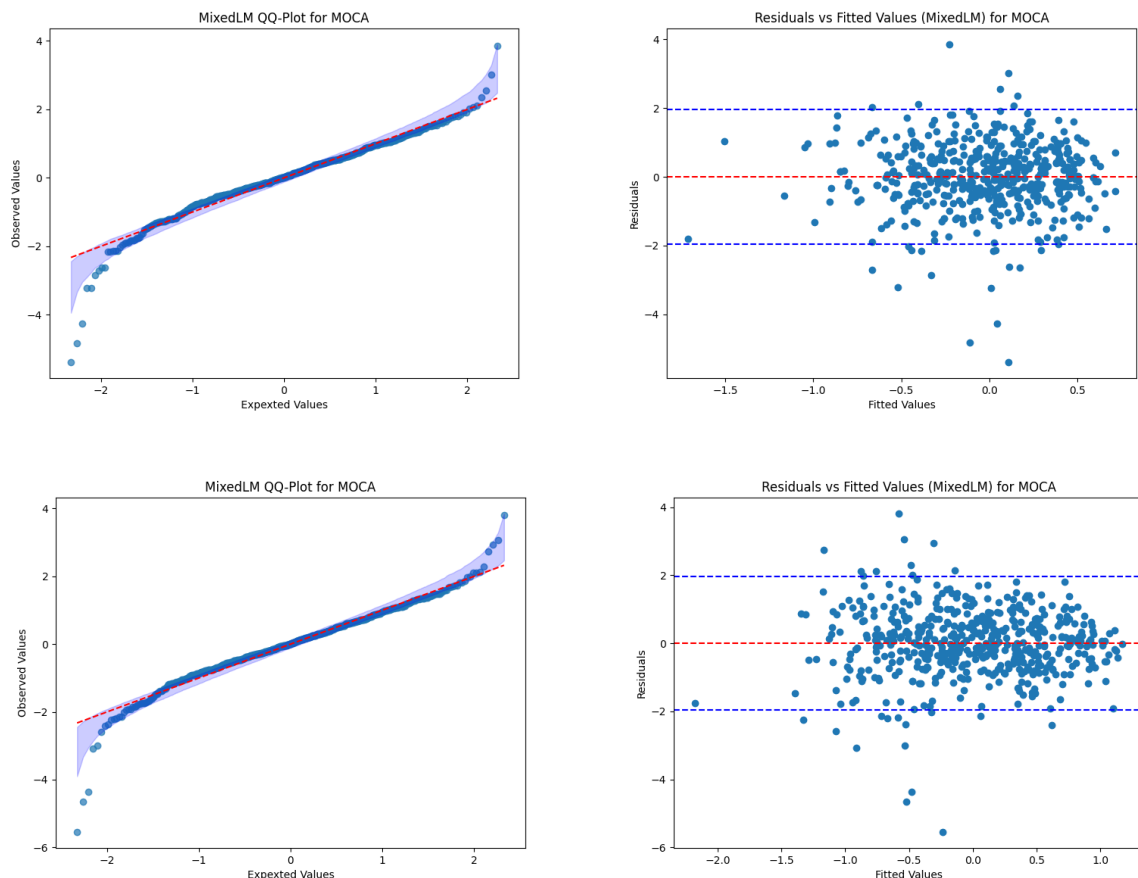
Table 6.3: Αποτελέσματα των δύο μοντέλων MixedLM για την πρόβλεψη του MoCA

Αποτελέσματα των GEE για MoCA					
Συνθήκη	Πόλωση	Ποσοστό εκτός ορίων στο QQ-Plot	Ποσοστό εκτός ορίων σε διάγραμμα υπολοίπων	Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα για 5-folds	
Χωρίς βιοδείκτες	-0.02	69.76%	5.62%	0.86	
Με βιοδείκτες	-0.015	46.12%	5.81%	0.68	

Table 6.4: Αποτελέσματα των δύο μοντέλων GEE για την πρόβλεψη του MoCA

Παρόμοια με το MMSE, παρατίθενται τα αντίστοιχα διαγράμματα (6.3, 6.4):

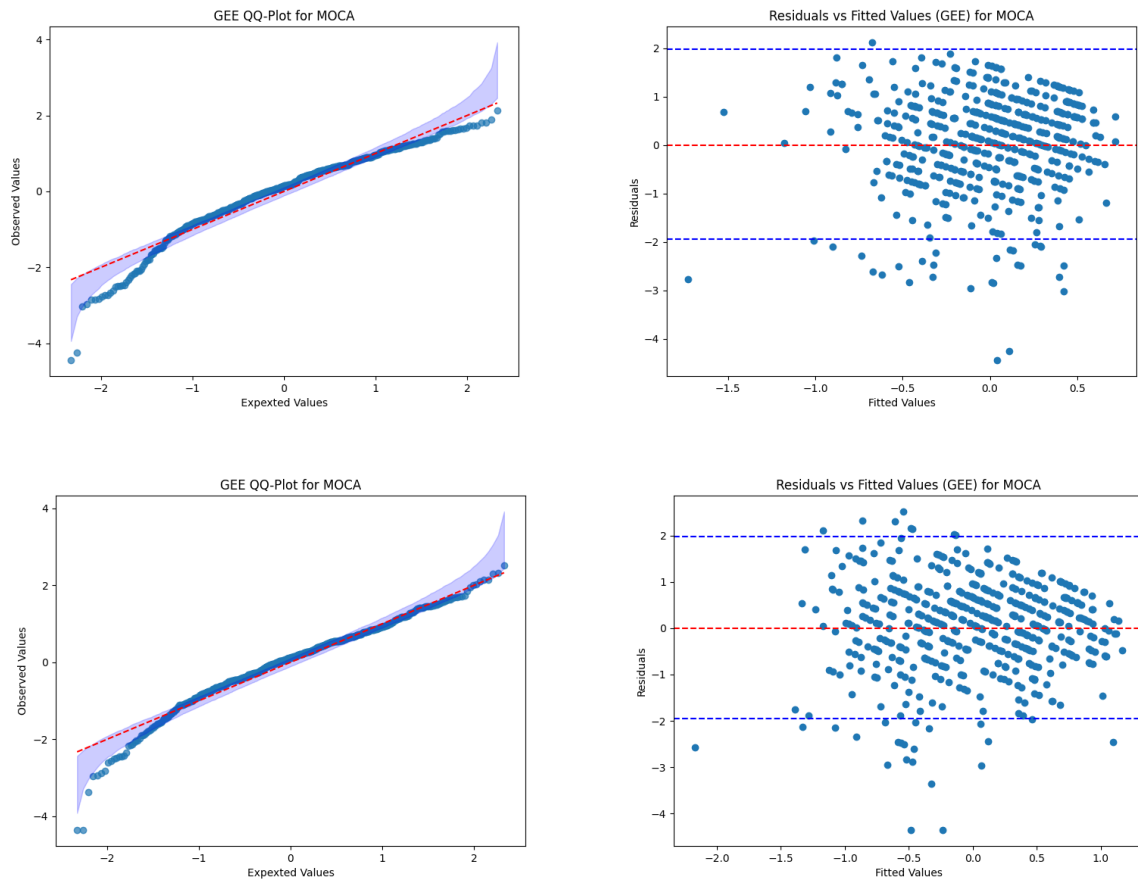
Τα MixedLM παρουσιάζουν πολύ καλύτερες επιδόσεις από αυτές των MixedLM του MMSE αλλά υπάρχουν και σε αυτήν την περίπτωση παρόμοιες παθογένειες. Όπως και με το MMSE μπορούμε να είμαστε σίγουροι για την έλλειψη πόλωσης του μοντέλου, με και χωρίς βιοδείκτες, όπως και για την κακή προσαρμογή των δεδομένων, αφού το Log-Likelihood έχει πολύ χαμηλές τιμές. Το σφάλμα στις 5 επαναλήψεις είναι καλύτερο από αυτό που παρουσίασαν τα μοντέλα στο MMSE, αλλά και πάλι είναι μεγάλο. Με προσθήκη βιοδεικτών το μοντέλο εξηγεί καλύτερα την μεταβλητότητα των δεδομένων (σφάλμα<0.75), όμως αυτό δε σημαίνει ότι την εξηγεί επαρκώς. Στην περίπτωση του MoCA μπορούμε να είμαστε σίγουροι για την ύπαρξη ομοσχεδαστικότητας



Σχήμα 6.3: QQ-plots και διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων για την πρόβλεψη MoCA από τα MixedLM. Τα α) και β) είναι για το μοντέλο χωρίς βιοδείκτες ενώ τα γ) και δ) για το μοντέλο με βιοδείκτες. Στα QQ-plots φαίνεται ο άξονας διχοτόμησης των δεδομένων καθώς και οι περιοχές ανεκτικότητας για κανονικότητα όπως και στα διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων είναι σχεδιασμένες οι περιοχές ανεκτικότητας για ομοσκεδαστικότητα

στα υπόλοιπα αφού το ποσοστό εκτός ορίων στα διαγράμματα υπολοίπων και προβλεπόμενων είναι κάτω του 5%, ενώ μπορεί να μη φαίνεται κανονικότητα στα υπόλοιπα το ποσοστό δείχνει ότι με κατάλληλες βελτιώσεις δύναται να φτιαχτεί ένα επαρκές MixedLM. Από τη στιγμή που η βελτίωση που παρέχουν οι βιοδείκτες στην κανονικότητα των υπολοίπων είναι μικρή, μπορεί κάλλιστα να γίνει η υπόθεση ότι για αυτό το σφάλμα φταίει αποκλειστικά το δείγμα και ότι με περισσότερους ασθενείς όπως και με περισσότερες μετρήσεις ανά ασθενή το πρόβλημα θα διορθωθεί και πως, μαζί με αυτό, θα υπάρξει καλύτερη προσαρμογή, με ελάχιστο σφάλμα στις 5 επαναλήψεις και μεγαλύτερο Log-Likelihood. Με ένα επαρκές δείγμα λοιπόν, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να μπορεί να γίνει πρόβλεψη του MoCA χωρίς να χρειάζονται δεδομένα από βιοδείκτες, αλλά μόνο επίπεδο GDS, ηλικία και φύλο.

Τα GEE μοντέλα από την άλλη, δείχνουν την ίδια άσχημη επίδοση που έδειξαν και στο MMSE. Η ύπαρξη βιοδεικτών αύξησε το ποσοστό των σημείων στο διάγραμμα 6.2 καθιστώντας σίγουρη την ετεροσκεδαστικότητα μεταξύ υπολοίπων το οποίο ήδη σημαίνει πιθανώς εσφαλμένη εκτίμηση των συντελεστών παλινδρόμησης. Είτε χωρίς είτε με βιοδείκτες, τα GEE δείχνουν μεγάλη απόκλιση από



Σχήμα 6.4: QQ-plots και διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων για την πρόβλεψη MoCA από τα GEE. Τα α) και β) είναι για το μοντέλο χωρίς βιοδείκτες ενώ τα γ) και δ) για το μοντέλο με βιοδείκτες. Στα QQ-plots φαίνεται ο άξονας διχοτόμησης των δεδομένων καθώς και οι περιοχές ανεκτικότητας για κανονικότητα όπως και στα διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων είναι σχεδιασμένες οι περιοχές ανεκτικότητας για ομοσκεδαστικότητα

την κανονικότητα στα υπόλοιπά τους και παρά την μεγάλη βελτίωση που εισάγουν οι βιοδείκτες, η υπόθεση για κανονικά υπόλοιπα δεν ικανοποιείται. Όπως και με την περίπτωση του MMSE, αλλαγή στις αρχικές υποθέσεις του μοντέλου (Gaussian κατανομή δεδομένων, πίνακας συσχέτισης με ανταλλάξιμη δομή) μπορεί να παρέχει βελτιωμένο μοντέλο αλλά αυτό δεν είναι σίγουρο. Δεδομένης της πολύ καλύτερης επίδοσης των MixedLM στην προσαρμογή, η υπόθεση ότι φταίει αποκλειστικά η επιλογή δομής συσχέτισης, όπως και η ανεπάρκεια των δεδομένων είναι εύλογη.

Στην περίπτωση του MoCA διακρίνεται μια ξεκάθαρη υπεροχή των MixedLM μοντέλων στην προσαρμογή των δεδομένων, παρόλο που έχουν μεγάλη ομοιότητα σε επίπεδο ακρίβειας. Αυτό μπορεί να συμβαίνει αν υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ ασθενών οι οποίες γίνονται πιο καλά ανιχνεύσιμες από το MixedLM μιας και το GEE κοιτάει περισσότερο τις μέσες τιμές ανά ομάδα. Ένας άλλος λόγος που μπορεί να συμβαίνει αυτή η διαφορά στις επιδόσεις είναι η υπόθεση ανταλλάξιμης δομής καθώς αν δεν ισχύει, τα GEE παρουσιάζουν αστοχία στην προσαρμογή και, ενώ είναι γνωστό πως τα GEE δείχνουν ανεκτικότητα σε λανθασμένη επιλογή του $R(\alpha)$, μια δομή συσχέτισης που αποκλίνει αρκετά από την πραγματικότητα, μαζί με ανεπάρκεια δεδομένων μπορεί να

είναι επαρκής λόγος για αυτές τις αστοχίες. Η υπόθεση των τυχαίων γεγονότων μπορεί να παρέχει μία διορατικότητα στα MixedLM που λείπει από τα GEE στην προκειμένη περίπτωση.

6.3 Ανάλυση του ADAS-Cog-13

Τα αποτελέσματα που έβγαλαν τα μοντέλα για το ADAS-Cog-13 έχουν παρόμοια μορφή με τα αποτελέσματα των προηγούμενων το οποίο δεν ήταν αναμενόμενο από τη στιγμή που στο Κεφάλαιο 5.3 φάνηκε πως η κατάθλιψη έχει γραμμική συσχέτιση με το ADAS-Cog-13, ακόμα κι αν αυτή η συσχέτιση είναι ασθενής.

Αποτελέσματα των MixedLM για ADAS-Cog-13					
Συνθήκη	Log-Likelihood	Πόλωση	Ποσοστό εκτός ορίων στο QQ-Plot	Ποσοστό εκτός ορίων σε διάγραμμα υπολοίπων	Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα για 5-folds
Χωρίς βιοδείκτες	-593.04	-0.023	70.15%	4.84%	0.91
Με βιοδείκτες	-562.68	-0.018	61.82%	3.68%	0.72

Table 6.5: Αποτελέσματα των δύο μοντέλων MixedLM για την πρόβλεψη του ADAS-Cog-13

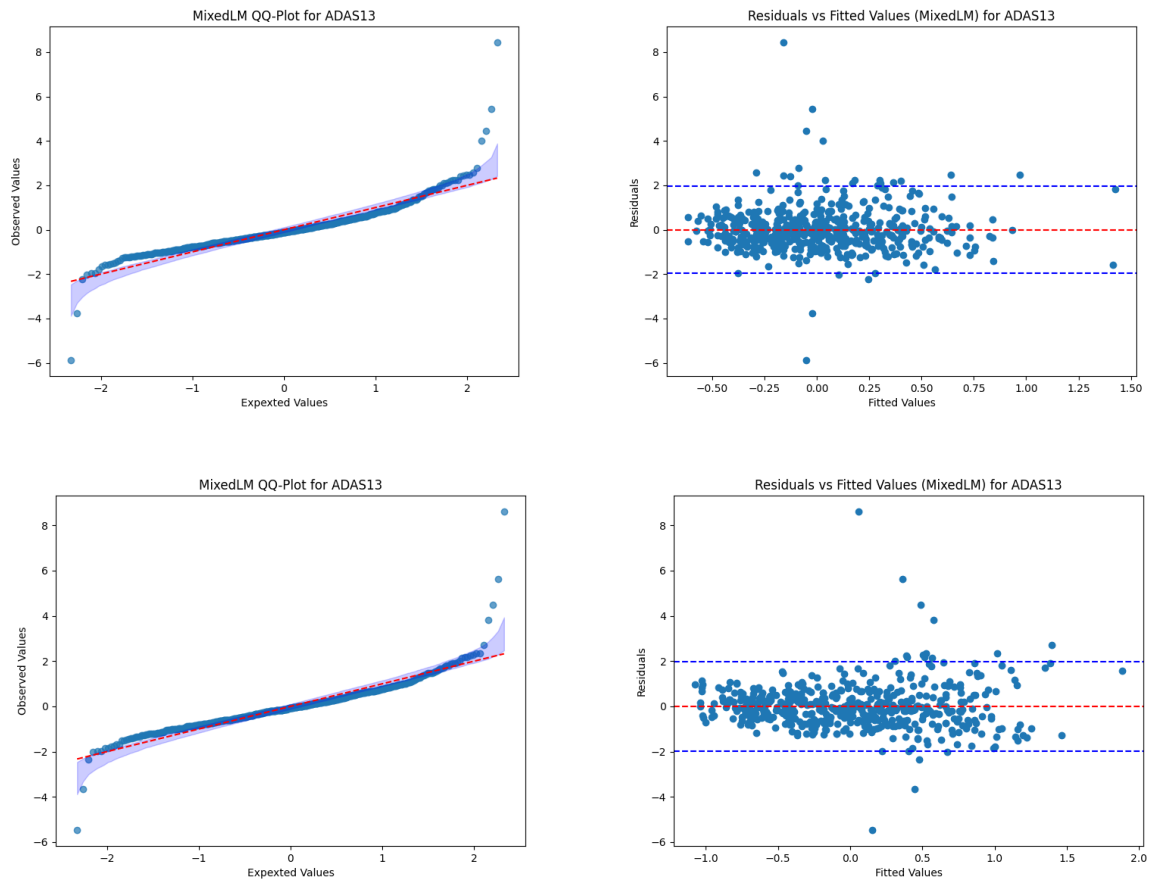
Αποτελέσματα των GEE για ADAS-Cog-13				
Συνθήκη	Πόλωση	Ποσοστό εκτός ορίων στο QQ-Plot	Ποσοστό εκτός ορίων σε διάγραμμα υπολοίπων	Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα για 5-folds
Χωρίς βιοδείκτες	-0.022	76.93%	4.84%	0.917
Με βιοδείκτες	-0.017	48.64%	4.07%	0.72

Table 6.6: Αποτελέσματα των δύο μοντέλων GEE για την πρόβλεψη του ADAS-Cog-13

Τα QQ-Plots και τα διαγράμματα υπολοίπων φαίνονται στα σχήματα 6.5 και 6.6:

Στα MixedLM φαίνεται να υπάρχει μία καλύτερη προσαρμογή των δεδομένων για το ADAS-Cog-13 από ότι για τις άλλες μετρικές που έχουμε δει ως τώρα αφού το Log-Likelihood είναι μεγαλύτερο, αν και είναι αρκετά μικρό για να φανεί πως γενικά δεν κάνει καλή προσαρμογή. Παρόλα αυτά τα σφάλματα στις 5 επαναλήψεις δείχνουν ότι το μοντέλο δεν απεικονίζει καλά τη μεταβλητικότητα των δεδομένων το οποίο, όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις σημαίνει ότι χρειάζονται παραπάνω δεδομένα για να βελτιωθεί. Δυστυχώς όμως ακόμα και στην περίπτωση του ADAS-Cog-13 η υπόθεση για κανονικότητα των υπολοίπων παραβιάζεται σε μεγάλο βαθμό, ακόμα και με την εισαγωγή βιοδεικτών, αν και φαίνεται να υπάρχει ομοσκεδαστικότητα ανάμεσα στα υπόλοιπα οπότε η αρχική υπόθεση ότι η διασπορά των υπολοίπων είναι σταθερή φαίνεται σωστή. Η παραβίαση της κανονικότητας και στα δύο μοντέλα δείχνει πως και τα δύο μοντέλα είναι ανίκανα να δώσουν μια σωστή ερμηνεία των δεδομένων όπως και να εκτιμήσουν σωστά τους συντελεστές παλινδρόμησης του μοντέλου. Όμοια με τα MixedLM για το MMSE, βλέπουμε πως το ποσοστό των σημείων που πέφτουν εκτός ορίων στο QQ-Plot βελτιώνεται πολύ με την προσθήκη των βιοδεικτών, οπότε μάλλον, αν ισχύουν όντως οι αρχικές υποθέσεις, χρειάζονται παραπάνω προβλέπτες για βελτίωση του μοντέλου, περισσότερο από ότι χρειάζονται παραπάνω δείγματα και μετρήσεις. Τα MixedLM δείχνουν ανίκανα να προβλέψουν το ADAS-Cog-13, δεδομένων των αρχικών υποθέσεων, ειδικά χωρίς δεδομένα βιοδεικτών.

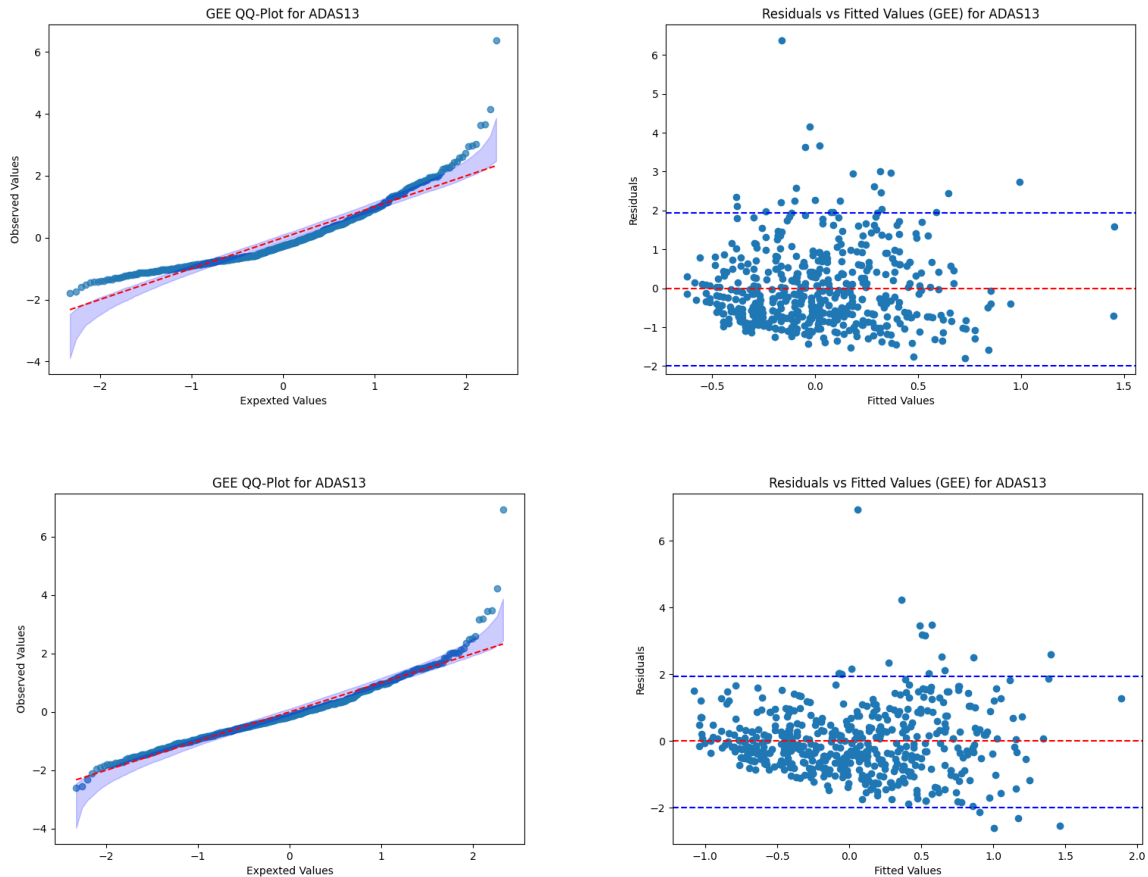
Τα GEE παρουσιάζουν παρόμοια επίδοση με τα MixedLM αλλά έχουν υπόλοιπα που πλησιάζουν περισσότερο προς την κανονικότητα όταν υπάρχουν δεδομένα βιοδεικτών, ενώ η προσθήκη βιοδεικτών εισάγει μεγάλη βελτίωση σε αυτόν τον τομέα. Ακόμα και από το διάγραμμα υπολοίπων



Σχήμα 6.5: QQ-plots και διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων για την πρόβλεψη ADAS-Cog-13 από τα MixedLM. Τα α) και β) είναι για το μοντέλο χωρίς βιοδείκτες ενώ τα γ) και δ) για το μοντέλο με βιοδείκτες. Στα QQ-plots φαίνεται ο άξονας διχοτόμησης των δεδομένων καθώς και οι περιοχές ανεκτικότητας για κανονικότητα όπως και στα διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων είναι σχεδιασμένες οι περιοχές ανεκτικότητας για ομοσχεδαστικότητα

και προβλεπόμενων μπορεί να φανεί ότι τα υπόλοιπα προσεγγίζουν παραπάνω την κανονικότητα από ότι στις άλλες μετρικές στο GEE διότι δεν παρατηρούνται μοτίβα. Η ομοιότητα των μοντέλων σε θέματα ακρίβειας δείχνει πως, σε επίπεδο πληθυσμού, και τα δύο μοντέλα έχουν την ίδια επίδοση. Η μεγάλη διαφορά στο ποσοστό των σημείων του QQ-Plot που είναι εκτός των ορίων στο GEE, δείχνει πως οι βιοδείκτες είναι ζωτικής σημασίας για την δημιουργία μοντέλου που λαμβάνει υπόψη του την μεταβλητότητα μεταξύ των δεδομένων. Όπως και στις προηγούμενες μετρικές τα σφάλματα και οι αστοχίες μπορούν να αποδοθούν, πέρα από την υπόθεση ανεπαρκούς δείγματος, σε λανθασμένη υπόθεση κατανομής και δομής συσχέτισης.

Σε αντίθεση με το MoCA, στην παρούσα φάση φαίνεται πως το GEE μοντέλο υπερτερεί του MixedLM με εισαγωγή βιοδεικτών όπου φαίνεται ότι η αυξημένη μεταβλητότητα των δεδομένων μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την επίδοση του μοντέλου. Η πιο λογική εξήγηση για αυτό το φαινόμενο είναι ότι η υπόθεση για ανταλλάξιμη δομή συσχέτισης του GEE κάνει καλύτερη εκτίμηση των εξαρτήσεων των δεδομένων μεταξύ ασθενών, ενώ μπορεί για το ADAS-Cog-13, τα τυχαία φαινόμενα του MixedLM να εισάγουν μία έλλειψη κανονικότητας στα υπόλοιπα αν η υπόθεση για



Σχήμα 6.6: QQ-plots και διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων για την πρόβλεψη ADAS-Cog-13 από τα GEE. Τα α) και β) είναι για το μοντέλο χωρίς βιοδείκτες ενώ τα γ) και δ) για το μοντέλο με βιοδείκτες. Στα QQ-plots φαίνεται ο άξονας διχοτόμησης των δεδομένων καθώς και οι περιοχές ανεκτικότητας για κανονικότητα όπως και στα διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων είναι σχεδιασμένες οι περιοχές ανεκτικότητας για ομοσκεδαστικότητα

κανονική κατανομή των τυχαίων φαινομένων δεν ταιριάζει στα δεδομένα και πως για την περίπτωση των βιοδεικτών, λόγω της προαναφερθείσας εξήγησης, το μοντέλο GEE να είναι επαρκές αρκεί να λάβει παραπάνω δεδομένα. Αν η υπόθεση ότι τα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή είναι εσφαλμένη, είναι αναμενόμενο να υπάρξουν αστοχίες και στα δύο μοντέλα με το MixedLM να είναι πιο ευαίσθητο σε αυτήν την ανακρίβεια κάνοντας το GEE πιο κατάλληλο για πρόβλεψη. Παρατηρείται λοιπόν πως και τα MixedLM και τα GEE παρουσιάζουν σημαντικές αστοχίες στην πρόβλεψη του ADAS-Cog-13, ειδικά χωρίς δεδομένα βιοδεικτών.

6.4 Ανάλυση της Διάγνωσης

Τα αποτελέσματα των μοντέλων για την πρόβλεψη της διάγνωσης του ασθενούς διαφέρουν αρκετά από τα υπόλοιπα αλλά έχουν και αρκετές ομοιότητες. Στους παρακάτω πίνακες (6.7, 6.8) φαίνονται οι μετρικές που υπολόγισαν τα μοντέλα:

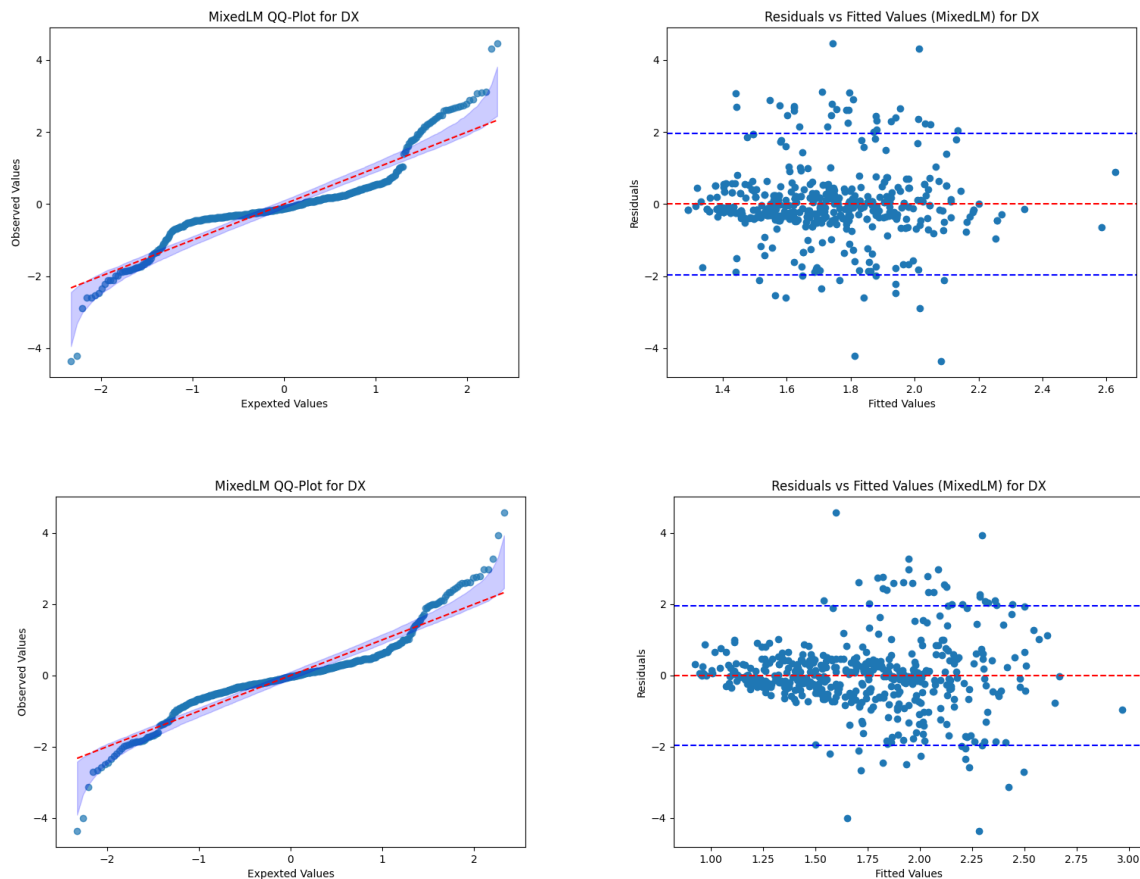
ενώ παρατίθενται τα διαγράμματα υπολοίπων και τα QQ-plots (6.7, 6.8):

Αποτελέσματα των MixedLM για Διάγνωση					
Συνθήκη	Log-Likelihood	Πόλωση	Ποσοστό εκτός ορίων στο QQ-Plot	Ποσοστό εκτός ορίων σε διάγραμμα υπολοίπων	Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα για 5-folds
Χωρίς βιοδείκτες	-371.74	-0.013	78.48%	8.914%	0.4
Με βιοδείκτες	-334.93	-0.0009	69.76%	8.33%	0.312

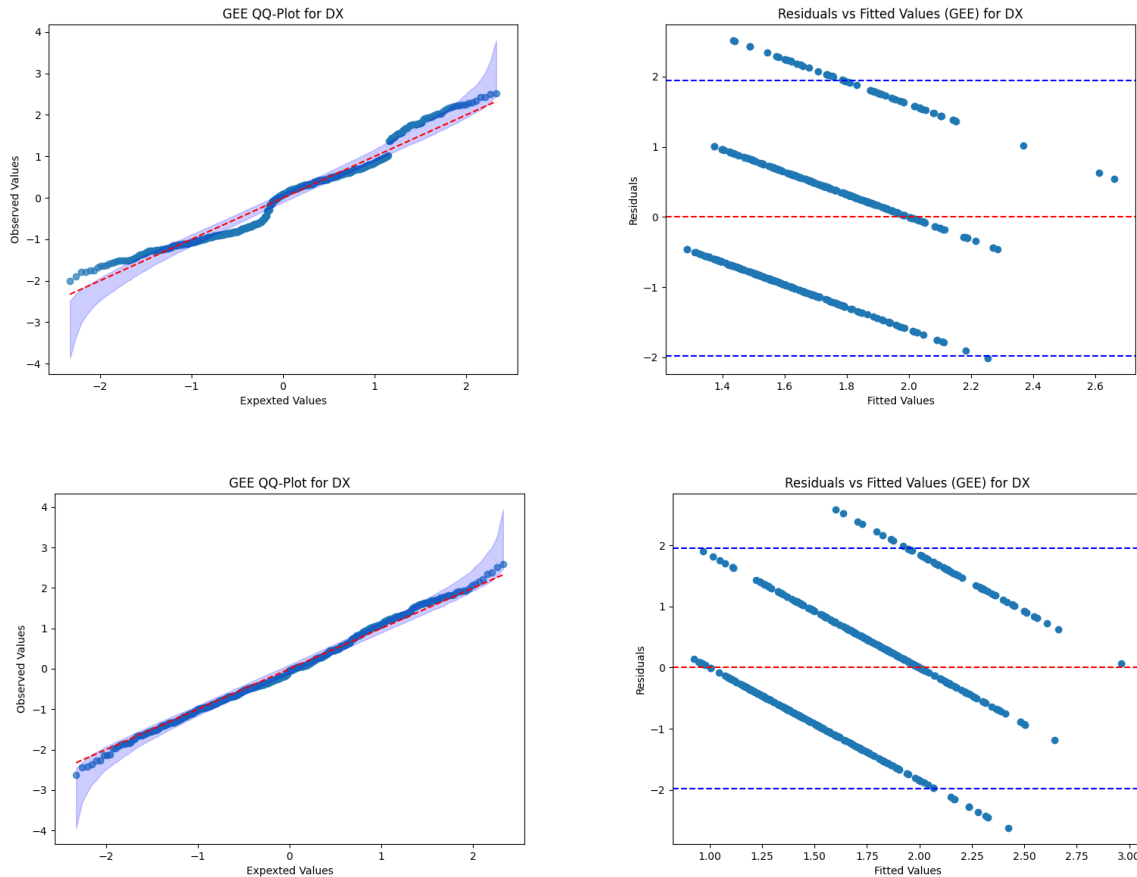
Table 6.7: Αποτελέσματα των δύο μοντέλων MixedLM για την πρόβλεψη της Διάγνωσης

Αποτελέσματα των GEE για ADAS-Cog-13					
Συνθήκη	Πόλωση	Ποσοστό εκτός ορίων στο QQ-Plot	Ποσοστό εκτός ορίων σε διάγραμμα υπολοίπων	Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα για 5-folds	
Χωρίς βιοδείκτες	-0.013	50.77%	4.84%	0.4	
Με βιοδείκτες	-0.0009	2.7%	3.48%	0.312	

Table 6.8: Αποτελέσματα των δύο μοντέλων GEE για την πρόβλεψη της Διάγνωσης



Σχήμα 6.7: QQ-plots και διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων για την πρόβλεψη Διάγνωσης από τα MixedLM. Τα α) και β) είναι για το μοντέλο χωρίς βιοδείκτες ενώ τα γ) και δ) για το μοντέλο με βιοδείκτες. Στα QQ-plots φαίνεται ο άξονας διχοτόμησης των δεδομένων καθώς και οι περιοχές ανεκτικότητας για κανονικότητα όπως και στα διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων είναι σχεδιασμένες οι περιοχές ανεκτικότητας για ομοσκεδαστικότητα



Σχήμα 6.8: QQ-plots και διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων για την πρόβλεψη Διάγνωσης από τα GEE. Τα α) και β) είναι για το μοντέλο χωρίς βιοδείκτες ενώ τα γ) και δ) για το μοντέλο με βιοδείκτες. Στα QQ-plots φαίνεται ο άξονας διχοτόμησης των δεδομένων καθώς και οι περιοχές ανεκτικότητας για κανονικότητα όπως και στα διαγράμματα υπολοίπων-προβλεπόμενων είναι σχεδιασμένες οι περιοχές ανεκτικότητας για ομοσκεδαστικότητα

Τα μοντέλα MixedLM για την πρόβλεψη της διάγνωσης παρουσιάζουν μία τελείως διαφορετική εικόνα από τα μοντέλα για άλλες μετρικές. Τα μοντέλα έχουν πολύ καλή επίδοση ως προς την πόλωση (<0.05) και δείχνουν να υπολογίζουν πολύ την μεταβλητότητα των δεδομένων αφού υπάρχει χαμηλό σφάλμα στις 5 επαναλήψεις. Αυτό κάνει τα δύο μοντέλα να έχουν αξιοπρεπή απόδοση, παρά την χαμηλή προσαρμογή των δεδομένων, λόγω χαμηλού Log-Likelihood και στις δύο περιπτώσεις. Παρόλα αυτά, οι θετικές αποτιμήσεις του μοντέλου μπορεί να είναι συνέπεια ύπαρξης υπερπροσαρμογής καθώς η ανυπαρξία και κανονικότητας και ομοσκεδαστικότητας στα υπόλοιπα και των δύο μοντέλων, με μικρή βελτίωση μετά την προσθήκη των βιοδεικτών, σημαίνει ότι υπονομεύεται η εγκυρότητα των στατιστικών συμπερασμάτων και πως οι εκτιμήσεις των παραμέτρων μπορεί να είναι και εσφαλμένες. Διαπιστώνουμε λοιπόν πως τα μοντέλα MixedLM παρουσιάζουν αντιφάσεις στα αποτελέσματά τους, οι οποίες πρέπει να ερευνηθούν. Μια καλή λύση για να λυθεί το πρόβλημα θα ήταν να αυξηθούν τα τυχαία γεγονότα για να εισαχθούν και άλλες τυχαίες κλίσεις στην αρχική εξίσωση, οι οποίες μπορούν να αποδώσουν καλύτερα τη μεταβλητότητα των δεδομένων.

Το μοντέλο GEE χωρίς βιοδείκτες έχει παρόμοια προβλήματα με τα MixedLM για διάγνωση αν

και φαίνεται να κάνει καλύτερη προσαρμογή των δεδομένων αφού θεωρητικά τα υπόλοιπα πλησιάζουν περισσότερο στην κανονικότητα, αν και το διάγραμμα υπολοίπων προβλεπόμενων είναι γεμάτο μοτίβα το οποίο είναι ένδειξη έλλειψης κανονικότητας. Η αντίφαση μεταξύ του ποσοστού εκτός ορίων σε QQ-Plot και της εμφάνισης του διαγράμματος υπολοίπων είναι πασιφανής στο GEE για διάγνωση με βιοδείκτες. Η εμφάνιση του διαγράμματος υπολοίπων είναι το στοιχείο που υπονομεύει την αξιοπιστία ενός κατά τα άλλα πλήρως επαρκώς προσαρμοσμένου μοντέλου. Ένας λόγος που μπορεί να συμβαίνει αυτό το φαινόμενο είναι ότι είναι πιθανό η υπόθεση γραμμικότητας μεταξύ διάγνωσης και μετρικών να είναι εσφαλμένη, ή ότι η επιλεγμένη δομή συσχέτισης παραβλέπει σημαντικές μεταβολές μεταξύ των ασθενών.

Η υπεροχή του GEE ειδικά στην περίπτωση των βιοδεικτών ενισχύει την υπόθεση έλλειψης γραμμικότητας. Από τη στιγμή που οι βιοδείκτες συνδέονται άμεσα με την εμφάνιση AD, ασχέτως που το ADNI δεν τους συμπεριλαμβάνει στη διάγνωση του, ήταν αναμενόμενο το GEE με βιοδείκτες να παρουσιάσει μεγάλη βελτίωση ειδικά από τη στιγμή που το MixedLM είναι περισσότερο ευαίσθητο σε εσφαλμένες υποθέσεις. Τα αποτελέσματα που έβγαλαν τα μοντέλα καθιστούν λογική την υπόθεση ότι τα δεδομένα διάγνωσης ακολουθούν κανονική κατανομή, αλλά δε συνδέονται γραμμικά με τους προβλέπτες, με αποτέλεσμα τα μοντέλα να είναι πρακτικά ανίκανα να προβλέψουν την διάγνωση.

Κεφάλαιο 7

Συμπεράσματα και Μελλοντικές Προεκτάσεις

7.1 Περιορισμοί

Οι περισσότεροι περιορισμοί που αντιμετωπίστηκαν σε αυτή τη διπλωματική σχετίζονται με τα δεδομένα. Το γεγονός ότι για κάθε ασθενή υπήρχαν μόνο δύο ή τρεις μετρήσεις μειώνει πολύ τη μεταβλητότητα των δεδομένων ανά ασθενή. Ακόμα και επαρκείς μετρήσεις να υπήρχαν ο αριθμός των 230 ασθενών μπορεί να θεωρηθεί μικρός για να εξαχθούν ακριβή και αξιοπρεπή αποτελέσματα. Όπως φάνηκε στο Κεφάλαιο 5.1 το ADNI, δεδομένων των μετρήσεων του GDS, **έχει ελάχιστο ποσοστό κατάθλιπτικών, τουλάχιστον στο δείγμα που ελήφθη**, ενώ το ποσοστό των ατόμων Ισπανικής και Λατινικής εθνικής κατηγορίας σε όλη την έκταση του ADNI είναι μικρό, το οποίο σημαίνει έλλειψη ομοιομορφίας στις εθνικές κατηγορίες, οι οποίες επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης.

Οι αρχικές υποθέσεις, ειδικά όσον αφορά τα GEE, υπάρχει περίπτωση να είναι εσφαλμένες, με αποτέλεσμα να υπονομευθούν τα αποτελέσματα της μελέτης, κάτι το οποίο μπορεί να ειπωθεί και για την επιλογή των εξισώσεων που δόθηκαν στα μοντέλα προς εκτίμηση, ασχέτως αν εξετάστηκαν και άλλες μορφές εξισώσεων. Οι υποθέσεις ήταν πάντα κανονική κατανομή στα δεδομένα και γραμμικές εξισώσεις με ίδιο βάρος σε κάθε προβλέπτη. Αν υπάρχει έλλειψη γραμμικότητας ή αν κάποιος προβλέπτης έχει μεγαλύτερη σημασία από άλλους, ή αν τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, οι εκτιμήσεις των μοντέλων είναι μακριά από την πραγματικότητα.

Η αρχική υπόθεση για διάγνωση από το ADNI ίσως υπονομεύεται από την μεγάλη επικάλυψη μεταξύ τιμών του MMSE σε ασθενείς με MCI με αυτές των τιμών άλλων καταστάσεων, ειδικά από τη στιγμή που οι υπόλοιπες προϋποθέσεις για να δοθεί διάγνωση για AD δεν βασίζονται σε απεικονίσεις βιοδεικτών. Η πιθανότητα να έχει λάβει κάποιος ασθενής λανθασμένη διάγνωση επηρεάζει την εγκυρότητα των δεδομένων, άρα και την απόδοση των μοντέλων.

7.2 Συμπεράσματα

Η αρχική υπόθεση ότι μόνο η κατάθλιψη δε θα μπορούσε μόνη της να λειτουργήσει ως προβλέπτης στην διάγνωση της AD, είναι αληθής και λόγω των αποτελεσμάτων αυτής της διπλωματικής και λόγω προϋπάρχουσας βιβλιογραφίας. Όπως ήταν αναμενόμενο, η προσθήκη δεδομένων από βιοδείκτες σε

κάθε ανάλυση βελτιώνει την ποιότητά της σημαντικά, αφού οι βιοδείκτες συνδέονται άμεσα και με την ύπαρξη AD αλλά και με την γνωστική δυσλειτουργία, ανεξαρτήτως διάγνωσης. Όπως έδειξε και το δείγμα της παρούσας διπλωματικής, η υπόθεση ότι το MoCA κάνει καλύτερο διαχωρισμό μεταξύ υγιών, ασθενών με MCI και ασθενών με AD από ότι το MMSE είναι αληθής.

Όσον αφορά την πρόβλεψη διάγνωσης AD ή MCI, ενώ δεν επιτεύχθηκε η ανάπτυξη κάποιου μοντέλου, δεν είναι βέβαιο ότι είναι απίθανο να αναπτυχθεί. Το περιορισμένο δείγμα, η ανάπτυξη συγκεκριμένων στατιστικών μοντέλων και η υπόθεση συγκεκριμένων ενδεχομένων που καθόρισαν την ανάπτυξη των μοντέλων μπορεί να είναι οι αιτίες της αποτυχίας του εγχειρήματος. Υπάρχει περίπτωση αν αυτοί οι περιορισμοί διορθωθούν, να γίνει εφικτή η επίτευξη κάποιου στατιστικού μοντέλου που να μπορεί με ακρίβεια να δίνει διάγνωση με βάση τα επίπεδα κατάθλιψης, όπως αυτά απεικονίζονται από το GDS, την ηλικία και το φύλο. Το γεγονός ότι η προσθήκη των δεδομένων βιοδεικτών δεν κατέληξε στην ανάπτυξη κάποιου μοντέλου που να μην έχει αστοχίες, αλλά δημιούργησαν ένα μοντέλο που ήταν πολύ κοντά στις προδιαγραφές για να θεωρηθεί έγκυρο, ενισχύει αυτές τις υποθέσεις.

Η συσχέτιση και ο προσδιορισμός της γνωστικής απόκλισης του ασθενούς μέσα από την κατάθλιψη πήγε να επιτευχθεί μέσω της πρόβλεψης των MMSE, MoCA και ADAS-Cog-13. Όσον αφορά τα MMSE και ADAS-Cog-13, τα μοντέλα έδειξαν μεγάλες αστοχίες καθιστώντας αδύνατη την πρόβλεψή τους ακόμα και μετά την προσθήκη βιοδεικτών, δεδομένων των αρχικών υποθέσεων πάντα. Η αποτυχία αυτή βγάζει νόημα για το MMSE λόγω της μεγάλης επικάλυψης των τιμών του MMSE των MCI με αυτές των ασθενών με AD και με αυτές των υγιών, όπως και για το ADAS-Cog-13 το οποίο έχει και αυτό επικάλυψη των τιμών του στις τρεις καταστάσεις, κυρίως για τις τιμές 0-25. Αυτό το φαινόμενο μαζί με τις υποθέσεις που αναφέρθηκαν στο Κεφάλαιο 6 για το MMSE και το ADAS-Cog-13, δείχνουν ότι είναι δύσκολο έως αδύνατο να γίνει πρόβλεψη αυτών των μετρικών από στατιστικά μοντέλα καθιστώντας τη χρησιμότητα αυτών των μετρικών για την πρόβλεψη της γνωστικής δυσλειτουργίας του ασθενούς από δεδομένα κατάθλιψης χαμηλή.

Το MoCA παρουσίασε μοντέλα με αξιοπρεπείς επιδόσεις. Τα αποτελέσματα των MixedLM είτε χωρίς είτε με προσθήκη βιοδεικτών, ήταν πολλά υποσχόμενα. Ενώ τα μοντέλα που δημιουργήθηκαν για την πρόβλεψη του MoCA δεν ήταν ακριβή, οι επιδόσεις τους κάνουν εύλογη της υπόθεση ότι με ένα καλύτερο και πιο εμπεριστατωμένο δείγμα, το MixedLM χωρίς βιοδείκτες είναι αρκετά πιθανό να έκανε έγκυρες προβλέψεις. Αυτό θα αποδείκνυε ποσοτικά, όχι μόνο την σχέση που έχει η κατάθλιψη με τη γνωστική δυσλειτουργία, αλλά και ότι μπορούν τα επίπεδα της δυσλειτουργίας να προβλεφθούν χωρίς δεδομένα βιοδεικτών με πιο απλές και εύκολες διαδικασίες. Ενώ, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η παρούσα διπλωματική απέτυχε να αναπτύξει έναν τρόπο άμεσης πρόβλεψης της διάγνωσης τους ασθενούς, η ικανότητα πρόβλεψης του MoCA με MixedLM χωρίς βιοδείκτες, ίσως παρέχει έμμεσα μία μέθοδο διάγνωσης. Το MoCA είναι σχεδιασμένο να κάνει καλό διαχωρισμό μεταξύ των τριών καταστάσεων διάγνωσης, οπότε σωστή πρόβλεψη του MoCA, μπορεί να σημαίνει και πιο έγκυρη διάγνωση.

7.3 Μελλοντικές Προεκτάσεις

Από τα αποτελέσματα της έρευνας για αυτήν την διπλωματική εργασία είναι πασιφανές ότι μπορούν να γίνουν πολλές πιθανές κατευθύνσεις. Η πιο προφανής είναι να γίνει προσπάθεια άρσης των περιορισμών αυτής της διπλωματικής. Η αύξηση του δείγματος των ασθενών όπως και των μετρήσεων ανά

ασθενή θα μπορούσε να δώσει μεγαλύτερη σαφήνεια για την πραγματική μεταβλητότητα των τιμών προς πρόβλεψη και να αναδείξει τα πραγματικά προβλήματα των μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν. Η τροποποίηση των εξισώσεων που καλούνται τα μοντέλα να ακολουθήσουν μπορεί να βελτιώσει την απόδοση των εκτιμήσεων και μπορεί να επιτευχθεί με εισαγωγή μη γραμμικών σχέσεων, αύξηση της σημασίας κάποιου προβλέπτη και, στην περίπτωση των MixedLM, αύξηση των τυχαίων γεγονότων. Όσον αφορά τα GEE, η υπόθεση για κανονική κατανομή στην μεταβλητή εξόδου και η υπόθεση για ανταλλάξιμη δομή συσχέτισης μπορεί να είναι εσφαλμένες, οπότε δοκιμές μετά άλλων υποθέσεων είναι πιθανό να αυξήσουν την εγκυρότητα και την αξιοπιστία.

Η χρήση άλλου δείγματος που να είναι πιο ομοιόμορφο ως προς τις περιπτώσεις κατάθλιψης μπορεί να αυξήσει την μεταβλητότητα των δεδομένων κατάθλιψης του δείγματος και την εγκυρότητα των μοντέλων. Γενικότερα, η επιλογή δείγματος από πληθυσμό που είναι πιο κοντά στην ομοιομορφία σε τομείς που επηρεάζουν την κατάθλιψη και την AD (για παράδειγμα φύλο, ηλικία, καταγωγή) και από πληθυσμό που έχει μεγαλύτερη εγκυρότητα στη διάγνωση, είναι μια πράξη που θα κάνει την προσαρμογή των δεδομένων στα μοντέλα καλύτερη.

Η αλλαγή των μοντέλων πρόβλεψης και η αύξηση της πολυπλοκότητας μπορεί να χρειάζονται για να γίνει μια πιο σωστή εκτίμηση και να αποσαφηνιστεί η σχέση κατάθλιψης και γνωστικής δυσλειτουργίας. Η προσπάθεια ανάπτυξης μοντέλων **Μηχανικής Μάθησης** μπορεί να έδινε στα δεδομένα την πολυπλοκότητα που χρειάζεται για να ξεκαθαριστεί η σχέση μεταξύ εξαρτημένης μεταβλητής και προβλεπτών.

Ενώ, όπως αποδείχθηκε, το ADAS-Cog-13, δεν ήταν καλή επιλογή για πρόβλεψη της γνωστικής δυσλειτουργίας, η πρόβλεψη του ADAS-Cog-13 για κάθε μέτρηση ξεχωριστά δεν αξιοποιεί τις δυνατότητές του. Η δύναμη των ADAS-Cog τεστ κρύβεται στην ικανότητά τους να κάνουν απεικόνιση της προόδου της γνωστικής κατάστασης (το οποίο εξηγεί και τις επικαλύψεις των χαμηλών τιμών στις τρεις καταστάσεις). Η διαφορά των ADAS-Cog-13 μεταξύ δύο ή παραπάνω μετρήσεων ανά ασθενή μπορεί να αποτελέσει καλύτερη ένδειξη για τη γνωστική δυσλειτουργία του ασθενούς και κατ' επέκταση καλύτερη μετρική προς πρόβλεψη.

Βιβλιογραφία

- [1] W. H. Organization *et al.*, “The global dementia observatory reference guide,” World Health Organization, Tech. Rep., 2018.
- [2] G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, C. Brayne, A. Burns, J. Cohen-Mansfield, C. Cooper *et al.*, “Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission,” *The lancet*, vol. 396, no. 10248, pp. 413–446, 2020.
- [3] Online, “World health organization-dementia,” 2023. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- [4] H. Wilson, G. Pagano, and M. Politis, “Dementia spectrum disorders: lessons learnt from decades with pet research,” *Journal of Neural Transmission*, vol. 126, no. 3, pp. 233–251, 2019.
- [5] K. Jellinger and J. Attems, “Neuropathological evaluation of mixed dementia,” *Journal of the neurological sciences*, vol. 257, no. 1-2, pp. 80–87, 2007.
- [6] G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta, S. G. Costafreda, J. Huntley, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, A. Burns, J. Cohen-Mansfield *et al.*, “The lancet international commission on dementia prevention and care,” *Lancet*, vol. 390, no. 10113, pp. 2673–2734, 2017.
- [7] E. Bryant, “Study reveals how apoe4 gene may increase risk for dementia,” *Natl. Inst. Aging*. <https://www.nia.nih.gov/news/study-reveals-how-apoe4-gene-may-increase-risk-dementia>, 2021.
- [8] O. V. Forlenza, M. Radanovic, L. L. Talib, I. Aprahamian, B. S. Diniz, H. Zetterberg, and W. F. Gattaz, “Cerebrospinal fluid biomarkers in alzheimer’s disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia,” *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, vol. 1, no. 4, pp. 455–463, 2015.
- [9] Online, “National institute of aging - alzheimer’s disease fact sheet,” 2022. [Online]. Available: <https://web.archive.org/web/20220323200727/https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>
- [10] Z. Breijyeh and R. Karaman, “Comprehensive review on alzheimer’s disease: causes and treatment,” *Molecules*, vol. 25, no. 24, p. 5789, 2020.

- [11] A. Association *et al.*, “2017 alzheimer’s disease facts and figures,” *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 13, no. 4, pp. 325–373, 2017.
- [12] M. M. Mielke, “Sex and gender differences in alzheimer’s disease dementia,” *The Psychiatric times*, vol. 35, no. 11, p. 14, 2018.
- [13] A. Nicoletti, R. Baschi, C. E. Cicero, S. Iacono, V. L. Re, A. Luca, G. Schirò, R. Monastero *et al.*, “Sex and gender differences in alzheimer’s disease, parkinson’s disease, and amyotrophic lateral sclerosis: A narrative review,” *Mechanisms of ageing and development*, vol. 212, p. 111821, 2023.
- [14] M. M. Mielke, N. M. Milic, T. L. Weissgerber, W. M. White, K. Kantarci, T. H. Mosley, B. G. Windham, B. N. Simpson, S. T. Turner, and V. D. Garovic, “Impaired cognition and brain atrophy decades after hypertensive pregnancy disorders,” *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, vol. 9, no. 2_suppl_1, pp. S70–S76, 2016.
- [15] C. N. Epperson, M. D. Sammel, and E. W. Freeman, “Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort,” *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, vol. 98, no. 9, pp. 3829–3838, 2013.
- [16] W. A. Rocca, B. R. Grossardt, and L. T. Shuster, “Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity,” *Brain research*, vol. 1379, pp. 188–198, 2011.
- [17] B. Dubois, H. Hampel, H. H. Feldman, P. Scheltens, P. Aisen, S. Andrieu, H. Bakardjian, H. Benali, L. Bertram, K. Blennow *et al.*, “Preclinical alzheimer’s disease: definition, natural history, and diagnostic criteria,” *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 12, no. 3, pp. 292–323, 2016.
- [18] G. Waldemar, B. Dubois, M. Emre, J. Georges, I. McKeith, M. Rossor, P. Scheltens, P. Tariska, and B. Winblad, “Recommendations for the diagnosis and management of alzheimer’s disease and other disorders associated with dementia: Efn guideline,” *European Journal of Neurology*, vol. 14, no. 1, pp. e1–e26, 2007.
- [19] W. J. Deardorff and G. T. Grossberg, “Behavioral and psychological symptoms in alzheimer’s dementia and vascular dementia,” *Handbook of clinical neurology*, vol. 165, pp. 5–32, 2019.
- [20] R. C. Petersen, G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos, and E. Kokmen, “Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome,” *Archives of neurology*, vol. 56, no. 3, pp. 303–308, 1999.
- [21] R. C. Petersen, O. Lopez, M. J. Armstrong, T. S. Getchius, M. Ganguli, D. Gloss, G. S. Gronseth, D. Marson, T. Pringsheim, G. S. Day *et al.*, “Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology,” *Neurology*, vol. 90, no. 3, p. 126, 2018.

- [22] A. Atri, “The alzheimer’s disease clinical spectrum: diagnosis and management,” *Medical Clinics*, vol. 103, no. 2, pp. 263–293, 2019.
- [23] C. Wattmo, L. Minthon, and Å. K. Wallin, “Mild versus moderate stages of alzheimer’s disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy,” *Alzheimer’s research & therapy*, vol. 8, pp. 1–15, 2016.
- [24] G. A. Carlesimo and M. Oscar-Berman, “Memory deficits in alzheimer’s patients: a comprehensive review,” *Neuropsychology review*, vol. 3, pp. 119–169, 1992.
- [25] B. Reisberg, S. H. Ferris, M. De Leon, A. Kluger, E. Franssen, J. Borenstein, and R. Alba, “The stage specific temporal course of alzheimer’s disease: functional and behavioral concomitants based upon cross-sectional and longitudinal observation.” *Progress in clinical and biological research*, vol. 317, pp. 23–41, 1989.
- [26] H. Förstl and A. Kurz, “Clinical features of alzheimer’s disease,” *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, vol. 249, pp. 288–290, 1999.
- [27] D. P. Gold, M. F. Reis, D. Markiewicz, and D. Andres, “When home caregiving ends: A longitudinal study of outcomes for caregivers of relatives with dementia,” *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 43, no. 1, pp. 10–16, 1995.
- [28] Z. Arvanitakis, R. C. Shah, and D. A. Bennett, “Diagnosis and management of dementia,” *Jama*, vol. 322, no. 16, pp. 1589–1599, 2019.
- [29] K. Gauthreaux, T. A. Bonnett, L. M. Besser, W. D. Brenowitz, M. Teylan, C. Mock, Y.-C. Chen, K. C. Chan, C. D. Keene, X.-H. Zhou *et al.*, “Concordance of clinical alzheimer diagnosis and neuropathological features at autopsy,” *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 79, no. 5, pp. 465–473, 2020.
- [30] M. F. Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh, ““mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician,” *Journal of psychiatric research*, vol. 12, no. 3, pp. 189–198, 1975.
- [31] Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings, and H. Chertkow, “The montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment,” *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 53, no. 4, pp. 695–699, 2005.
- [32] W. G. Rosen, R. C. Mohs, and K. L. Davis, “A new rating scale for alzheimer’s disease.” *The American journal of psychiatry*, vol. 141, no. 11, pp. 1356–1364, 1984.
- [33] R. C. Mohs, “The alzheimer’s disease assessment scale,” *International psychogeriatrics*, vol. 8, no. 2, pp. 195–203, 1996.
- [34] J. K. Kueper, M. Speechley, and M. Montero-Odasso, “The alzheimer’s disease assessment scale–cognitive subscale (adas-cog): modifications and responsiveness in pre-dementia populations. a narrative review,” *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 63, no. 2, pp. 423–444, 2018.

- [35] R. C. Mohs, D. Knopman, R. C. Petersen, S. H. Ferris, C. Ernesto, M. Grundman, M. Sano, L. Bieliauskas, D. Geldmacher, C. Clark *et al.*, “Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the alzheimer’s disease assessment scale that broaden its scope,” *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, vol. 11, pp. 13–21, 1997.
- [36] N. Raghavan, M. N. Samtani, M. Farnum, E. Yang, G. Novak, M. Grundman, V. Narayan, A. DiBernardo, A. D. N. Initiative *et al.*, “The adas-cog revisited: novel composite scales based on adas-cog to improve efficiency in mci and early ad trials,” *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 9, no. 1, pp. S21–S31, 2013.
- [37] P. L. de Zwart, B. F. Jeronimus, and P. de Jonge, “Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review,” *Epidemiology and psychiatric sciences*, vol. 28, no. 5, pp. 544–562, 2019.
- [38] Online, “World health organization - depressive disorder fact sheet,” 2020. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [39] P. Cuijpers and F. Smit, “Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies,” *Journal of affective disorders*, vol. 72, no. 3, pp. 227–236, 2002.
- [40] C. Heim, D. J. Newport, T. Mletzko, A. H. Miller, and C. B. Nemeroff, “The link between childhood trauma and depression: insights from hpa axis studies in humans,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 33, no. 6, pp. 693–710, 2008.
- [41] K. Pillemer, J. J. Sutor, S. Pardo, and C. Henderson Jr, “Mothers’ differentiation and depressive symptoms among adult children,” *Journal of Marriage and Family*, vol. 72, no. 2, pp. 333–345, 2010.
- [42] C. G. Davey, M. Yücel, and N. B. Allen, “The emergence of depression in adolescence: Development of the prefrontal cortex and the representation of reward,” *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 32, no. 1, pp. 1–19, 2008.
- [43] A. J. Stier, K. E. Schertz, N. W. Rim, C. Cardenas-Iniguez, B. B. Lahey, L. M. Bettencourt, and M. G. Berman, “Evidence and theory for lower rates of depression in larger us urban areas,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 118, no. 31, p. e2022472118, 2021.
- [44] N. Rautio, S. Filatova, H. Lehtiniemi, and J. Miettunen, “Living environment and its relationship to depressive mood: a systematic review,” *International journal of social psychiatry*, vol. 64, no. 1, pp. 92–103, 2018.
- [45] T. Rashid and I. Haider, “Life events and depression,” *Annals of Punjab Medical College*, vol. 2, no. 1, pp. 11–16, 2008.
- [46] R. Fimiani, F. Gazzillo, N. Dazzi, and M. Bush, “Survivor guilt: Theoretical, empirical, and clinical features,” in *International forum of psychoanalysis*, vol. 31, no. 3. Taylor & Francis, 2022, pp. 176–190.

- [47] C. Tennant, “Life events, stress and depression: a review of recent findings,” *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 36, no. 2, pp. 173–182, 2002.
- [48] L. S. Rotenstein, M. A. Ramos, M. Torre, J. B. Segal, M. J. Peluso, C. Guille, S. Sen, and D. A. Mata, “Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students: a systematic review and meta-analysis,” *Jama*, vol. 316, no. 21, pp. 2214–2236, 2016.
- [49] S. Assari and M. M. Lankarani, “Association between stressful life events and depression; intersection of race and gender,” *Journal of racial and ethnic health disparities*, vol. 3, pp. 349–356, 2016.
- [50] L. J. Kirmayer and D. Groleau, “Affective disorders in cultural context,” *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 24, no. 3, pp. 465–478, 2001.
- [51] P. E. Bebbington, T. Brugha, B. MacCarthy, J. Potter, E. Sturt, T. Wykes, R. Katz, and P. McGuffin, “The camberwell collaborative depression study i. depressed probands: adversity and the form of depression,” *The British Journal of Psychiatry*, vol. 152, no. 6, pp. 754–765, 1988.
- [52] L. J. Bierut, A. C. Heath, K. K. Bucholz, S. H. Dinwiddie, P. A. Madden, D. J. Statham, M. P. Dunne, and N. G. Martin, “Major depressive disorder in a community-based twin sample: are there different genetic and environmental contributions for men and women?” *Archives of general psychiatry*, vol. 56, no. 6, pp. 557–563, 1999.
- [53] J. M. Stoppard and K. J. Paisley, “Masculinity, femininity, life stress, and depression,” *Sex Roles*, vol. 16, no. 9, pp. 489–496, 1987.
- [54] C. L. Keyes, “The black–white paradox in health: Flourishing in the face of social inequality and discrimination,” *Journal of personality*, vol. 77, no. 6, pp. 1677–1706, 2009.
- [55] E. G. Bing, M. A. Burnam, D. Longshore, J. A. Fleishman, C. D. Sherbourne, A. S. London, B. J. Turner, F. Eggen, R. Beckman, B. Vitiello *et al.*, “Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus–infected adults in the united states,” *Archives of general psychiatry*, vol. 58, no. 8, pp. 721–728, 2001.
- [56] N. Turjanski and G. G. Lloyd, “Psychiatric side-effects of medications: recent developments,” *Advances in Psychiatric Treatment*, vol. 11, no. 1, pp. 58–70, 2005.
- [57] R. K. McHugh and R. D. Weiss, “Alcohol use disorder and depressive disorders,” *Alcohol research: current reviews*, vol. 40, no. 1, 2019.
- [58] D. W. Brook, J. S. Brook, C. Zhang, P. Cohen, and M. Whiteman, “Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders,” *Archives of general psychiatry*, vol. 59, no. 11, pp. 1039–1044, 2002.
- [59] Online, “American psychiatric association - what is depression?” 2024. [Online]. Available: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>

- [60] A. P. Association *et al.*, “Severity measure for depression–age 11–17,” 2018.
- [61] Online, “National institute of mental health - depression,” 2024. [Online]. Available: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression>
- [62] G. Jackson-Koku, “Beck depression inventory,” *Occupational medicine*, vol. 66, no. 2, pp. 174–175, 2016.
- [63] S. A. Greenberg, “The geriatric depression scale (gds),” *Best Practices in Nursing Care to Older Adults*, vol. 4, no. 1, pp. 1–2, 2012.
- [64] K. Andersen, A. Lolk, P. Kragh-Sørensen, N. E. Petersen, and A. Green, “Depression and the risk of alzheimer disease,” *Epidemiology*, vol. 16, no. 2, pp. 233–238, 2005.
- [65] V. Cantón-Habas, M. Rich-Ruiz, M. Romero-Saldaña, and M. d. P. Carrera-Gonzalez, “Depression as a risk factor for dementia and alzheimer’s disease,” *Biomedicines*, vol. 8, no. 11, p. 457, 2020.
- [66] A. Jamieson, A. M. Goodwill, M. Termine, S. Campbell, and C. Szoeki, “Depression related cerebral pathology and its relationship with cognitive functioning: a systematic review,” *Journal of affective disorders*, vol. 250, pp. 410–418, 2019.
- [67] G. Peakman, N. Karunatilake, M. Seynaeve, G. Perera, D. Aarsland, R. Stewart, and C. Mueller, “Clinical factors associated with progression to dementia in people with late-life depression: A cohort study of patients in secondary care,” *BMJ open*, vol. 10, no. 5, p. e035147, 2020.
- [68] S. Invernizzi, I. Simoes Loureiro, K. G. Kandana Arachchige, and L. Lefebvre, “Late-life depression, cognitive impairment, and relationship with alzheimer’s disease,” *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 50, no. 5, pp. 414–424, 2022.
- [69] L. Agüera-Ortiz, R. García-Ramos, F. J. Grandas Pérez, J. López-Álvarez, J. M. Montes Rodríguez, F. J. Olazarán Rodríguez, J. Olivera Pueyo, C. Pelegrin Valero, and J. Porta-Etessam, “Depression in alzheimer’s disease: a delphi consensus on etiology, risk factors, and clinical management,” *Frontiers in psychiatry*, vol. 12, p. 638651, 2021.
- [70] M. L. Barca, K. Persson, R. Eldholm, J. Š. Benth, H. Kersten, A.-B. Knapskog, I. Saltvedt, G. Selbaek, and K. Engedal, “Trajectories of depressive symptoms and their relationship to the progression of dementia,” *Journal of affective disorders*, vol. 222, pp. 146–152, 2017.
- [71] M. Defrancesco, J. Marksteiner, G. Kemmler, W. W. Fleischhacker, I. Blasko, and E. A. Deisenhammer, “Severity of depression impacts imminent conversion from mild cognitive impairment to alzheimer’s disease,” *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 59, no. 4, pp. 1439–1448, 2017.
- [72] P. Robert, K. Lanctôt, L. Agüera-Ortiz, P. Aalten, F. Bremond, M. Defrancesco, C. Hanon, R. David, B. Dubois, K. Dujardin *et al.*, “Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? the 2018 international consensus group,” *European Psychiatry*, vol. 54, pp. 71–76, 2018.

- [73] P. Gracia-García, C. De-La-Cámara, J. Santabábara, R. Lopez-Anton, M. A. Quintanilla, T. Ventura, G. Marcos, A. Campayo, P. Saz, C. Lyketsos *et al.*, “Depression and incident alzheimer disease: the impact of disease severity,” *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 23, no. 2, pp. 119–129, 2015.
- [74] S. S. Mirza, F. J. Wolters, S. A. Swanson, P. J. Koudstaal, A. Hofman, H. Tiemeier, and M. A. Ikram, “10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study,” *The Lancet Psychiatry*, vol. 3, no. 7, pp. 628–635, 2016.
- [75] V. Tapiainen, S. Hartikainen, H. Taipale, J. Tiihonen, and A.-M. Tolppanen, “Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of alzheimer’s disease: a nationwide nested case-control study,” *European Psychiatry*, vol. 43, pp. 92–98, 2017.
- [76] I. Ohanna, H. Golander, and Y. Barak, “Does late onset depression predispose to dementia? a retrospective, case-controlled study,” *Comprehensive psychiatry*, vol. 52, no. 6, pp. 659–661, 2011.
- [77] Online, “Visual studio code,” 2024. [Online]. Available: <https://code.visualstudio.com/>
- [78] —, “Numpy,” 2024. [Online]. Available: <https://numpy.org/>
- [79] —, “Scipy,” 2024. [Online]. Available: <https://scipy.org/>
- [80] —, “Scipy,” 2024. [Online]. Available: <https://matplotlib.org/>
- [81] —, “Polars,” 2024. [Online]. Available: <https://pola.rs/>
- [82] —, “Pandas 2.0 vs polars: The ultimate battle,” 2023. [Online]. Available: <https://medium.com/cuenex/pandas-2-0-vs-polars-the-ultimate-battle-a378eb75d6d1>
- [83] —, “Statsmodels,” 2024. [Online]. Available: <https://www.statsmodels.org/stable/index.html>
- [84] —, “Scikit-learn,” 2024. [Online]. Available: <https://scikit-learn.org/stable/>
- [85] R. Boddy and G. Smith, *Statistical methods in practice: for scientists and technologists*. John Wiley & Sons, 2009.
- [86] K. Pearson, “Notes on regression and inheritance in the case of two parents proceedings of the royal society of london, vol. 58,” 1895.
- [87] C. Zaiontz, “Real statistics using excel-basic concepts of correlation,” 2014.
- [88] C. Spearman, “The proof and measurement of association between two things.” 1961.
- [89] J. L. Myers, A. D. Well, and R. F. Lorch Jr, *Research design and statistical analysis*. Routledge, 2013.
- [90] W. Mendenhall, R. J. Beaver, and B. M. Beaver, *Introduction to probability and statistics*. Cengage, 2020.

- [91] Student, “The probable error of a mean,” *Biometrika*, pp. 1–25, 1908.
- [92] R. L. Wasserstein and N. A. Lazar, “The asa statement on p-values: context, process, and purpose,” pp. 129–133, 2016.
- [93] N. M. Laird and J. H. Ware, “Random-effects models for longitudinal data,” *Biometrics*, pp. 963–974, 1982.
- [94] M. J. Lindstrom and D. M. Bates, “Newton—raphson and em algorithms for linear mixed-effects models for repeated-measures data,” *Journal of the American Statistical Association*, vol. 83, no. 404, pp. 1014–1022, 1988.
- [95] F. M. Dekking, C. Kraaikamp, H. P. Lopuhaä, and L. E. Meester, *A Modern Introduction to Probability and Statistics: Understanding why and how*. Springer Science & Business Media, 2006.
- [96] A. Schützenmeister and H.-P. Piepho, “Residual analysis of linear mixed models using a simulation approach,” *Computational Statistics & Data Analysis*, vol. 56, no. 6, pp. 1405–1416, 2012.
- [97] T. Hastie, “The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction,” 2009.
- [98] K. W. Wachter, “Mathematical statistics: Basic ideas and selected topics.” 1979.
- [99] K.-Y. Liang and S. L. Zeger, “Longitudinal data analysis using generalized linear models,” *Biometrika*, vol. 73, no. 1, pp. 13–22, 1986.
- [100] M. W. Weiner, P. S. Aisen, C. R. Jack Jr, W. J. Jagust, J. Q. Trojanowski, L. Shaw, A. J. Saykin, J. C. Morris, N. Cairns, L. A. Beckett *et al.*, “The alzheimer’s disease neuroimaging initiative: progress report and future plans,” *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 6, no. 3, pp. 202–211, 2010.
- [101] Online, “Alzheimer’s disease neuroimaging initiative,” 2024. [Online]. Available: <https://adni.loni.usc.edu/about/>
- [102] P. C. C. Center and N. B. Core, “Alzheimer’s disease neuroimaging initiative 2 (adni2) protocol (adc-039),” *Citeseer.[Google Scholar]*, 2014.
- [103] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, and E. M. Stadlan, “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*, vol. 34, no. 7, pp. 939–939, 1984.