



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΣΤΙΣ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΕΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ**

**ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΙΑΤΡΙΚΟΙ ΚΑΙ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ**

**ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΙ ΠΡΟΟΔΟ ΤΗΣ ΗΠΙΑΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ:**

**ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

**ΜΑΡΙΑ ΖΙΩΓΑ**

**Επιβλέπων καθηγητής: ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΣΙΜΟΣ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ**

**2022**

## **Εξεταστική Επιτροπή**

### **1. Σίμος Παναγιώτης (Επιβλέπων)**

Καθηγητής Εξελικτικής Νευροψυχολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

### **2. Ζαγανάς Ιωάννης**

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

### **3. Μπάστα Μαρία**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ψυχιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

## **Ευχαριστίες**

*Η διπλωματική αυτή μου δίνει την ευκαιρία, καθώς βλέπω έναν ακόμα μεγάλο κύκλο της ζωής μου να ολοκληρώνεται, να ευχαριστήσω όλες και όλους που με βοήθησαν να φτάσω σε αυτό το σημείο.*

*Καταρχάς, ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να πω στον κ. Σίμο, τον καθηγητή μου, που μέσα από τα μαθήματα που μας έκανε, στα πλαίσια του μεταπτυχιακού, με ενέπνευσε ξεκλειδώνοντας έναν ολόκληρο κόσμο μπροστά μου, τον κόσμο της νευροψυχολογίας. Για την ευκαιρία που μου έδωσε, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε από την πρώτη ημέρα και για τη βοήθειά του στην πραγμάτωση αυτής της διπλωματικής, τον ευχαριστώ πολύ.*

*Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα και τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς μου επιτροπής, την κ. Μπάστα και τον κ. Ζαγανά, για το χρόνο που μου αφιέρωσαν, τη στήριξη και τις επισημάνσεις τους.*

*Ένα τεράστιο ευχαριστώ στον αδελφό μου, τον Ηλία, γιατί σε όλη μας τη ζωή βρίσκεται στο πλάι μου και με προσέχει, στους γονείς μου και στον Τάκη & τη Μαίρη μου, για όλα αυτά τα χρόνια που με στηρίζουν, ώστε να μπορώ να ονειρεύομαι ελεύθερα.*

*Τη Δάφνη που ό,τι και να γίνεται στον κόσμο, θα είναι πάντα δίπλα μου.*

*Τη Χριστίνα, τη Μαριφύλη και τον Δημήτρη για τις χαρές που με γέμισαν.*

*Τον Σπύρο, για τις γνώσεις που μοιράστηκε μαζί μου και ιδίως για την υπομονή του την ώρα που τις μοιραζόταν.*

*Κλείνοντας, τις συνοδοιπόρους μου σε αυτό το ταξίδι που έχει αφετηρία το Ηράκλειο, Αγγελική & Νίκη, χωρίς τις οποίες δε θα ήμουν ο άνθρωπος που είμαι σήμερα.*

*Και τέλος, τον Γιώργο, για πολλά περισσότερα απ' ό,τι θα μπορούσαν να γραφτούν σε μία διπλωματική, αλλά ας πούμε απλά, γιατί κάνει την κάθε μέρα όμορφη!*

*Σας ευχαριστώ πολύ όλες και όλους!*



## Περίληψη

Ποικίλες διεργασίες που σχετίζονται με τη γήρανση του εγκεφάλου είναι υπεύθυνες για νοητικές δυσκολίες ή ελλείμματα που εκδηλώνονται στην Τρίτη ηλικία. Οι δυσκολίες αυτές αποκτούν κλινική σημασία όταν (α) εκδηλώνονται σε βαθμό μη αναμενόμενο ανάλογα με την ηλικία και το εκπαιδευτικό επίπεδο του ατόμου, (β) δυσχεραίνουν την καθημερινή λειτουργικότητα ή προκαλούν σημαντικά υποκειμενικά ενοχλήματα που προσβάλουν την ποιότητα ζωής του, ή/και (γ) θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση άνοιας. Η παρούσα εργασία διερευνά δημογραφικές, συμπεριφορικές, γνωστικές, και ιατρικές μεταβλητές που σχετίζονται με τη διάγνωση τέτοιων δυσκολιών, μέσω μοντέλων μηχανικής μάθησης σε ένα μεγάλο συγχρονικό δείγμα ηλικιωμένων. Συγκεκριμένα, ενοποιήθηκαν και ομογενοποιήθηκαν δεδομένα από 3 υπάρχοντα cohorts συμμετεχόντων από επαρχιακές και αστικές περιοχές του νομού Ηρακλείου της Κρήτης, με μέση ηλικία τα 72 έτη (n = 812). Το δείγμα περιλάμβανε νοητικά υγιείς (Non-Cognitively impaired: NCI, n = 358), διαγνωσθέντες με Ήπια Γνωστική Διαταραχή (MCI, n = 294) και άτομα με κλινική διάγνωση άνοιας (n = 151). Μελετήθηκαν ιατρικές, δημογραφικές, συμπεριφορικές και νευροψυχολογικές μεταβλητές. Αναπτύχθηκαν 4 μοντέλα μηχανικής μάθησης, με τη χρήση του αλγόριθμου Random Forest, δύο για την διάκριση μεταξύ MCI και NCI και δύο για την διάκριση μεταξύ MCI και άνοιας. Βέλτιστη επίδοση για τη διάκριση μεταξύ MCI και NCI επιτεύχθηκε με βάση 60 πιο σημαντικές μεταβλητές που καθορίστηκαν αλγοριθμικά (νευροψυχολογικά, κοινωνικοδημογραφικά και ιατρικά χαρακτηριστικά). Η διάκριση μεταξύ MCI και άνοιας έγινε με ακρίβεια 80% βάσει των 20 πιο σημαντικών μεταβλητών που καθορίστηκαν αλγοριθμικά (κυρίως νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά, και συμπεριφορές που εκτιμώνται από το φροντιστή).

**Λέξεις-κλειδιά:** Ήπια γνωστική διαταραχή, Γνωστικά ελλείμματα, Άνοια, Μηχανική μάθηση

## **Abstract**

A variety of processes associated with brain aging are responsible for cognitive difficulties or deficits, as people reach advanced age. Clinical significance of acquired cognitive deficits results when (a) they manifest to an unexpected degree depending on the age and educational level of the individual, (b) they complicate daily functioning or cause significant subjective disturbances that affect the quality of life, and / or (c) are considered risk factors for developing dementia. The present study aimed to examine, through machine learning techniques, sociodemographic, behavioral, neuropsychological and medical factors associated with diagnosis of such deficits in a large cross-sectional sample. To this end, a database comprised of 812 participants (mean age 72 years) was created by integrating and homogenizing data from 3 existing cohorts, from rural and urban areas of Heraklion in Crete was created. The sample included non-cognitively impaired persons (NCI, n = 358), individuals diagnosed with Mild Cognitive Impairment (MCI, n = 294) and patients with dementia (n = 151). A total of 4 machine learning models were developed, using the Random Forest algorithm for effective cognitive impairment classification. For classification of MCI and NCI, 60 neuropsychological, socio-demographic and medical variables, determined algorithmically, yielded a balanced accuracy of 87%. Finally, concerning the classification of MCI and Dementia, 20 algorithmically determined neuropsychological variables yielded a balanced accuracy of 80%.

**Keywords:** *Mild cognitive impairment, Cognitive deficits, Dementia, Machine learning*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Εισαγωγή</b> .....	9
<b>1.1</b> Γνωστικές λειτουργίες.....	9
<b>1.1.1</b> Ανώτερες γνωστικές λειτουργίες.....	9
<b>1.1.2</b> Νευροανατομική βάση γνωστικών λειτουργιών.....	11
<b>1.2</b> Φυσιολογική γήρανση.....	12
<b>1.2.1</b> Γήρανση του εγκεφάλου.....	13
<b>1.3</b> Άνοια & Ήπια Γνωστική Διαταραχή.....	14
<b>1.3.1</b> Άνοια.....	14
<b>1.3.2</b> Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ) .....	15
<b>1.3.2.1</b> Υποτύποι της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής.....	18
<b>1.3.2.2</b> Αιτιολογία & Παθοφυσιολογία της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής.....	19
<b>1.4</b> Διάγνωση της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής.....	20
<b>1.5</b> Ο ρόλος της μηχανικής μάθησης.....	21
<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	23
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Υλικά και Μέθοδοι</b> .....	24
<b>2.1</b> Συλλογή δεδομένων.....	24
<b>2.2</b> Υλοποίηση της βάσης δεδομένων.....	25
<b>2.2.1</b> Καταγραφή των δεδομένων.....	25
<b>2.2.2</b> Ποιοτικός έλεγχος και προεπεξεργασία της βάσης δεδομένων.....	25
<b>2.3</b> Στατιστικές αναλύσεις.....	28
<b>2.4</b> Δημιουργία μοντέλων Μηχανικής Μάθησης.....	30
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Αποτελέσματα</b> .....	33
<b>3.1</b> Περιεχόμενο της βάσης δεδομένων.....	33
<b>3.2</b> Στατιστικές αναλύσεις.....	41

<b>3.3</b>	<b>Δημιουργία μοντέλων μηχανικής μάθησης.....</b>	<b>57</b>
	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Συζήτηση .....</b>	<b>61</b>
	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Συμπεράσματα .....</b>	<b>65</b>
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>66</b>



# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Γνωστικές λειτουργίες

Ο Ulric Neisser έγραψε κάποτε ότι «αν και λέγεται πως η ομορφιά εξαρτάται από τα μάτια του θεατή, στην πραγματικότητα ο εγκέφαλος και όχι τα μάτια είναι το σημαντικότερο εμπλεκόμενο όργανο, καθώς ο κόσμος των εμπειριών παράγεται από τον άνθρωπο που τις βιώνει» (Neisser, 1967). Κάπως έτσι, γίνεται αντιληπτό ότι τα ποικίλα ερεθίσματα που δέχεται ο οργανισμός αποκτούν νόημα και σημασία μέσω της γνωστικής δραστηριότητας (cognition). Ο όρος γνωστικές λειτουργίες (cognitive functions) αναφέρεται σε όλες εκείνες τις νοητικές διεργασίες με τις οποίες η αισθητική πληροφορία αναγνωρίζεται, μετασχηματίζεται, συνδυάζεται, αποθηκεύεται, ανακαλείται και χρησιμοποιείται. Κατά αυτόν τον τρόπο ο άνθρωπος αλληλεπιδρά με το περιβάλλον και τα ερεθίσματα μετατρέπονται σε αντίδραση (Kandel et al., 1995; Kandel et al., 2013).

### 1.1.1 Ανώτερες γνωστικές λειτουργίες

Οι ανώτερες γνωστικές λειτουργίες ή ανώτερες νοητικές λειτουργίες, αφορούν σε ένα σύνολο σύνθετων γνωστικών ικανοτήτων όπως είναι η μνήμη, ο λόγος, οι οπτικοχωρικές και οπτικοαντιληπτικές ικανότητες και οι εκτελεστικές λειτουργίες (Jääskeläinen, 2012). Πιο αναλυτικά, πρόκειται για τις διεργασίες μέσω των οποίων καθίστανται δυνατά η εστιασμένη προσοχή και η συγκέντρωση, η εκμάθηση κανόνων, η επίλυση προβλημάτων, ο συλλογισμός, η κρίση και η επιλογή, ο ανασταλτικός έλεγχος, η λήψη αποφάσεων, ο προγραμματισμός και ο σχεδιασμός, η επεξεργασία απώτερης μνήμης, η δημιουργικότητα και η γνωστική ευελιξία (Bondy, 1994; Lezak et al., 2004; Diamond, 2013; Diamond, 2020; Salehinejad et al., 2021).

Ως μνήμη ορίζεται η ικανότητα αναγνώρισης, αποθήκευσης και ανάκλησης κάποιου ερεθίσματος. Αποτελεί θεμελιώδη νοητική λειτουργία μέσω της οποίας δημιουργείται ένα πρότυπο του κόσμου μίας δεδομένης χωροχρονικής στιγμής, εντός των νευρωνικών δικτύων, ενώ παράλληλα πρόκειται για μία δυναμική διεργασία μεταβολής και προσαρμογής (Kandel et al., 1995; Moscovitch, 2007; Sweatt, 2009; Kandel et al., 2013).

Η μνήμη δεν είναι ενιαία και μπορεί να διακριθεί σε διαφορετικές κατηγορίες, ανάλογα με το είδος των πληροφοριών και τον τρόπο αποθήκευσης και ανάκλησής τους:

- Η *μνήμη εργασίας* ή ενεργός μνήμη (*working memory*) αναφέρεται σε ένα τύπο μνήμης που παραμένει ενεργή για περιορισμένο χρονικό διάστημα, της τάξεως των δευτερολέπτων. Στην πραγματικότητα πρόκειται για ένα ξεχωριστό είδος βραχύχρονης μνήμης το οποίο επιτρέπει τη διατήρηση μίας πληροφορίας σε πραγματικό χρόνο, ένα σύστημα βραχύχρονης αποθήκευσης και επεξεργασίας εξωτερικών και εσωτερικών αναπαραστάσεων με σκοπό τη συσχέτιση πληροφοριών, απομακρυσμένων μεταξύ τους χωρικά και χρονικά. Για αυτό το λόγο έχει χαρακτηριστεί και ως «ο μαυροπίνακας» του εγκεφάλου, όπου η πληροφορία δεν εντυπώνεται μόνιμα στα νευρωνικά δίκτυα, αλλά αντικαθίσταται σύντομα όταν πάψει να είναι χρήσιμη. Μέσω της ενεργού μνήμης λοιπόν, είναι δυνατό να ανακαλούνται πληροφορίες που χρειάζονται, τη στιγμή που χρειάζονται, χωρίς να είναι παρόν το άμεσο ερέθισμα. Η μνήμη εργασίας επιστρατεύεται σε απλές καθημερινές διεργασίες όπως είναι η διατήρηση ενός τηλεφωνικού αριθμού μέχρι να πραγματοποιηθεί η κλήση ή η επίγνωση της ύπαρξης ενός αντικειμένου, όταν αυτό ξεφύγει από το οπτικό πεδίο, μέχρι την ολοκλήρωση ύψιστων γνωστικών λειτουργιών όπως είναι η κατανόηση προτάσεων, η δόμηση ιδεών, η μάθηση και η συμπεριφορική ευελιξία (Goldman-Rakic, 1996; Kent, 2016; Diamond, 2020; Salehinejad *et al.*, 2021).
- Η *επεισοδιακή μνήμη* (*episodic memory*) αποτελεί το είδος της μνήμης που χαρακτηρίζεται και ως αυτοβιογραφική και αφορά στην αποθήκευση, κωδίκευση και ανάκληση γεγονότων. Συγκεκριμένα, πρόκειται για τη μνήμη γεγονότων και ιστοριών της ζωής καθενός, που περιέχουν λεπτομερείς πληροφορίες για το τι έχει συμβεί και πού και πότε συνέβησαν αυτά τα γεγονότα (Tulving, 1972; Tulving, 1983; Kandel *et al.*, 2013; Sandrini *et al.*, 2020).
- Η *σημασιολογική μνήμη* (*semantic memory*) είναι το είδος της μνήμης που αφορά στις γενικότερες (μη αυτοβιογραφικές) πληροφορίες. Πρόκειται για την αποθήκευση, κωδίκευση και ανάκληση της γενικής γνώσης του κόσμου και εννοιών, όπως το τι σημαίνουν οι λέξεις, η χρησιμότητα των αντικειμένων και ιστορικά γεγονότα (Tulving, 1972; Kandel *et al.*, 2013; Yee *et al.*, 2014).

- Η *διαδικαστική μνήμη (procedural memory)* είναι το είδος της μνήμης που σχετίζεται με την απόκτηση νέων δεξιοτήτων. Τέτοια καθημερινά παραδείγματα μνήμης είναι αισθητηριοκινητικές αλληλουχίες- δεξιότητες όπως η οδήγηση ή η εκμάθηση ενός μουσικού οργάνου που αφορούν αρχικά σε συνειδητή προσπάθεια και επανάληψη, ενώ στη συνέχεια και με τον καιρό, αυτοματοποιούνται (Kandel *et al.*, 2013).

### 1.1.2 Νευροανατομική βάση γνωστικών λειτουργιών

Οι γνωστικές λειτουργίες αν και ελέγχονται από συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου είναι το αποτέλεσμα δυναμικής επικοινωνίας και συγχρονισμού πολλαπλών περιοχών του. Συγκεκριμένα, οι διεργασίες που είναι υπεύθυνες για τις γνωστικές λειτουργίες λαμβάνουν χώρα κυρίως στον εγκεφαλικό φλοιό, την αυλακωτή φαιά ουσία που αποτελείται από δύο ημισφαίρια. Κάθε ημισφαίριο διακρίνεται σε 4 λοβούς, μετωπιαίο, κροταφικό, βρεγματικό και ινιακό και κάθε λοβός έχει ένα εξειδικευμένο σύνολο λειτουργιών (Kandel *et al.*, 2013).

Όλες οι ανώτερες γνωστικές λειτουργίες σχετίζονται σε κάποιο βαθμό με το μετωπιαίο λοβό και συγκεκριμένα με τον προμετωπιαίο φλοιό. Ως προμετωπιαίος φλοιός (Prefrontal cortex – PFC) ορίζεται η συνειρμική περιοχή του φλοιού στο πρόσθιο μέρος των μετωπιαίων λοβών των θηλαστικών. Στα πρωτεύοντα ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί την πλέον ανεπτυγμένη εξελικτικά περιοχή του νεοφλοιού (Semendeferi *et al.*, 2002) ενώ ταυτόχρονα, αποτελεί και το τμήμα του φλοιού που είναι περισσότερο ανεπτυγμένο στους ανθρώπους συγκριτικά με τα υπόλοιπα πρωτεύοντα (Hoffmann, 2013). Σύμφωνα με τον Luria η λειτουργική οργάνωση των μετωπιαίων λοβών του εγκεφάλου αποτελεί ένα από τα πιο σύνθετα νευρωνικά συστήματα, με τις λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού να προσδιορίζουν το άτομο, αποτελώντας την έκφραση της προσωπικότητάς του (Luria, 1973). Ο προμετωπιαίος φλοιός διακρίνεται ανατομικά σε τρεις περιοχές: την πλευρική (lateral PFC), τη μέση (medial PFC) και την κοιλιακή ή κογχική περιοχή (ventral PFC ή orbitofrontal cortex) (Ongür *et al.*, 2003). Η συνδεσιμότητα του προμετωπιαίου φλοιού, τόσο μεταξύ των υποπεριοχών του, όσο και με άλλες φλοιϊκές και υποφλοιϊκές περιοχές του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα εκτενής. Συγκεκριμένα, επικοινωνεί αμφίδρομα με τους πυρήνες του πρόσθιου και ραχιαίου θαλάμου (thalamus), δέχεται ανιούσες συνδέσεις από τον προσαγωγίο φλοιό (cingulate cortex) και τη

μέλαινα ουσία (substantia nigra) και στέλνει κατιούσες προεκβολές στον υποθάλαμο, τα βασικά γάγγλια και τους πυρήνες του διαφράγματος (septal nuclei). Τέλος, συνδέεται στενά και με την μεταιχμιακή περιοχή του έσω κροταφικού λοβού, συμπεριλαμβανομένου του ιπποκάμπου, που εμπλέκεται στη δημιουργία νέων μνημών, στην αποθήκευση βραχύχρονων μνημών και στην ανάκληση μακρόχρονων μνημών και της αμυγδαλής, με τις συνδέσεις αυτές να διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στις μνημονικές διεργασίες και τη ρύθμιση της συναισθηματικής απόκρισης (Barbas & Zikopoulos, 2007; Ray & Zald, 2012; McGarry & Carter, 2017). Μέσω όλων αυτών των συνδέσεων ο προμετωπιαίος φλοιός εμπλέκεται και διαμορφώνει τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες όπως είναι η μνήμη εργασίας, η προσοχή, η αναστολή συμπεριφορών, η λήψη αποφάσεων, η συμπεριφορική ευελιξία και η συναισθηματική επεξεργασία (Kandel *et al.*, 2013).

## 1.2 Φυσιολογική γήρανση

Η γήρανση είναι μία διαδικασία με την οποία όλοι οι οργανισμοί έρχονται σε επαφή, αρχικά παρακολουθώντας την εμπειρία αυτή σε κάποιον τρίτο και καθώς περνούν τα χρόνια, αρχίζουν να παρατηρούν τα πρώτα σημάδια της να εμφανίζονται στους ίδιους. Όλοι οι άνθρωποι επιθυμούν να γεράσουν «επιτυχώς», διατηρώντας τη λειτουργική τους ικανότητα και την ποιότητα της ζωής τους. Στην πραγματικότητα, αν και η επίγνωση της θνησιμότητας αποτελεί ένα φορτίο για τον άνθρωπο, για τους περισσότερους η ανησυχία που συνοδεύει τη γήρανση αφορά στη μείωση της ποιότητας της ζωής και την εξάρτηση από άλλους (Cohen *et al.*, 2019). Αρκετοί παράγοντες συνιστούν μία πετυχημένη φυσιολογική γήρανση, όπως είναι η ικανότητα διατήρησης επαρκούς κινητικότητας και δύναμης, σωματικής λειτουργικότητας και γενικής υγείας. Ωστόσο στην πλειονότητά τους οι άνθρωποι που χάνουν με τα χρόνια κάποια αισθητηριακή λειτουργία, όπως για παράδειγμα η ακοή, ή κινητικές ικανότητες, ζουν παραγωγικές και χαρούμενες ζωές. Από την άλλη πλευρά, η διατήρηση της βέλτιστης γνωστικής και εγκεφαλικής δεινότητας φαίνεται να διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ποιότητα της ζωής των ηλικιωμένων ανθρώπων (Gerolimatos *et al.*, 2015; Zanjani *et al.*, 2015).

### 1.2.1 Γήρανση του εγκεφάλου

Με τη γήρανση, όλα τα βιολογικά συστήματα υπόκεινται σε γενετικές, μεταβολικές, ανοσολογικές και επιγενετικές αλλαγές, ακριβώς όπως συμβαίνει και στον εγκέφαλο (Yankner *et al.*, 2008; Kaliman *et al.*, 2011; Harman & Martín, 2020; Aron *et al.*, 2021). Οι κυρίαρχοι παράγοντες που φαίνεται να παίζουν ρόλο στη γήρανση του εγκεφάλου είναι οι εξής:

- Το *οξειδωτικό στρες* (Romanucci & Della Salda, 2015; Tönnies & Trushina, 2017). Προκύπτει όταν υπάρχει ανισοροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS) και της ικανότητας του μεταβολικού συστήματος να αδρανοποιήσει αυτά τα μόρια και να επισκευάσει τις βλάβες που προκαλούν. Συνδέεται με τη μιτοχονδριακή δραστηριότητα και προκαλεί αστάθεια των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και των νουκλεϊκών οξέων, οδηγώντας σε βλάβη των κυττάρων και ταυτόχρονη μειωμένη κυτταρική αποκατάσταση (Pérez *et al.*, 2009).
- Η *νευροφλεγμονή* (Sparkman & Johnson, 2008; Sikora *et al.*, 2021). Πρόκειται για την ενεργοποίηση του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος του εγκεφάλου και περιλαμβάνει την ενεργοποίηση μικρογλοιακών κυττάρων, αστροκυττάρων, απελευθέρωση κυτοκινών, χημειοκινών και παραγωγή ROS. Στην παροδική της μορφή η νευροφλεγμονή είναι προστατευτική, όταν όμως έχει παρατεταμένη δράση καταλήγει επιβλαβής (Guerreiro *et al.*, 2020) &
- Η *δυσλειτουργία μιτοχονδρίων* (Grimm *et al.*, 2016). Ο εγκέφαλος έχει ιδιαίτερα υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις και, παρά το μικρό του μέγεθος, καταναλώνει περίπου το 20% του συνολικού οξυγόνου του σώματος. Αυτή η ενέργεια παράγεται κυρίως με τη μορφή μορίων τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) από τα μιτοχόνδρια μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (OXPHOS) και της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων. Τα μιτοχόνδρια διαδραματίζουν πρωταρχική λειτουργία στην επιβίωση και το θάνατο των κυττάρων ενορχηστρώνοντας τον ενεργειακό μεταβολισμό, το ασβέστιο, την ομοιόσταση της οξειδοαναγωγής, και της απόπτωσης. Καθώς σε κάθε κύτταρο υπάρχει μεγάλη πληθώρα μιτοχονδρίων και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία συσσωρεύεται με την πάροδο του χρόνου, η μέση ποιότητα της δεξαμενής μιτοχονδρίων σε κάθε κύτταρο μειώνεται με την ηλικία. Ως αποτέλεσμα, η διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας οδηγεί αναπόφευκτα σε μια παθολογική κατάσταση,

που κυμαίνεται από ανεπαίσθητες μεταβολές στη λειτουργία των νευρώνων του εγκεφάλου έως τον κυτταρικό θάνατο και τον νευροεκφυλισμό (Fakouri *et al.*, 2019).

Στα πλαίσια της φυσιολογικής γήρανσης έχουν καταγραφεί ποικίλες δομικές και λειτουργικές αλλαγές του εγκεφάλου. Μία τέτοια αλλαγή είναι η ατροφία του εγκεφάλου. Σε άτομα χωρίς κάποια νευροεκφυλιστική νόσο, εμφανίζεται απώλεια όγκου του φλοιού και υποφλοιωδών δομών σε διαφορετικό βαθμό: ο προμετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος τείνουν να εμφανίζουν τη μεγαλύτερη. Επίσης, μειώνεται ο όγκος της λευκής ουσίας. Αυτό μπορεί να αντανακλά μείωση του αριθμού και του μήκους των οδών λευκής ουσίας και της συνδεσιμότητας των οδών και παράλληλα η μυελίνη εκφυλίζεται (Κανρουλάκης *et al.*, 2018). Τέλος, παρατηρούνται μειώσεις και αλλοιώσεις σε πολλαπλά συστήματα νευροδιαβιβαστών. Ιδιαίτερης σημασίας είναι οι αλλαγές στα συστήματα γλουταμικού και γάμμα αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα και στην ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και ακετυλοχολίνη που επηρεάζουν τις γνωστικές λειτουργίες (Cohen *et al.*, 2019).

### **1.3 Άνοια & Ήπια Γνωστική Διαταραχή**

#### **1.3.1 Άνοια**

Ο όρος άνοια (Dementia) αναφέρεται στη σφαιρική έκπτωση νοητικών ικανοτήτων, συγκριτικά με προηγούμενο επίπεδο γνωστικής δεινότητας, που είναι αρκετά σημαντική ώστε να παρεμποδίζει την ανεξάρτητη, καθημερινή λειτουργικότητα (κοινωνικές, διαπροσωπικές και αυτοφροντίδα). Χαρακτηρίζεται καλύτερα ως σύνδρομο παρά ως μία συγκεκριμένη ασθένεια, καθώς μπορεί να προκληθεί από πολλές διαφορετικές νευρολογικές και ιατρικές ασθένειες, όπως και τραυματισμών που επηρεάζουν πρωτίστως ή δευτερογενώς τον εγκέφαλο. Νευροεκφυλιστικές και αγγειοεγκεφαλικές παθολογικές διεργασίες καθώς και μεταβολικές διαταραχές είναι μερικές από τις κύριες αιτίες της άνοιας (Bondi *et al.*, 2017; Gale & Daffner, 2018; Knopman *et al.*, 2021; WHO, 2021)

Ο επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται με την προχωρημένη ηλικία, η οποία αποτελεί και τον πιο ισχυρό παράγοντα κινδύνου. Η συχνότητα εμφάνισης της άνοιας, σε παγκόσμιο επίπεδο, ανέρχεται έως και 7% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών. Σήμερα, περισσότεροι από 55 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με άνοια παγκοσμίως και υπάρχουν σχεδόν 10 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο, ενώ ο επιπολασμός της άνοιας κάθε αιτίας αναμένεται να αυξηθεί από 50 εκατομμύρια άτομα το 2010, σε 113 εκατομμύρια έως το 2050. Αποτελεί την έβδομη κύρια αιτία θανάτου μεταξύ όλων των ασθενειών και μία από τις κύριες αιτίες αναπηρίας και εξάρτησης μεταξύ των ηλικιωμένων ανθρώπων παγκοσμίως, ενώ έχει τόσο σωματικές και ψυχολογικές, όσο και κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις, όχι μόνο για τα ίδια τα άτομα που ζουν με άνοια, αλλά και για τους φροντιστές τους, τις οικογένειες και την κοινωνία γενικότερα. Η πιο κοινή μορφή άνοιας είναι η νευροεκφυλιστική νόσος Alzheimer, η οποία συμβάλλει στο 60-70% των περιπτώσεων, ενώ άλλες μορφές άνοιας είναι η Αγγειακή, η Μετωποκροταφική και η άνοια με σωμάτια Lewy (Prince *et al.*, 2013; Bondi *et al.*, 2017; Gale & Daffner, 2018; Knopman *et al.*, 2021; WHO, 2021).

### **1.3.2 Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ)**

Αναφορικά με τη βαρύτητα των εκδηλώσεών της η Ήπια Γνωστική Διαταραχή θεωρείται ως ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ των γνωστικών αλλαγών που αποδίδονται στη φυσιολογική γήρανση και στην άνοια (Petersen & Negash, 2008). Ο όρος «Ήπια γνωστική διαταραχή» (Mild cognitive impairment: MCI) ή αλλιώς, «Ήπια Νοητική Διαταραχή» ή «Ήπια Νευρογνωστική Διαταραχή» (Mild Neurocognitive Disorder-MND) όπως χαρακτηρίζεται, πλέον, σύμφωνα με την τελευταία έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: *DSM-5*) (**Πίνακας 1**), περιγράφει ένα επίπεδο γνωστικής έκπτωσης, σε βαθμό μεγαλύτερο από τον αναμενόμενο για την ηλικία και έκπτωση από προηγούμενο επίπεδο, που ωστόσο δεν πληροί τα αποδεκτά κριτήρια για την άνοια (American Psychiatric Association, 2013).

Ιστορικά, ο όρος Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ) πρωτοεμφανίστηκε στη βιβλιογραφία περίπου πριν από τέσσερις δεκαετίες, από μία ομάδα ερευνητών του Πανεπιστημίου της Νέας Υόρκης (NYU) (Reisberg *et al.*, 1988), ενώ η μελέτη ορόσημο για τον

καθορισμό της ως μία διαγνωστική οντότητα ήταν αυτή του Petersen και της ομάδας του το 1999 κατά την οποία περιγράφηκαν και χαρακτηρίστηκαν για πρώτη φορά τα γνωστικά ελλείμματα που επιφέρει (Petersen *et al.*, 1999). Πρόκειται για ένα πεδίο επιστημονικού ενδιαφέροντος στο οποίο έχουν υπάρξει μεγάλες αλλαγές, τόσο σε θεωρητικό όσο και σε μεθοδολογικό επίπεδο, τα τελευταία 20 χρόνια. Με την πάροδο του χρόνου, μάλιστα, διάφοροι ορισμοί της ΗΓΔ έχουν χρησιμοποιηθεί, αντικατοπτρίζοντας έτσι και την εξέλιξη της ερευνητικής πορείας, από την εστίαση κυρίως στα ελλείμματα που αφορούν στη μνήμη, έως τη συμπερίληψη και των υπόλοιπων ανώτερων γνωστικών ελλειμμάτων.

**Πίνακας 1:** Τα Διαγνωστικά κριτήρια της Ήπιας Νευρογνωστικής Διαταραχής σύμφωνα με την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία (*American Psychiatric Association*, 2013)

<b>ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΗΣ ΗΠΙΑΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΚΑΤΑ DSM-5</b>	
<b>A.</b>	Η απόδειξη της μέτριας μείωσης της γνωστικής λειτουργίας από το προηγούμενο επίπεδο της απόδοσης σε έναν ή περισσότερους γνωστικούς τομείς (σύνθετη προσοχή, εκτελεστική λειτουργία, μάθηση και μνήμη, γλώσσα, αντιληπτικο-κινητική ή κοινωνική νόηση) με βάση:
	<b>1)</b> Ανησυχία του ίδιου του ατόμου, ενός πληροφοριοδότη που γνωρίζει την εξέλιξη της κατάστασής του ή αναφορά του κλινικού ότι υπάρχει ήπια μείωση της γνωστικής λειτουργίας του ατόμου, και
	<b>2)</b> Ήπια έκπτωση στη γνωστική απόδοση, κατά προτίμηση τεκμηριωμένη από σταθμισμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες ή, επί απουσίας τους, από κάποια άλλη ποσοτικοποιημένη κλινική αξιολόγηση.
<b>B.</b>	Τα γνωστικά ελλείμματα δεν παρεμποδίζουν την ικανότητα του ατόμου για ανεξαρτησία στις καθημερινές του δραστηριότητες (για παράδειγμα, διατηρούνται πολύπλοκες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως είναι η πληρωμή λογαριασμών ή η ικανότητα διαχείρισης των φαρμάκων, αλλά ενδεχομένως να απαιτούνται μεγαλύτερη προσπάθεια, αντισταθμιστικές στρατηγικές ή διευκολύνσεις).
<b>Γ.</b>	Τα γνωστικά ελλείμματα δεν εμφανίζονται αποκλειστικά στο πλαίσιο ενός ντελίριου.
<b>Δ.</b>	Τα γνωστικά ελλείμματα δεν εξηγούνται καλύτερα από κάποια άλλη ψυχική διαταραχή (όπως είναι για παράδειγμα, η μείζων καταθλιπτική διαταραχή ή η σχιζοφρένεια).

Η ήπια γνωστική διαταραχή εκδηλώνεται σε ανθρώπους άνω των 60 ετών συνήθως και η συχνότητα εμφάνισής της ποικίλλει στις διάφορες μελέτες, λόγω της μεθοδολογικής διαφοροποίησης και των διαφορετικών κριτηρίων που ακολουθούνται για τη διάγνωσή της

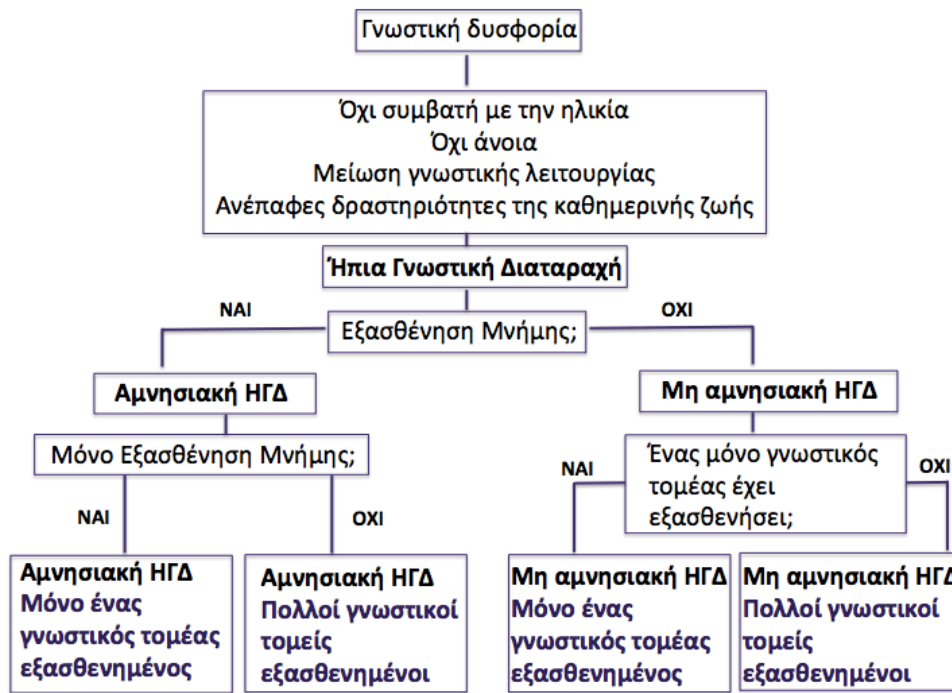


(Petersen, 2016). Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού της στον γενικό πληθυσμό φαίνεται να αυξάνονται, καθώς μελέτες υποδεικνύουν ότι το 12 με 18% των ατόμων άνω των 60 ετών πάσχουν από ΗΓΔ, ενώ υπολογίζεται ότι το 15% των ανθρώπων που πάσχουν από ήπια γνωστική διαταραχή προοδεύουν σε άνοια, ετησίως (Alzheimer's association; Jansen *et al.*, 2015; Petersen, 2016; Tangalos & Petersen, 2018). Τις περισσότερες φορές, θεωρείται λοιπόν, προδρομικό, προανοϊκό στάδιο, ότι προηγείται δηλαδή ορισμένων νευροεκφυλιστικών ασθενειών, ακόμη και χρόνια πριν εμφανιστούν, αν και δεν είναι απαραίτητα προάγγελος αυτών. Ωστόσο, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι μελέτες που παρακολουθούν άτομα με ΗΓΔ στο βάθος του χρόνου καταδεικνύουν πως σε μεγάλο ποσοστό παρατηρείται επιδείνωση της γνωστικής έκπτωσης και πρόοδος σε Alzheimer ή κάποια άλλη μορφή άνοιας, αλλά έχει παρατηρηθεί τόσο η γνωστική εξασθένηση να παραμένει σταθερή, όσο ακόμα και να παρουσιάζεται ανάρρωση (Winblad *et al.*, 2004; Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Santangelo *et al.*, 2015; Sarazin *et al.*, 2007; Guarch *et al.*, 2008; Loewenstein *et al.*, 2007). Χαρακτηριστικά ο Ronald C. Petersen αναφέρει ότι *“το καθοριστικό στοιχείο της ΗΓΔ είναι μία σφαίρα βραδείας προοδευτικής γνωστικής βλάβης που δεν οφείλεται σε κινητικά ή αισθητήρια ελλείμματα και στην οποία μπορεί να προστεθούν και άλλοι τομείς εμπλοκής, πριν όμως από την κοινωνική ή επαγγελματική δυσλειτουργία που σηματοδοτεί την άνοια.”* (Petersen, 2004; Petersen *et al.*, 2019).

Συγκεκριμένα για την Ελλάδα, τα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν στην Ήπια Γνωστική Διαταραχή είναι ελάχιστα. Σε μία πρόσφατη μελέτη που μελετούσε την εμφάνιση της ΗΓΔ στην Κρήτη, η εκτιμώμενη συνολική συχνότητα ΗΓΔ, βάσει ολοκληρωμένης νευροψυχολογική και νευροψυχιατρική αξιολόγησης ήταν 32% για άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών (Zaganas *et al.*, 2019), ενώ αντίστοιχη τιμή, 35% για άτομα άνω των 65 ετών, είχε παρουσιαστεί και σε μία παρόμοια μελέτη που αφορούσε στον πληθυσμό της Βόρειας Ελλάδας (Tsolaki *et al.*, 2014). Ωστόσο, βάσει μίας άλλης μελέτης ο επιπολασμός της ΗΓΔ σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, συνολικά στην Ελλάδα, φαίνεται να κυμαίνεται σε χαμηλότερα επίπεδα, της τάξεως του 13% (Vlachos *et al.*, 2020).

### 1.3.2.1 Υποτύποι της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής

Η έννοια της ΗΓΔ διαφοροποιήθηκε σταδιακά σε διακριτούς υποτύπους, με διαφορετικές ταξινομήσεις να προκύπτουν σύμφωνα με τα γνωστικά χαρακτηριστικά, την κλινική εικόνα και την πιθανή αιτιολογία (Petersen *et al.*, 1999; Petersen, 2004; Machulda *et al.*, 2020). Όσον αφορά στα γνωστικά χαρακτηριστικά, η ΗΓΔ ορίστηκε σε αρχικό επίπεδο, μόνο, βάσει της αξιολόγησης της επεισοδιακής μνήμης, υποδεικνύοντας κατ'αυτόν τον τρόπο ότι πρόκειται για αμνησιακό σύνδρομο (Petersen *et al.*, 1999). Όταν στη συνέχεια ελήφθησαν και άλλες γνωστικές λειτουργίες υπόψιν όπως η εστιασμένη προσοχή, ο λόγος, οι οπτικοχωρικές ικανότητες, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η αντίληψη και άλλες, αυτός ο αρχικός χαρακτηρισμός της ΗΓΔ επεκτάθηκε και προτάθηκαν τρεις διαφορετικοί τύποι: i) η αμνησιακή ΗΓΔ, ii) η ΗΓΔ με εξασθένηση μόνο σε έναν γνωστικό τομέα (όχι στη μνήμη) και iii) η ΗΓΔ με εξασθένηση σε πολλούς γνωστικούς τομείς (Petersen, 2004; Petersen *et al.*, 2001). Αργότερα, αναταξινομήθηκαν σε τέσσερις υποτύπους, ανάλογα με τον αριθμό των γνωστικών τομέων που επηρεάζεται και κατέληξαν στους εξής τέσσερις βασικούς: i) Η αμνησιακή ΗΓΔ με εξασθένηση μόνο σε έναν γνωστικό τομέα (Amnestic MCI Single Domain), ii) Η αμνησιακή ΗΓΔ με εξασθένηση σε πολλούς γνωστικούς τομείς (Amnestic MCI Multiple Domain), iii) Η μη αμνησιακή ΗΓΔ με εξασθένηση μόνο σε έναν γνωστικό τομέα (Non-Amnestic MCI Single Domain) και iv) Η μη αμνησιακή ΗΓΔ με εξασθένηση σε πολλούς γνωστικούς τομείς (Non-Amnestic MCI Multiple Domain) (Winblad *et al.*, 2004) (Εικόνα 1). Αν και επί του παρόντος η πλειονότητα των ερευνητών χρησιμοποιεί τους τέσσερις αυτούς υποτύπους (Bangen *et al.*, 2010; Busse *et al.*, 2006; Jak *et al.*, 2016; Lopez *et al.*, 2012; Petersen *et al.*, 2014), έχουν προταθεί και άλλοι υπότυποι της ΗΓΔ βάσει συγκεκριμένων γνωστικών ελλειμμάτων όπως α) “Δυσνομική” ΗΓΔ (Dysnomic MCI) – με σημαντικό έλλειμμα στην κατονομασία – & β) “Δυσεπιτελική” ΗΓΔ (Dysexecutive MCI) – με σημαντικά ελλείμματα στις επιτελικές (εκτελεστικές) λειτουργίες – (Edmonds *et al.*, 2015).



**Εικόνα 1:** Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας ταξινόμησης της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής, μεταφρασμένη από την εικόνα των Winblad et al., 2004.

### 1.3.2.2 Αιτιολογία & Παθοφυσιολογία της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής

Η Ήπια Γνωστική Διαταραχή εμφανίζει ετερογένεια ως προς την αιτιολογία της, όπως ακριβώς παρουσιάζει και ετερογένεια αναφορικά με την εξέλιξή της. Τα τρέχοντα βιβλιογραφικά στοιχεία δείχνουν ότι η ΗΓΔ συχνά, αλλά όχι πάντα, είναι αποτέλεσμα των ίδιων τύπων εγκεφαλικών αλλαγών που αποτελούν και την παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer, απλά σε μικρότερο βαθμό. Οι περισσότερες από αυτές τις αλλαγές έχουν εντοπιστεί σε μελέτες αυτοψίας εγκεφάλων ατόμων με ΗΓΔ και περιλαμβάνουν: εναποθέσεις του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου και σχηματισμό πλακών μεταξύ των νευρικών κυττάρων (Brain amyloid-beta plaques), νευροϊνιδιακούς σωρούς (Neurofibrillary tangles) που αποτελούνται από την πρωτεΐνη tau εντός των νευρικών κυττάρων και μικρά εγκεφαλικά επεισόδια ή μειωμένη ροή αίματος μέσω των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου. Επίσης, σε μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου σε ανθρώπους με ΗΓΔ έχουν περιγραφεί: διεύρυνση κοιλιών και συρρίκνωση του ιππόκαμπου, συχνότερα σε μεγαλύτερο βαθμό στο αριστερό

ημισφαίριο. Επιπλέον, έχει φανεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση της Ήπιας γνωστικής διαταραχής, η μειωμένη γλυκόζη και η νευροτροφική ανεπάρκεια, βιοχημικές και νευροανατομικές αλλοιώσεις, ο εκφυλισμός των συνάψεων και η νευρωνική επιλεκτική ευπάθεια (Mufson *et al.*, 2012; Stephan *et al.*, 2012; King-Robson *et al.*, 2021). Τέλος, άλλοι παράγοντες που φαίνεται να παίζουν ρόλο στην εκδήλωση και την εξέλιξη της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής είναι η γενετική προδιάθεση, όταν υπάρχει μία συγκεκριμένη μορφή γονιδίου γνωστού ως APOE e4, που επίσης συνδέεται με τη νόσο Αλτσχάιμερ, ο διαβήτης, το κάπνισμα, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η αυξημένη χοληστερόλη, η παχυσαρκία, η κατάθλιψη, το στρες, η έλλειψη B12, ο υποθυρεοειδισμός, η κατάχρηση αλκοολ, η έλλειψη σωματικής άσκησης, τα προβλήματα ύπνου και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (Roberts & Knopman, 2013; Zaganas *et al.*, 2019; Basta *et al.*, 2019; Basta *et al.*, 2020).

#### **1.4 Διάγνωση της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής**

Όσον αφορά στη διάγνωση της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής δεν υπάρχει μία ειδική εξέταση που να επιβεβαιώνει ότι κάποιος άνθρωπος πάσχει αλλά αντ' αυτού, μία σειρά από αξιολογήσεις και εξετάσεις που πραγματοποιούνται από εξειδικευμένους νευρολόγους, ψυχιάτρους και νευροψυχολόγους. Κάποια από τα κύρια κριτήρια που ελέγχονται σε μία κλινική εξέταση αρχικά, είναι εάν υπάρχουν προβλήματα με τη μνήμη ή άλλη ανώτερη νοητική λειτουργία, όπως είναι ο προγραμματισμός, ο προσανατολισμός, η τήρηση οδηγιών και η λήψη αποφάσεων. Παράλληλα, μέσω του ιατρικού ιστορικού αποκαλύπτεται εάν η νοητική λειτουργία έχει μειωθεί από ένα υψηλότερο, προηγούμενο επίπεδο. Αυτή η αλλαγή ιδανικά έχει νόημα να επιβεβαιωθεί και από ένα μέλος της οικογένειας ή ένα στενό φίλο/η του ανθρώπου που έρχεται προς διάγνωση. Το ιατρικό ιστορικό είναι εξαιρετικά χρήσιμο καθώς υποδεικνύει ότι οι γενικές καθημερινές δραστηριότητες έχουν παραμείνει ανεπηρέαστες, παρόλο που συγκεκριμένα συμπτώματα μπορεί να προκαλούν ανησυχία και ταλαιπωρία, κάτι που αποτελεί πολύ σημαντικό κριτήριο για την Ήπια Γνωστική διαταραχή. Στη συνέχεια, στα πλαίσια της νευρολογικής εξέτασης, ως μέρος της φυσικής εξέτασης, οι γιατροί εκτελούν ορισμένες βασικές εξετάσεις που υποδεικνύουν πόσο καλά λειτουργεί ο εγκέφαλος και το νευρικό σύστημα. Αυτές οι εξετάσεις μπορούν να βοηθήσουν στην ανίχνευση νευρολογικών σημείων της νόσου του Πάρκινσον, εγκεφαλικών επεισοδίων ή

όγκων, αποκλείοντας έτσι άλλες αιτίες που μπορεί να έχουν οδηγήσει στην έκπτωση της νοητικής λειτουργίας. Στη συνέχεια έχει νόημα να πραγματοποιηθούν και εργαστηριακές εξετάσεις. Οι εξετάσεις αίματος μπορούν να βοηθήσουν στον αποκλεισμό σωματικών προβλημάτων που μπορούν να επηρεάσουν τη μνήμη και να εντοπιστούν κάποιοι παράγοντες που είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με την εμφάνιση της ΗΓΔ, όπως είναι η ανεπάρκεια της βιταμίνης Β12. Τέλος, μέσω της απεικόνισης του εγκεφάλου, με μαγνητική ή αξονική τομογραφία ελέγχονται ενδείξεις όγκου εγκεφάλου, εγκεφαλικών επεισοδίων ή αιμορραγίας που μπορεί να έχουν επιδράσει στη μειωμένη γνωστική λειτουργία.

Το γενικότερο νοητικό δυναμικό εκτιμάται με σύντομες ανιχνευτικές δοκιμασίες, όπως είναι το Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ή το Mini-Mental State Examination (MMSE). Οι πιο λεπτομερείς νευροψυχολογικές εξετάσεις συνείνουν στην ακριβέστερη αποτύπωση του προφίλ των νοητικών ικανοτήτων και δυσκολιών, ενώ διακρίνονται από μεγαλύτερη ειδικότητα στην πιστοποίηση πραγματικών ελλειμμάτων. Στο πλαίσιο της ενδεδειγμένης αξιολόγησης, διενεργείται κλινική συνέντευξη που στοχεύει στη συλλογή πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό και ψυχολογικό ιστορικό του ασθενούς, τη σοβαρότητα και την εξέλιξη των γνωστικών συμπτωμάτων, τον αντίκτυπό τους στην καθημερινή ζωή, την επίγνωση του ασθενούς για το πρόβλημά του, τη διάθεσή του, την αυθόρμητη ομιλία του και τη συμπεριφορά του. Στη συνέχεια, χορηγείται σειρά από σταθμισμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες κατάλληλες για τον έλεγχο μεγάλου εύρους γνωστικών λειτουργιών, και επιτρέπουν την βαθμονόμηση των ατομικών επιδόσεων ανάλογα με την ηλικία και το εκπαιδευτικό επίπεδο του εξεταζόμενου. Εκτός από τη συμβολή τους στη διάγνωση της ΗΓΔ και των υποτύπων της, επιμέρους νευροψυχολογικές δοκιμασίες έχουν προβλεπτική αξία σε σχέση με το αναμενόμενο επίπεδο καθημερινής λειτουργικότητας τόσο στο παρόν όσο και στο άμεσο μέλλον. Συμβάλει επίσης στην εκτίμηση του προνοσηρού νοητικού δυναμικού, την εκτίμηση του βαθμού στον οποίο τυχόν ψυχιατρική συνοσηρότητα μπορεί να συμβάλει στην παρατηρούμενη γνωστική και λειτουργική έκπτωση (Zucchella *et al.*, 2018).

### **1.5 Ο ρόλος της μηχανικής μάθησης**

Η μηχανική μάθηση είναι ένα υποπεδίο της τεχνητής νοημοσύνης, το οποίο ορίζεται ευρέως ως η ικανότητα μιας μηχανής να μιμείται την ευφυή ανθρώπινη συμπεριφορά. Τα συστήματα

τεχνητής νοημοσύνης χρησιμοποιούνται για την εκτέλεση σύνθετων εργασιών με τρόπο παρόμοιο με τον τρόπο που οι άνθρωποι επιλύουν προβλήματα. Ο στόχος είναι να δημιουργηθούν υπολογιστικά μοντέλα που παρουσιάζουν «έξυπνες συμπεριφορές». Αυτό σημαίνει μηχανές που μπορούν να μαθαίνουν να επιλύουν προβλήματα, αποκτώντας την ικανότητα να αποκτούν γνώση κατά την αλληλεπίδρασή με το περιβάλλον και να βελτιώνουν τον τρόπο που εκτελούν μία ενέργεια σε κάθε επανάληψη. Η μηχανική μάθηση έχει φέρει επανάσταση στον τομέα της βιοϊατρικής έρευνας παρέχοντας ελπίδα για νέες διαγνωστικές, προγνωστικές ή ακόμα και θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η τεχνητή νοημοσύνη αλλάζει σταδιακά το τοπίο της υγειονομικής περίθαλψης καθώς πολλές μελέτες παγκοσμίως διερευνούν τις δυνατότητες υπολογιστικών αλγορίθμων σε τομείς όπως η ακτινολογία, η παθολογία, η ερμηνεία του γονιδιώματος και οι νευρογνωστικές διαταραχές. Τεχνολογίες τεχνητής νοημοσύνης, όπως είναι η μηχανική μάθηση, χρησιμοποιούνται για την ανάλυση βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικοδημογραφικών δεδομένων, για την ανίχνευση προτύπων στην εισαγωγή δεδομένων και την πρόβλεψη ενός αποτελέσματος σε νέα, άγνωστα δεδομένα. Καθώς η έγκαιρη ανίχνευση της γνωστικής έκπτωσης είναι απαραίτητη για μια θεραπευτική προσέγγιση, η ανάπτυξη μοντέλων μηχανικής μάθησης αποτελεί στόχο για τη δημιουργία ιδανικών υποψήφιων διαγνωστικών εργαλείων, ευαίσθητων, μη επεμβατικών και πρακτικών στη χρήση από τους παρόχους πρωτοβάθμιας υγείας και φροντίδας (Graham & Depp, 2019; Yu et al., 2018;).

## Σκοπός της μελέτης

Οι στόχοι της συγκεκριμένης εργασίας ήταν:

- Η δημιουργία μίας ενιαίας βάσης δεδομένων από δύο προηγούμενες μελέτες ερευνητικής ομάδας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- Ο εντοπισμός ιατρικών, ψυχοκοινωνικών, συμπεριφορικών και νευροψυχολογικών μεταβλητών που σχετίζονται με τη διάγνωση Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής.
- Ο προσδιορισμός βέλτιστου συνδιασμού από τις ως άνω μεταβλητές, μέσω τεχνικών μηχανικής μάθησης, που θα μπορούσαν να έχουν κλινική χρησιμότητα στην ανίχνευση της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής στον ευρύτερο πληθυσμό.

## 2. Υλικά και Μέθοδοι

### 2.1 Συλλογή δεδομένων

Τα δεδομένα για την παρούσα ανάλυση προήλθαν από τις μελέτες «ΘΑΛΗΣ: Διεπιστημονικό Δίκτυο για τη Μελέτη της Νόσου Alzheimer» & «Τρίτη Ηλικία: Διαμόρφωση Πρωτοκόλλου Αξιολόγησης Νοητικών Λειτουργιών και Ποιότητας Ζωής και Αποτελεσματικά Προγράμματα Παρέμβασης». Στόχος των μελετών αυτών ήταν η ανάπτυξη πρωτοκόλλων για την έγκαιρη και ειδική διάγνωση της νόσου Alzheimer και η διερεύνηση των κλινικών, βιολογικών και ψυχοκοινωνικών χαρακτηριστικών των ηλικιωμένων που βιώνουν δυσκολίες στη μνήμη ή άλλες γνωστικές λειτουργίες. Συμμετείχαν ενήλικες, άντρες και γυναίκες που διέμεναν στις αστικές και επαρχιακές κοινότητες του νομού Ηρακλείου. Συμμετέχοντες στη μελέτη Θαλής ήταν άτομα >60 ετών που είχαν επισκεφτεί επιλεγμένες δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας για οποιοδήποτε λόγο, με εξαίρεση τα επείγοντα και οξέα περιστατικά. Σε αρχικό στάδιο, τα άτομα που συναινούσαν να συμμετέχουν, πραγματοποιούσαν μία συνέντευξη που αφορούσε στην καταγραφή κοινωνικοδημογραφικών πληροφοριών, ανθρωπομετρικών μετρήσεων και λήψη ιατρικού ιστορικού, από ειδικά εκπαιδευμένο νοσηλευτικό προσωπικό. Σε δεύτερο επίπεδο, πραγματοποιούταν εξέταση από γιατρό (νευρολόγο), ειδικευμένο στη διάγνωση των γνωστικών διαταραχών και στη συνέχεια, νευροψυχολογική αξιολόγηση για τη λεπτομερή διερεύνηση της γνωστικής και συναισθηματικής-κοινωνικής λειτουργικότητας, του εκάστοτε συμμετέχοντα, από ειδικευμένο ψυχολόγο, οδηγώντας στη συνεκτίμηση της κλινικής του διάγνωσης. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη «Τρίτη Ηλικία» προσήλθαν για νευρογνωστική εκτίμηση απαντώντας σε αγγελίες στον τοπικό τύπο και μέσα επικοινωνίας. Μετά τη λήψη λεπτομερούς ιατρικού και ψυχοκοινωνικού ιστορικού λάμβανε χώρα ενδελεχής νευροψυχολογική αξιολόγηση, ενώ επί υποψίας νευρολογικής συνδρομής πλήν της ΗΓΝ εξετάζονταν από ειδικό νευρολόγο.



## **2.2 Υλοποίηση της βάσης δεδομένων**

### **2.2.1 Καταγραφή των δεδομένων**

Η δημιουργία της βάσης δεδομένων αφορούσε στη συγκέντρωση και λεπτομερή καταγραφή όλων των δεδομένων που είχαν προσκομισθεί από τις δύο προαναφερθείσες μελέτες. Προκειμένου να υλοποιηθεί μία ηλεκτρονική βάση δεδομένων με τόσο μεγάλη πληθώρα μεταβλητών και τιμών όλες οι καταχωρήσεις επιμελήθηκαν χειροκίνητα σε ένα ειδικά διαμορφωμένο αρχείο SPSS (IBM SPSS Statistics software) στον υπολογιστή.

Συγκεκριμένα ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

- Περισυλλογή όλων των φακέλων των συμμετεχόντων που συμμετείχαν στις δύο μελέτες.
- Ανάγνωση κάθε φακέλου με σκοπό την κατανόηση όλων των δεδομένων που αναγράφονταν.
- Εκτενής μελέτη του αρχείου SPSS στο οποίο είχαν προκαθοριστεί τα πεδία συμπλήρωσης και εξοικείωση με τις ορολογίες που χρησιμοποιούνταν.
- Εξαγωγή των δεδομένων από τη φυσική μορφή του φακέλου κάθε υποκειμένου και επιμελής συμπλήρωση των μεταβλητών στα αντίστοιχα πεδία του αρχείου SPSS.
- Λεπτομερής έλεγχος των ήδη συμπληρωμένων πεδίων της βάσης και διορθώσεις, όπου αυτό κρινόταν απαραίτητο.
- Αναλυτική καταγραφή των ιατρικών ιστορικών όλων των συμμετεχόντων σε ξεχωριστό πεδίο στη βάση δεδομένων.
- Σημείωση όλων των φακέλων των οποίων η ανεύρεση δεν καθίστατο δυνατή, ώστε να αναγνωριστούν τα πεδία που δεν ήταν δυνατό να συμπληρωθούν από το σύνολο της βάσης δεδομένων.

### **2.2.2 Ποιοτικός έλεγχος και προεπεξεργασία της βάσης δεδομένων**

Η επεξεργασία της βάσης δεδομένων πραγματοποιήθηκε με χρήση του R Statistical Software (v4.1.2; R Core Team 2021) και του RStudio (v2021.09.2+382; RStudio Team 2022). Η R είναι μία, ανοιχτού κώδικα, γλώσσα συναρτησιακού προγραμματισμού (functional programming)

και χρησιμοποιείται για την επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων, την εφαρμογή στατιστικών υπολογισμών και τεχνικών μηχανικής μάθησης & την απεικόνιση γραφημάτων. Υπάρχει ένα σύνολο βασικών πακέτων ή βιβλιοθηκών (packages/libraries) που θεωρούνται μέρος του πηγαίου κώδικα της R, διατίθενται αυτόματα ως μέρος της εγκατάστασης της και περιέχουν τις βασικές συναρτήσεις που επιτρέπουν στην R να λειτουργεί. Πέρα από αυτά όμως, υπάρχει ένας συνεχώς εξελισσόμενος κατάλογος διαθέσιμων βιβλιοθηκών για την R. Οι βιβλιοθήκες είναι συλλογές από συναρτήσεις R, δεδομένα και μεταγλωττισμένο κώδικα σε μια καλά καθορισμένη μορφή, που έχουν δημιουργηθεί για να προσθέτουν συγκεκριμένες λειτουργίες. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν συνολικά οι βιβλιοθήκες που παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Πιο αναλυτικά, η βιβλιοθήκη *dplyr* παρέχει μια «γραμματική» ιδίως, ρήματα για τον χειρισμό δεδομένων και την επεξεργασία πλαίσιων δεδομένων (Data Frames), η *ggplot2* προσφέρει μία σειρά από μεθοδολογίες για την οπτικοποίηση των δεδομένων, η *VennDiagram* είναι ένα σύνολο συναρτήσεων για τη δημιουργία γραφημάτων Venn και Euler υψηλής ανάλυσης που περιλαμβάνει εντολές για πολλές ειδικές περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της κλιμάκωσης και της προσαρμογής γραφημάτων, η *tidyverse* αποτελεί ένα σύνολο βιβλιοθηκών που λειτουργούν αρμονικά και έχει σχεδιαστεί για να διευκολύνει την εγκατάσταση και τη φόρτωση βασικών βιβλιοθηκών με μία μόνο εντολή, η *writexl* χρησιμοποιείται για την αποθήκευση δεδομένων σε μορφή .XLSX, η *reshape2* βασίζεται σε δύο συναρτήσεις και χρησιμεύει στην αναδιάρθρωση και επεξεργασία των δεδομένων, η *ggvis* παρέχει μία σειρά από μεθοδολογίες για τη δημιουργία γραφημάτων, η *scales* προσφέρει την εσωτερική υποδομή κλιμάκωσης που χρησιμοποιείται από την *ggplot2* και η *GoodmanKruskal* που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση συσχέτισης δεδομένων και θα επεξηγηθεί παρακάτω.

**Πίνακας 2:** Λίστα όλων των βιβλιοθηκών που χρησιμοποιήθηκαν στην R

Όνομα βιβλιοθήκης	Χρήση	Βιβλιογραφία
dplyr	Χειρισμός και επεξεργασία δεδομένων	Wickham <i>et al.</i> , 2021
ggplot2	Οπτικοποίηση δεδομένων	Wickham, 2016
VennDiagram	Οπτικοποίηση δεδομένων	Chen, 2021
tidyverse	Χειρισμός και επεξεργασία δεδομένων	Wickham <i>et al.</i> , 2019
writexl	Δημιουργία αρχείων σε μορφή Microsoft Excel ".xlsx"	Ooms, 2021
reshape2	Χειρισμός και επεξεργασία δεδομένων	Wickham, 2007

ggvis	Οπτικοποίηση δεδομένων	Chang & Wickham, 2020
scales	Χειρισμός και επεξεργασία δεδομένων	Wickham & Seidel, 2020
GoodmanKruskal	Ανάλυση συσχέτισης κατηγορικών μεταβλητών	Pearson, 2020

Έχοντας πλέον πραγματοποιήσει την καταγραφή της βάσης δεδομένων στο προκαθορισμένο αρχείο SPSS και αφού ολοκληρώθηκε η εγκατάσταση της R, μετατράπηκε το αρχείο .SAV σε αρχείο μορφής .XLSX και τέλος, σε αρχείο .TSV (Tab Separated Values) ώστε να «διαβαστεί» από την R.

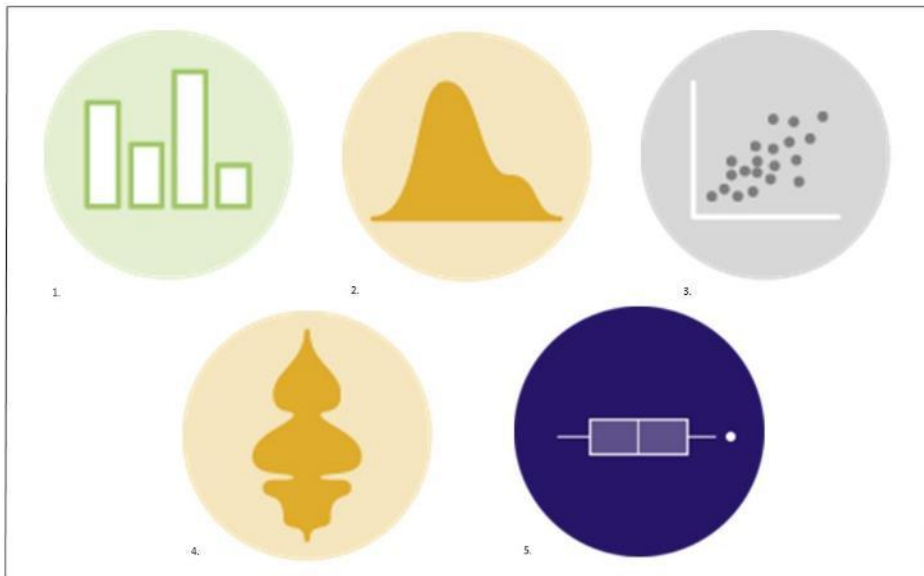
Προκειμένου να έρθει η βάση δεδομένων σε μία μορφή ικανή για να αναλυθεί και να εξαχθούν χρήσιμες πληροφορίες από αυτή ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία στην R:

- Καθώς υπήρχαν πεδία μεταβλητών που είχαν παραμείνει ασυμπλήρωτα, ορίστηκε οι τιμές των μεταβλητών που λείπουν να αντιπροσωπεύονται από το σύμβολο NA (Not Available), ώστε να μην υπάρχουν κενά στη βάση δεδομένων.
- Αφαίρεση λευκών χαρακτήρων προθέματος/επιθέματος.
- Τροποποίηση των ονομάτων κάποιων μεταβλητών ώστε να είναι πιο κατανοητές.
- Τροποποίηση των ονομάτων κάποιων τιμών που ήταν ορισμένες σε μεταβλητές, ώστε να είναι πιο κατανοητές.
- Μετατροπή των ελληνικών λέξεων σε αγγλικές.
- Μετατροπή των μικρών γραμμάτων σε κεφαλαία γράμματα.
- Διόρθωση μεμονωμένων ασυνεπειών και ασυμφωνιών που είχαν εντοπιστεί.
- Αφαίρεση της μεταβλητής του ονόματος των συμμετεχόντων και της μεταβλητής του ιατρικού ιστορικού, καθώς δε θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν.
- Αφαίρεση διπλότυπων μεταβλητών (πχ ID\_cory2 & nrID\_cory).
- Αποθήκευση της καθαρισμένης βάσης δεδομένων ως νέο αρχείο .TSV με όνομα «database\_cleaned», ώστε αυτό να χρησιμοποιηθεί παρακάτω στις στατιστικές αναλύσεις και το αρχικό αρχείο της βάσης, με τα πρωτογενή δεδομένα, να διατηρηθεί χωρίς καμία αλλαγή.

### 2.3 Στατιστικές αναλύσεις

Όλες οι αναλύσεις των δεδομένων της βάσης πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του R Statistical Software (v4.1.2; R Core Team 2021) και του RStudio (v2021.09.2+382; RStudio Team 2022).

Προκειμένου να αποτυπωθούν αποτελεσματικά οι διαφορετικές πτυχές του περιεχομένου της βάσης δεδομένων πραγματοποιήθηκε μία σειρά από γραφικές απεικονίσεις. Αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθούν, συνολικά, τα γραφήματα που παρουσιάζονται στην **Εικόνα 1**. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν γραφήματα πυκνότητας (density plots) που αναπαριστούν την κατανομή μίας αριθμητικής μεταβλητής. Πιο αναλυτικά, τα density plots χρησιμοποιούν τον Εκτιμητή Πυκνότητας Πυρήνα (kernel density estimate) που είναι μία συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (Probability Density Function) και είναι μη παραμετρική μέθοδος εκτίμησης της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας μιας τυχαίας συνεχούς μεταβλητής. Τα density plots χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των μεταβλητών της ηλικίας (age) και των ετών εκπαίδευσης (education years) των συμμετεχόντων της βάσης δεδομένων. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν ραβδογράμματα (bar plots) στα οποία αναπαριστάται η σχέση μεταξύ μίας αριθμητικής και μίας κατηγορικής μεταβλητής. Κάθε οντότητα της κατηγορικής μεταβλητής αναπαρίσταται ως ράβδος και το μέγεθος της ράβδου αντιπροσωπεύει την αριθμητική της τιμή. Με bar plots περιγράφηκαν η κλινική διάγνωση (clinical diagnosis) σε σχέση με το φύλο (sex) και την οικογενειακή κατάσταση (marital status) των συμμετεχόντων της βάσης & τα ποσοστά των συμμετεχόντων της βάσης που πάσχουν από MCI, ανά υποτύπους της MCI, ενώ με στοιβαγμένα γραφήματα ράβδων (stacked percentage plot) τα ποσοστά των συμμετεχόντων ανάλογα με τον τύπο εργασίας (occupation type) τους και της περιοχής (residence) όπου διαμένουν. Τέλος, με γραφήματα διασποράς (scatter plots) στα οποία οπτικοποιείται η σχέση μεταξύ 2 αριθμητικών μεταβλητών και για κάθε σημείο δεδομένων, η τιμή της πρώτης της μεταβλητής αναπαρίσταται στον άξονα X και η δεύτερη στον άξονα Y, περιγράφηκαν: οι ηλικίες και το εύρος της κλίμακας λειτουργικότητας (functionality scale ratio) ανά κλινική διάγνωση, ο αριθμός ασθενειών (diseases number) και ο αριθμός επεμβάσεων (operations number) ανά κλινική διάγνωση & οι ηλικίες και τα έτη εκπαίδευσης ανά κλινική διάγνωση.



**Εικόνα 1:** Παραδείγματα των γραφημάτων που επιλέχθηκαν να χρησιμοποιηθούν: 1. Bar plot, 2. Density plot, 3. Scatter plot, 4. Violin plot, 5. Box plot (Η εικόνα των παραδειγμάτων δημιουργήθηκε χρησιμοποιώντας την ιστοσελίδα <https://www.data-to-viz.com/>)

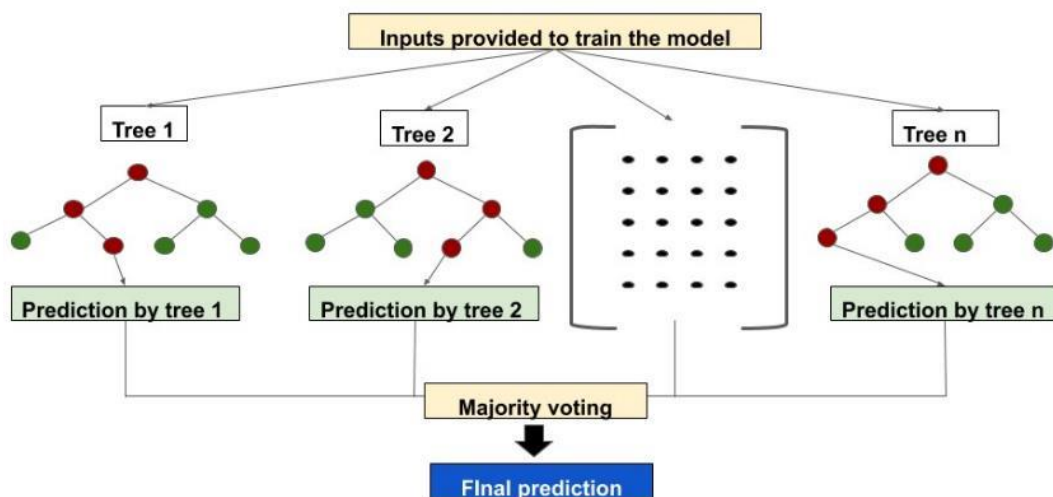
Σε δεύτερο στάδιο, μελετήθηκαν οι σχέσεις μεταξύ όλων των μεταβλητών που ήταν συμπληρωμένες κατά το 80% και πάνω στη βάση δεδομένων, αναφορικά με την κλινική διάγνωση (μονοπαραγοντικές αναλύσεις). Στην παρούσα βάση δεδομένων υπήρχαν τόσο κατηγορικές, όσο και αριθμητικές μεταβλητές. Προκειμένου να γίνει έλεγχος αν υπάρχουν κάποιες μεταβλητές που διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των συμμετεχόντων που πάσχουν από MCI (**MCI**) & των συμμετεχόντων που αξιολογήθηκαν ως υγιείς αναφορικά με τις γνωστικές του ικανότητες (Non Cognitively Impaired: **NCI**) πραγματοποιήθηκαν:

- **Chi-squared test** ανεξαρτησίας για τις κατηγορικές μεταβλητές
- **Mann–Whitney U test** -two-sided- για τις αριθμητικές μεταβλητές

Το τελικό επίπεδο σημαντικότητας των πολλαπλών στατιστικών τεστ διορθώθηκε με τη μέθοδο False Discovery Rate ( $\alpha < 0.05$ ). Στη συνέχεια, για τις αριθμητικές μεταβλητές δημιουργήθηκαν τα αντίστοιχα γραφήματα σε σχήμα βιολιού (violin plots) στα οποία οπτικοποιείται η κατανομή της εκάστοτε αριθμητικής μεταβλητής, που ελέγχθηκε, σε κάθε κλινική ομάδα ξεχωριστά. Μάλιστα επιλέχθηκε να ενσωματωθούν και κυτιογραφήματα (box plots) μέσα στα violin plots ώστε να παρέχονται όσες περισσότερες δυνατές πληροφορίες για την κάθε κατανομή. Παράλληλα, δημιουργήθηκαν και τα αντίστοιχα bar plots για τις κατηγορικές μεταβλητές που εξετάστηκαν.

## 2.4 Δημιουργία μοντέλων Μηχανικής Μάθησης

Ο στόχος της χρήσης μοντέλων ML ήταν διττός: (α) Να ελεγχθεί η ακρίβεια συνδιασμού μεταβλητών στην διάκριση μεταξύ κλινικών κλάσεων (άτομα με φυσιολογική νοητική ικανότητα και συμμετέχοντες που είχαν διαγνωστεί με ΗΓΔ), (β) Να προσδιοριστεί με αμερόληπτο τρόπο ο βέλτιστος συνδιασμός μεταβλητών που συμβάλουν στην παραπάνω διάκριση. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε ο αλγόριθμος Random Forest (RF). Πρόκειται για μία μεθοδολογία επιβλεπόμενης μάθησης (supervised learning) και είναι μία δημοφιλής μέθοδος εκμάθησης συνόλου για ταξινόμηση (classification). Λειτουργεί κατασκευάζοντας ένα πλήθος δέντρων αποφάσεων (decision trees), κάθε tree δίνει μία ταξινόμηση έτσι, κάθε κλάση έχει έναν αριθμό «ψήφων» (votes) και η τελική και οριστική ταξινόμηση γίνεται με τον αλγόριθμο να διαλέγει την κλάση με τις περισσότερες votes (Ho, 1995) **Εικόνα 2**. Στην παρούσα μελέτη κρίθηκε πως η επιβλεπόμενη μάθηση ήταν καλύτερη προσέγγιση, εκπαιδεύοντας το μοντέλο σε ένα υποσύνολο δεδομένων (training set) για το οποίο η κλάση (κλινική διάγνωση) στην οποία ανήκει κάθε αντικείμενο είναι γνωστή και εξετάζοντας την προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου σε ένα υποσύνολο αξιολόγησης (test set) στο οποίο η κλάση στην οποία ανήκει κάθε αντικείμενο είναι κρυμμένη.



**Εικόνα 2:** Διάγραμμα του αλγόριθμου Random Forest. Η εικόνα του παραδείγματος πάρθηκε από την ιστοσελίδα <https://dibyendudeb.com/tag/random-forest-classification-with-python/>

Η δημιουργία των μοντέλων μηχανικής μάθησης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του R Statistical Software (v4.1.2; R Core Team 2021) και του RStudio (v2021.09.2+382; RStudio Team 2022). Οι βιβλιοθήκες που χρησιμοποιήθηκαν, επιπλέον, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**. Πιο αναλυτικά, η βιβλιοθήκη *boot* επιτρέπει την εκτίμηση της δειγματοληπτικής κατανομής με επανατοποθέτηση για τη δημιουργία του συνόλου εκπαίδευσης, η *randomForest* εφαρμόζει τον αλγόριθμο τυχαίων δασών του Breiman (βασισμένος στον αρχικό κώδικα Fortran των Breiman και Cutler) για ταξινόμηση και παλινδρόμηση, η *caret* προσφέρει διάφορες συναρτήσεις για εκπαίδευση και γραφική απεικόνιση μοντέλων ταξινόμησης και παλινδρόμησης και η *pROC* παρέχει μεθοδολογίες οπτικοποίησης, εξομάλυνσης και σύγκρισης χαρακτηριστικών ταξινομητών (classifier), των καμπυλών ROC (Receiver Operating Characteristic curve).

**Πίνακας 3:** Λίστα των βιβλιοθηκών που χρησιμοποιήθηκαν για το ML στην R

Όνομα βιβλιοθήκης	Χρήση	Βιβλιογραφία
boot	Μέθοδος επαναδειγματοληψίας με αντικατάσταση	Canty & Ripley, 2021
randomForest	Ταξινόμηση και παλινδρόμηση με Τυχαίο Δάσος	Liaw & Wiener, 2002
caret	Εκπαίδευση ταξινόμησης και παλινδρόμησης	Kuhn, 2021
pROC	Εμφάνιση και ανάλυση καμπυλών ROC	Robin <i>et al.</i> , 2011

Αναλυτικά, στην R ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα:

- Διαβάστηκε η βάση δεδομένων «database\_cleaned» με τα initial subjects.
- Απομακρύνθηκαν από τη βάση δεδομένων οι συμμετέχοντες που δεν είχαν συμπληρωμένη την κλινική διάγνωση (NA).
- Απομακρύνθηκαν από τη βάση δεδομένων κάποιες μεταβλητές που δεν έχει νόημα να χρησιμοποιηθούν στο μοντέλο (όπως π.χ. η μεταβλητή cohort).
- Απομακρύνθηκαν από τη βάση δεδομένων οι συμμετέχοντες με κλινική διάγνωση Dementia (μόνο στο μοντέλο που οι ταξινομικές κλάσεις θα οριστούν MCI-NCI.)
- Υπολογίστηκαν τα ποσοστά των NAs για κάθε μεταβλητή της βάσης δεδομένων.
- Διατηρήθηκαν στη βάση δεδομένων μόνο οι μεταβλητές που είναι συμπληρωμένες κατά 80% και πάνω (άρα οι μεταβλητές με  $\leq 20\%$  NAs).
- Διατηρήθηκαν στη βάση δεδομένων μόνο οι συμμετέχοντες που έχουν συμπληρωμένες τις παραπάνω μεταβλητές στο 100% τους.

- Οι κατηγορηματικές μεταβλητές μετασχηματίστηκαν σε Boolean (0-1, όπου 0 = No και 1 = Yes).
- Αντικατάσταση των λευκών χαρακτήρων στα ονόματα των μεταβλητών με την κάτω παύλα.
- Καθορίσθηκαν οι ταξινομικές κλάσεις να είναι MCI & NCI (ή MCI-NCI-Dementia).
- Έσπασε η βάση δεδομένων σε 70% training set και 30% test set τυχαία.
- Εκπαιδεύτηκε το μοντέλο με το training set, τρέχοντας τον αλγόριθμο RF.
- Το μοντέλο είχε εντολή να κρατάει τη σημαντικότητα (importance) κάθε μεταβλητής για την ακρίβεια των προβλέψεων κάθε κλάσης.
- Δίνεται εντολή στο μοντέλο, από όλες τις μεταβλητές, να ξεχωρίσει τις top 60 μεταβλητές που έχουν υψηλή ακρίβεια προβλέψεων κάθε κλάσης και να κρατήσει τις unique μεταβλητές (δηλαδή αν υπάρχουν κοινές μεταξύ των κλάσεων να τις κρατήσει μία φορά).
- Επιστροφή, πάλι, στη βάση δεδομένων «database\_cleaned» με τα initial subjects όπου απομακρύνθηκαν από τη βάση δεδομένων οι συμμετέχοντες που δεν είχαν συμπληρωμένη την κλινική διάγνωση (NA) και οι συμμετέχοντες με κλινική διάγνωση Dementia *(μόνο στο μοντέλο που οι ταξινομικές κλάσεις θα οριστούν MCI-NCI)*.
- Διατηρήθηκαν στη βάση όλοι οι συμμετέχοντες που είχαν συμπληρωμένες τις παραπάνω unique μεταβλητές στο 100% τους (με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται ο αριθμός συμμετεχόντων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από το μοντέλο).
- Έσπασε ξανά η βάση δεδομένων σε 70% training set και 30% test set τυχαία.
- Έγινε έλεγχος ώστε να βρεθεί το καλύτερο mtry (= Αριθμός μεταβλητών που επιλέγονται τυχαία ως υποψήφιος σε κάθε εσωτερικό κόμβο (node) του δέντρου) μεταξύ των τιμών 1-10.
- Έγινε έλεγχος ώστε να βρεθεί το καλύτερο maxnode (= Μέγιστος αριθμός τερματικών κόμβων (terminal nodes) που μπορούν να έχουν τα δέντρα στο δάσος) μεταξύ των τιμών 5-15 και 25-30.
- Έγινε έλεγχος ώστε να βρεθεί το καλύτερο ntrees (= Αριθμός δέντρων προς ανάπτυξη) μεταξύ των τιμών 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 800, 1000 και 2000.
- Έχοντας βρει τις καλύτερες παραμέτρους mtry, maxnode, ntrees για το συγκεκριμένο μοντέλο, εκπαιδεύτηκε το μοντέλο με το training set, τρέχοντας τον αλγόριθμο RF.



- Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση (validation) του μοντέλου, που μόλις εκπαιδεύτηκε, με το test set.
- Παρουσίαση των μετρικών αξιολόγησης (evaluation) του αλγορίθμου που μόλις αναπτύχθηκε: Μήτρα σύγχυσης (Confusion Matrix), Ακρίβεια (Balanced Accuracy), Ευαισθησία (Sensitivity) και Ειδικότητα (Specificity) μοντέλου.

Η μεθοδολογία αυτή πραγματοποιήθηκε συνολικά 4 ξεχωριστές φορές, με κάποιες επιθυμητές αλλαγές κάθε φορά και είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη 4 μοντέλων μηχανικής μάθησης.

### 3. Αποτελέσματα

#### 3.1 Περιεχόμενο της βάσης δεδομένων

Συνολικά στη βάση καταχωρήθηκαν τα δεδομένα 812 συμμετεχόντων, ενώ οι μεταβλητές προς συμπλήρωση για κάθε συμμετέχοντα απαριθμούνταν στις 255. Κάθε συμμετέχων έφερε ένα μοναδικό κωδικό (ID\_NP), ανεξάρτητο του ονόματός του, για τη διασφάλιση των προσωπικών δεδομένων, βάσει του οποίου και καταχωρήθηκε. Τα κύρια χαρακτηριστικά της βάσης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**. Οι 812 συμμετέχοντες της βάσης δεδομένων διακρίνονταν σε 3 ομάδες (cohorts), την ομάδα Thales (n = 422), την ομάδα «Τρίτη Ηλικία/Interreg» (n = 338) και την ομάδα Municipality (n = 52). Οι μεταβλητές της βάσης δεδομένων παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**.

**Πίνακας 4:** Περίληψη των χαρακτηριστικών της βάσης (n = 812)

<b>Μεταβλητές</b>	255
Κοινωνικοδημογραφικές	25
Ιατρικές	22
Νευροψυχολογικές	116
Διαγνωστικές	4
Γενικές	88

---

**Πίνακας 5:** Λίστα όλων των μεταβλητών της βάσης δεδομένων, μετά και από τις τροποποιήσεις των ονομάτων που πραγματοποιήθηκαν κατά την προεπεξεργασία, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των μοντέλων μηχανικής μάθησης, βάσει του κριτηρίου πληρότητας 80%

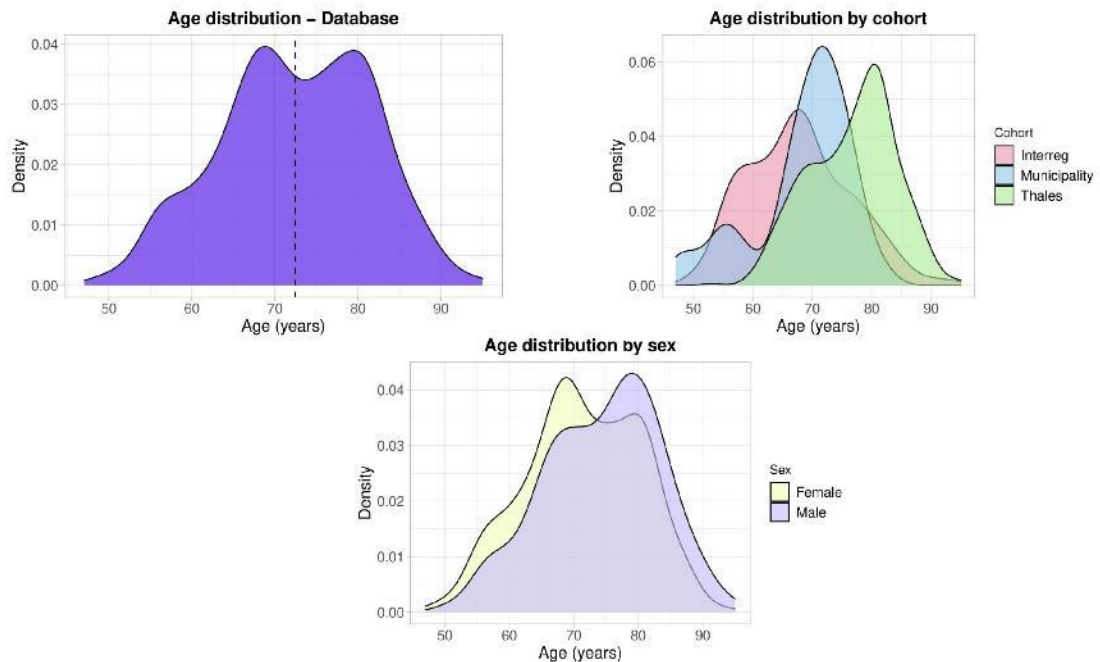
Όνομα μεταβλητής	Περιγραφή μεταβλητής
Education years	Έτη εκπαίδευσης
Age	Ηλικία
Sex	Φύλο
Residence	Τύπος κατοικίας
Marital status	Οικογενειακή κατάσταση
Children number	Αριθμός παιδιών
Occupation type	Τύπος εργασίας
Antidepressant	Λήψη αντικαταθλιπτικού
AChE inhibitor	Λήψη αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης
Operations number	Αριθμός επεμβάσεων
Polypharmacy	Η λήψη > 4 φαρμάκων
Multiple comorbidities	Πάσχει από > 4 σωματικές νόσους
Sleep problems	Προβλήματα ύπνου
Thyroid disease	Θυρεοειδοπάθεια
Hypertension	Υπέρταση
Diabetes mellitus	Διαβήτης
Myocardial infarction	Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
Congestive heart failure	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια
Other heart disease	Άλλες καρδιοαγγειακές παθήσεις (αναιμία, στεφανιαία νόσος, αρρυθμία)
Dyslipidemia	Δυσλιπιδαιμία
Liver disease	Ηπατοπάθεια
Kidney deficiency	Νεφρική Ανεπάρκεια
Peptic ulcer	Πεπτικό έλκος
Arthritis	Αρθρίτιδα
CVA	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
TBI	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
Depression	Πάσχει από Κατάθλιψη
Anxiety disorder	Πάσχει από Αγχώδη διαταραχή
Clinical diagnosis	Κλινική διάγνωση συμμετέχοντα
Subjective cognitive complaints	Είδος υποκειμενικών προβλημάτων μνήμης
Subjective cognitive complaints binary	Υποκειμενικά προβλήματα μνήμης
CES-D score	Το σκορ της Κλίμακας Κατάθλιψης για Επιδημιολογικές Μελέτες
STAI_B score	Το σκορ του state-trait anxiety inventory
Smoking history	Ιστορικό καπνίσματος
Lives alone	Εαν μένει μόνος/η
Diseases number	Αριθμός σωματικών ασθενειών
widowed	Εαν είναι σε χηρεία
DigitsForward	Νευροψυχολογικός δείκτης
DigitsReverse	Νευροψυχολογικός δείκτης
StoryA_immediate	Νευροψυχολογικός δείκτης
StoryB1_immediate	Νευροψυχολογικός δείκτης

Stories_immediate	Νευροψυχολογικός δείκτης
StoryB2_immediate	Νευροψυχολογικός δείκτης
StoryA_delayed	Νευροψυχολογικός δείκτης
sStoryB_delayed	Νευροψυχολογικός δείκτης
Stories_delayed	Νευροψυχολογικός δείκτης
StoryA_retention	Νευροψυχολογικός δείκτης
StoryB_retention	Νευροψυχολογικός δείκτης
Stories_retention	Νευροψυχολογικός δείκτης
Stories_slope	Νευροψυχολογικός δείκτης
StoryA_Recognition	Νευροψυχολογικός δείκτης
StoryB_Recognition	Νευροψυχολογικός δείκτης
Stories_Recognition	Νευροψυχολογικός δείκτης
GAMA_25	Νευροψυχολογικός δείκτης
GAMA_Matching	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT1	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT2	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT3	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT4	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT5	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT1_5	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT_Slope	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLTB	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT6	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT7	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT_Retention	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT_Rec_Hits	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT_Rec_FA	Νευροψυχολογικός δείκτης
AVLT_pA	Νευροψυχολογικός δείκτης
TrailsA	Νευροψυχολογικός δείκτης
Taylor1	Νευροψυχολογικός δείκτης
Taylor2	Νευροψυχολογικός δείκτης
PPVT_32	Νευροψυχολογικός δείκτης
BNT_20	Νευροψυχολογικός δείκτης
COWAT_Total	Νευροψυχολογικός δείκτης
DRS_I	Νευροψυχολογικός δείκτης
DRS_K	Νευροψυχολογικός δείκτης
DRS_L	Νευροψυχολογικός δείκτης
DRS_M	Νευροψυχολογικός δείκτης
DRS_Memory	Νευροψυχολογικός δείκτης
Autobiogr_memory	Το σκορ της Κλίμακας Μνήμης Αυτοβιογραφικών Γεγονότων
Functionality_scale_ratio	Το σκορ της Κλίμακας Λειτουργικότητας
Education3	Νευροψυχολογικός δείκτης
EducationSDMT	Νευροψυχολογικός δείκτης
SDMT_correct	Νευροψυχολογικός δείκτης
CB11	Ξεχνάει γεγονότα που συνέβησαν στο σπίτι τις προηγούμενες ημέρες
CB12	Ρωτάει τα ίδια πράγματα ξανά και ξανά

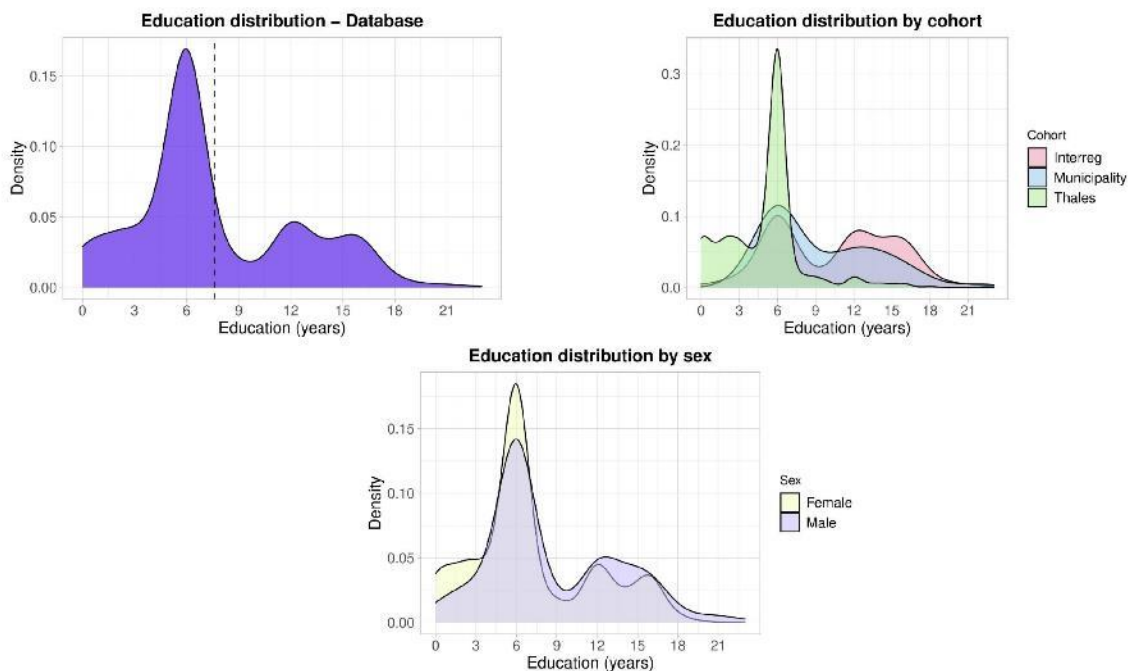
CBI3	Χάνει αντικείμενα ή δεν θυμάται πού τα έχει βάλει
CBI4	Ξεχνάει τα ονόματα ανθρώπων που γνώριζε καλά
CBI7	Ξεχνάει τι μέρα είναι
CBI11	Δυσκολεύεται να χρησιμοποιήσει το τηλέφωνο
CBI12	Δυσκολεύεται να φτιάξει ένα ζεστό ρόφημα (π.χ. καφέ/τσάι)
CBI14	Δυσκολεύεται να περιποιηθεί τον εαυτό του/της
CBI15	Δυσκολεύεται να ντυθεί
CBI16	Δυσκολεύεται να φάει χωρίς βοήθεια
CBI17	Δυσκολεύεται να κάνει μπάνιο ή να πλυθεί
CBI18	Βρίσκει αστεία ή γελάει με πράγματα που οι άλλοι δε θεωρούν αστεία
CBI19	Έχει ξεσπάσματα θυμού
CBI22	Κάνει απρεπή ή προσβλητικά σχόλια
CBI23	Δρα παρορμητικά και χωρίς να σκέφτεται
CBI25	Δείχνει λυπημένος/η ή να έχει κατάθλιψη
CBI26	Φαίνεται πολύ ανήσυχος/η ή ταραγμένος/η
CBI28	Βλέπει πράγματα που στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν (οπτικές παραισθήσεις)
CBI29	Ακούει φωνές που στην πραγματικότητα δεν υπάρχουν (ακουστικές παραισθήσεις)
CBI30	Έχει παράδοξες ιδέες που δεν μπορεί να είναι αληθινές
CBI31	Προτιμά γλυκά φαγητά περισσότερο από ότι στο παρελθόν
CBI36	Κοιμάται περισσότερο στη διάρκεια της ημέρας από ότι στο παρελθόν
CBI37	Μένει αμετακίνητος/-η στις απόψεις του/της ακόμα και όταν είναι προφανές ότι έχει άδικο
CBI38	Αποκτά συνήθειες που είναι δύσκολο να αλλάξουν
CBI39	Κοιτάζει το ρολόι του/της ή φαίνεται να τον/την απασχολεί ιδιαίτερα η ώρα
Mayo1	Έχει υπνηλία ή βρίσκεται σε λήθαργο στη διάρκεια της μέρας
Mayo2	Κοιμάται 2 ή περισσότερες ώρες μέσα στη μέρα
Mayo3	Υπάρχουν στιγμές που οι σκέψεις του/της είναι αποδιοργανωμένες, συγκεχυμένες, ή παράλογες
MMSE	Το σκορ του Mini Mental State Examination (διαγνωστική δοκιμασία)

Από τους 812 συμμετέχοντες, οι 525 ήταν γυναίκες (65%) και οι 287 άντρες (35%), ενώ οι ηλικίες τους κυμαίνονταν από 47 έως και 95 έτη, με μέση τιμή τα 72 ( $\pm$  9.1). Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 3** η πλειονότητα των συμμετεχόντων είναι μεταξύ 65 και 85 χρονών, ενώ οι περισσότεροι άντρες είναι μεγαλύτεροι συγκριτικά με τις περισσότερες γυναίκες, τέλος φαίνεται ότι οι νεότεροι/ες συμμετέχοντες ανήκουν στο Cohort Municipality, ενώ τα περισσότερα άτομα του Interreg ανήκουν στις ηλικίες μεταξύ 60-70 ετών, σε αντίθεση με οι συμμετέχοντες του Thales που τα περισσότερα είναι μεταξύ 70-85 ετών. Αναφορικά με τα έτη εκπαίδευσης των συμμετεχόντων, κυμαίνονταν από 0 έως 23, με μέση τιμή τα 8 ( $\pm$  4.7) έτη. Όπως φαίνεται στην **Εικόνα 4** η πλειονότητα έχει 6 έτη εκπαίδευσης (Δημοτικό), οι περισσότερες γυναίκες έχουν 6 έτη εκπαίδευσης, ενώ αρκετοί είναι οι άντρες που φαίνεται

να έχουν και από 12 έως 16 έτη, επίσης οι συμμετέχοντες του Thales είναι αυτά με τα λιγότερα έτη εκπαίδευσης, με αρκετούς να έχουν μηδενική εκπαίδευση, ενώ οι Municipality και ιδίως οι Interreg φαίνεται να έχουν τα περισσότερα έτη εκπαίδευσης.

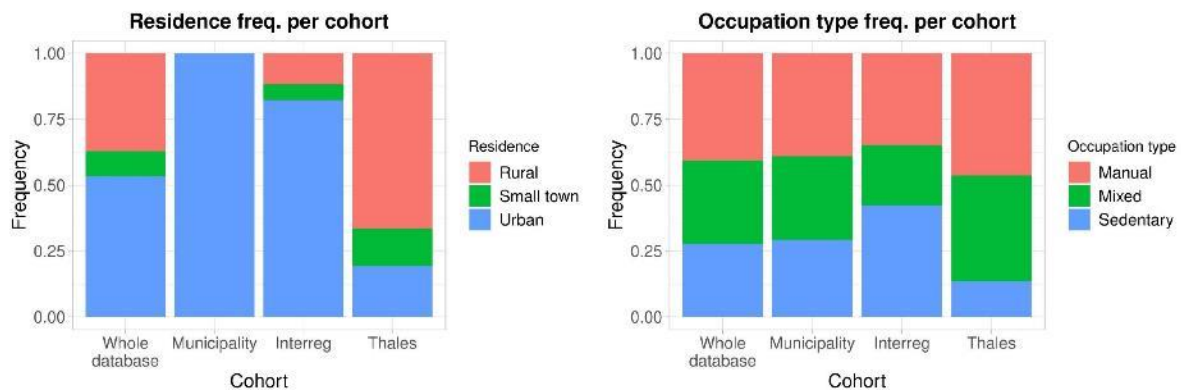


**Εικόνα 3:** Κατανομή της μεταβλητής Ηλικίας (Age), αριστερά σε όλη τη βάση δεδομένων, δεξιά ανά Cohort και κάτω ανά Φύλο.



**Εικόνα 4:** Κατανομή της μεταβλητής Εκπαίδευση (Education), αριστερά σε όλη τη βάση δεδομένων, δεξιά ανά Cohort και κάτω ανά Φύλο.

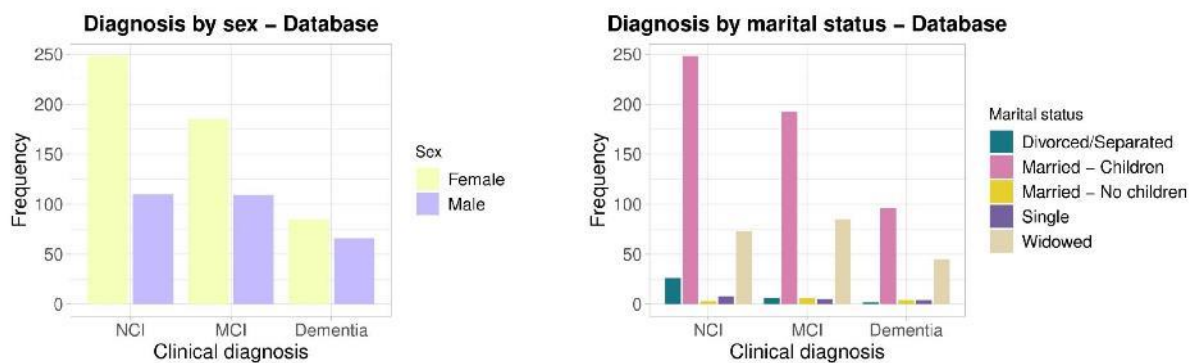
Όσον αφορά στον τύπο εργασίας των συμμετεχόντων της βάσης δεδομένων, το 44% είχε χειρονακτική (n = 356), το 26% καθιστική (n = 207) και το 30% μεικτού τύπου (n = 247), όπως παρουσιάζεται και στην **Εικόνα 5**. Μάλιστα φαίνεται ότι οι συμμετέχοντες του Thales είναι αυτά με τις λιγότερες καθιστικές εργασίες, ενώ αντίθετα οι συμμετέχοντες του Interreg με τις περισσότερες καθιστικές εργασίες. Σχετικά με τον τύπο περιοχής όπου διέμεναν οι συμμετέχοντες της βάσης δεδομένων, ήταν κατά το 50% αστικές περιοχές (n = 408), κατά το 40% επαρχιακές περιοχές (n = 327) και κατά το 9% μικρές πόλεις (n = 76). Συγκεκριμένα στην **Εικόνα 5** φαίνεται πως όλα οι συμμετέχοντες του Municipality κατοικούσαν σε αστικές περιοχές, όπως και τα περισσότερα υποκείμενα του Interreg, ενώ στο Thales η πλειονότητα κατοικούσε σε επαρχιακές κοινωνίες. Τέλος, στην πλειονότητά τους κατά 67% (n = 543) οι συμμετέχοντες ήταν παντρεμένοι/ες με τουλάχιστον 1 παιδί, το 25% ήταν σε χηρεία (n = 204), το 4% ήταν σε διάσταση/διαζύγιο (n = 35), το 2.1% ήταν ελεύθεροι/ες (n = 17) και οι λιγότεροι συμμετέχοντες στη βάση δεδομένων κατά το 1.6%, ήταν παντρεμένοι/ες χωρίς παιδιά (n = 13).



**Εικόνα 5:** Συχνότητες γεωγραφικών περιοχών διαμονής (αριστερά) και τύπου εργασίας (δεξιά), ανά Cohort.

Από τους 812 συμμετέχοντες της βάσης δεδομένων, οι 358 (**44%**) είχαν κλινική διάγνωση NCI (non cognitively impaired), οι 294 (**36%**) είχαν κλινική διάγνωση MCI, οι 151 (**19%**) είχαν κλινική διάγνωση άνοια (Dementia) και υπήρχαν και 9 συμμετέχοντες (1%) χωρίς κλινική διάγνωση. Στην **Εικόνα 6** παρουσιάζονται οι συχνότητες της κάθε κλινικής διάγνωσης ανά φύλο συμμετεχόντων. Μάλιστα φαίνεται τόσο στην κλινική διάγνωση MCI όσο και στην

κλινική διάγνωση NCI, οι γυναίκες να εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα, και μόνο στην Dementia τα δύο φύλα είναι πιο ισάριθμα. Επίσης, στην **Εικόνα 6** παρουσιάζονται οι συχνότητες των οικογενειακών καταστάσεων ανά κλινική διάγνωση και φαίνεται ότι για κάθε κλινική διάγνωση τη μεγαλύτερη συχνότητα έχουν οι συμμετέχοντες που είναι παντρεμένοι/ες με παιδιά, μετά είναι οι συμμετέχοντες που είναι χηρεία και ενώ και στους MCI και στους NCI οι λιγότεροι συμμετέχοντες είναι οι παντρεμένοι/ες χωρίς παιδιά, στους Dementia είναι οι διαζευγμένοι/ες.



**Εικόνα 6:** Συχνότητες φύλου και οικογενειακής κατάστασης ανά κλινική διάγνωση.

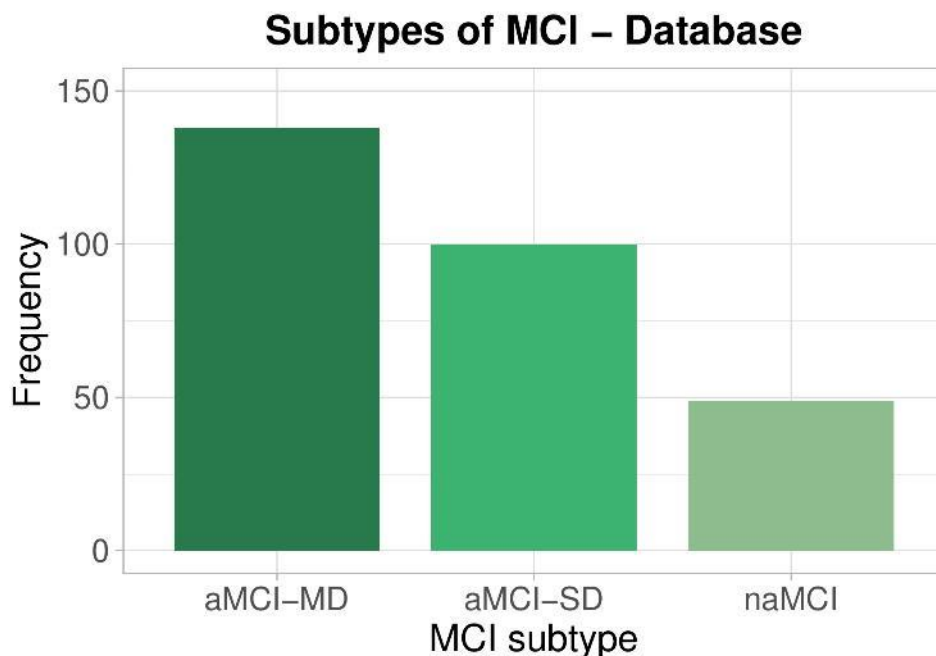
Όσον αφορά στα ιατρικά χαρακτηριστικά, από τους 812 συμμετέχοντες, οι 592 (73%) είχαν λιγότερες από 5 ασθένειες & οι 200 (25%) είχαν από 5 ασθένειες και πάνω. Συγκεκριμένα, οι περισσότεροι, το 20.6% (n = 167) είχαν 3 ασθένειες και το 17.7% (n = 144) είχαν 4 ασθένειες. Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται αναλυτικά οι συχνότητες των ασθενειών & των κλινικών καταστάσεων και φαίνεται ότι την υψηλότερη συχνότητα έχουν η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Τα μεγαλύτερα ποσοστά, το 31.9% (n = 251), το 28.4% (n = 224) και 21.2% (n = 167), δεν είχαν υποβληθεί σε καμία χειρουργική επέμβαση, είχαν υποβληθεί σε 1 επέμβαση και σε 2 επεμβάσεις αντιστοίχως, ενώ από 5 χειρουργικές επεμβάσεις και πάνω τα ποσοστά των συχνότητων ήταν πολύ χαμηλά.

**Πίνακας 6:** Λίστα των συχνότητων των κλινικών μεταβλητών της βάσης δεδομένων

Κλινικές μεταβλητές	Συχνότητα ΝΑΙ
Thyroid disease	252
Hypertension	493
Diabetes mellitus	193

Myocardial infarction	31
Congestive heart failure	10
Other heart disease	241
Dyslipidemia	425
Liver disease	4
Kidney deficiency	14
Peptic ulcer	34
Arthritis	149
CVA	62
TBI	166
Depression	222
Anxiety disorder	232

Τέλος, από τους 294 συμμετέχοντες με κλινική διάγνωση MCI οι περισσότεροι (n = 138) είχαν αμνησιακή ΗΓΔ με εξασθένηση σε πολλούς γνωστικούς τομείς (Amnestic MCI Multiple Domain: aMCI-MD), ενώ πολλοί (n = 100) ήταν και αυτοί που είχαν αμνησιακή ΗΓΔ με εξασθένηση μόνο σε ένα γνωστικό τομέα (Amnestic MCI Single Domain: aMCI-SD) και οι λιγότεροι (n = 49) είχαν μη αμνησιακή ΗΓΔ (Non-Amnestic MCI: naMCI) **Εικόνα 7**.

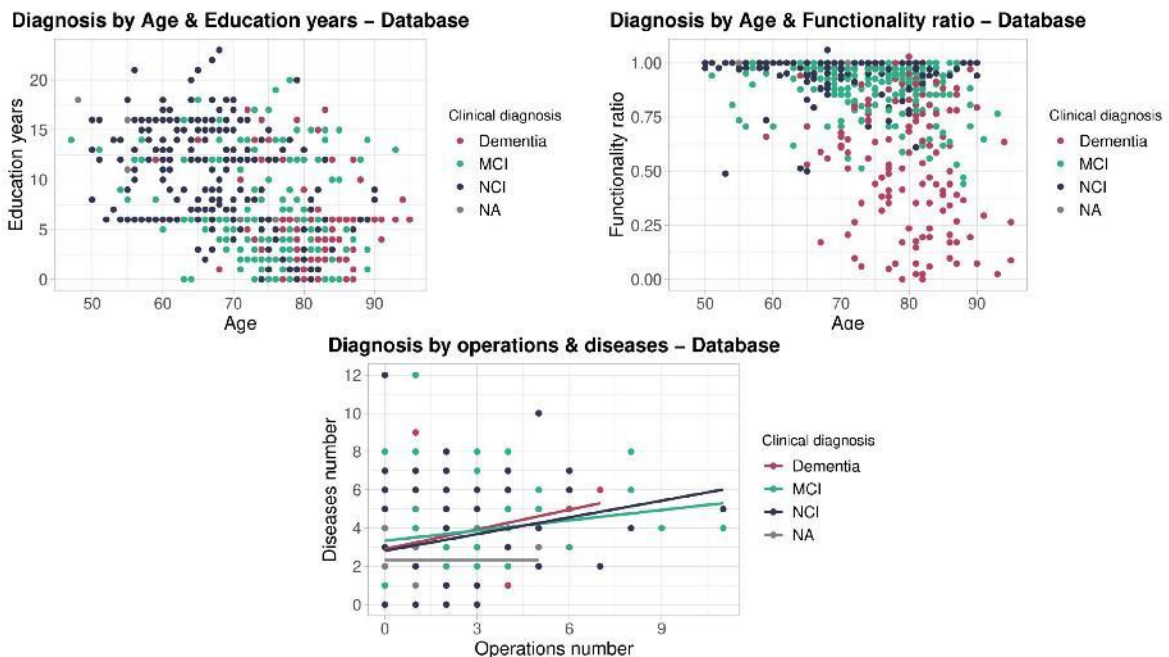


**Εικόνα 7:** Συχνότητες των διαφορετικών υποτύπων MCI.



### 3.2 Στατιστικές αναλύσεις

Ελέγχθηκαν οι σχέσεις των αριθμητικών μεταβλητών *Εκπαίδευση και Ηλικία, Βαθμός καθημερινής λειτουργικότητας και Ηλικία & Αριθμός ασθενειών και Αριθμός χειρουργικών επεμβάσεων*, σε συνάρτηση με την κλινική διάγνωση σε περίπτωση που οπτικοποιούνταν κάποιες διακριτές ομάδες συμμετεχόντων με τα παραπάνω χαρακτηριστικά (clusters) **Εικόνα 8**. Φάνηκε ότι οι συμμετέχοντες με μικρότερες ηλικίες και μεγαλύτερη εκπαίδευση ανήκαν κυρίως στην ομάδα NCI, αντιθέτως τα Dementia υποκείμενα ήταν κυρίως με μεγαλύτερες ηλικίες και χαμηλότερη εκπαίδευση, ωστόσο οι συμμετέχοντες MCI, αν και οι περισσότερα είχαν μεγαλύτερες ηλικίες, δε φάνηκε να παρουσιάζουν κάποιο μοτίβο σχετικά με την ηλικία και την εκπαίδευση. Επίσης, όπως ήταν αναμενόμενο, οι συμμετέχοντες με τον υψηλότερο βαθμό λειτουργικότητας ήταν οι NCI αλλά ανεξάρτητα ηλικίας, οι Dementia συμμετέχοντες ήταν αυτοί με το χαμηλότερο βαθμό λειτουργικότητας και κυρίως από 70 ετών και πάνω και οι MCI συμμετέχοντες κυμαίνονταν κυρίως από 70 έως 80 ετών, με σχετικά υψηλούς βαθμούς λειτουργικότητας. Τέλος, φάνηκε ότι οι MCI και NCI συμμετέχοντες δεν παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ τους αναφορικά με τον αριθμό ασθενειών και τον αριθμό επεμβάσεων, σε αντίθεση με τα Dementia συμμετέχοντες που φάνηκε να έχουν λιγότερες χειρουργικές επεμβάσεις στο σύνολό τους.



**Εικόνα 8:** Σχέσεις μεταξύ ηλικίας και εκπαίδευσης, ηλικίας και βαθμού λειτουργικότητας & αριθμού επεμβάσεων και αριθμού ασθενειών, σε συνάρτηση με τις κλινικές διαγνώσεις.

Σε δεύτερο στάδιο, πραγματοποιήθηκαν Chi-squared tests για όλες τις κατηγορικές μεταβλητές και Mann–Whitney U test -two-sided- για όλες τις αριθμητικές μεταβλητές, που πληρούσαν τα κριτήρια που περιγράφονται στις μεθόδους, ώστε να ελεγχθεί αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά κάποιων από αυτές τις μεταβλητές, μεταξύ των MCI και NCI συμμετεχόντων. Οι μεταβλητές που ελέγχθηκαν παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5** και ήταν συνολικά 114.

Από τις 58 κατηγορικές μεταβλητές, φάνηκε να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των κλινικών διαγνώσεων MCI & NCI οι 22. Μέσα σε αυτές ήταν οι ασθένειες, Υπέρταση, Αρθρίτιδα και Θυρεοειδοπάθεια, ενώ άλλες κλινικές μεταβλητές ήταν η πολυφαρμακία, η κατάθλιψη και η λήψη αναστολέα AChE. Από τις υπόλοιπες, οι κατηγορικές μεταβλητές που φάνηκε να διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των MCI & NCI ήταν ο τύπος περιοχής κατοικίας, ο τύπος εργασίας, η οικογενειακή κατάσταση, το ιστορικό καπνίσματος, η χηρεία και τα CBI7, CBI11, CBI2, CBI17, CBI1, CBI37, CBI3, CBI23, CBI30 (**Πίνακας 7**). Από τις 56 αριθμητικές μεταβλητές, φάνηκε να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των κλινικών διαγνώσεων MCI & NCI οι 52. Αυτές ήταν, αρκετοί νευροψυχολογικοί δείκτες και η βαθμολογία σε MMSE, STAI\_B, κλίμακα Λειτουργικότητας και κλίμακα Μνήμης Αυτοβιογραφικών Γεγονότων, η Ηλικία, η Εκπαίδευση και ο αριθμός των σωματικών νόσων (**Πίνακας 7**). Στις **Εικόνες 9-12** παρουσιάζονται σε bar plots κάποιες από τις κλινικές μεταβλητές μεταξύ των MCI & NCI συμμετεχόντων, ως αποτέλεσμα των στατιστικών τεστ. Συγκεκριμένα στην **Εικόνα 9**, όπου παρουσιάζονται οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές, φαίνεται ότι η Υπέρταση και η Αρθρίτιδα έχει αυξημένη συχνότητα στους MCI σε σχέση με τους NCI, ενώ η Θυρεοειδοπάθεια έχει αυξημένη συχνότητα στους NCI συγκριτικά με τους MCI, παρομοίως και στην **Εικόνα 10**, φαίνεται ότι οι MCI είναι κυρίως αυτοί που λαμβάνουν αναστολέα AChE, όπως και γενικά εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα λήψης πάνω από 4 φάρμακα σε σχέση με τους NCI. Τέλος, φαίνεται πως οι MCI παρουσιάζουν και αυξημένη συχνότητα κατάθλιψης, συγκριτικά με τους NCI.

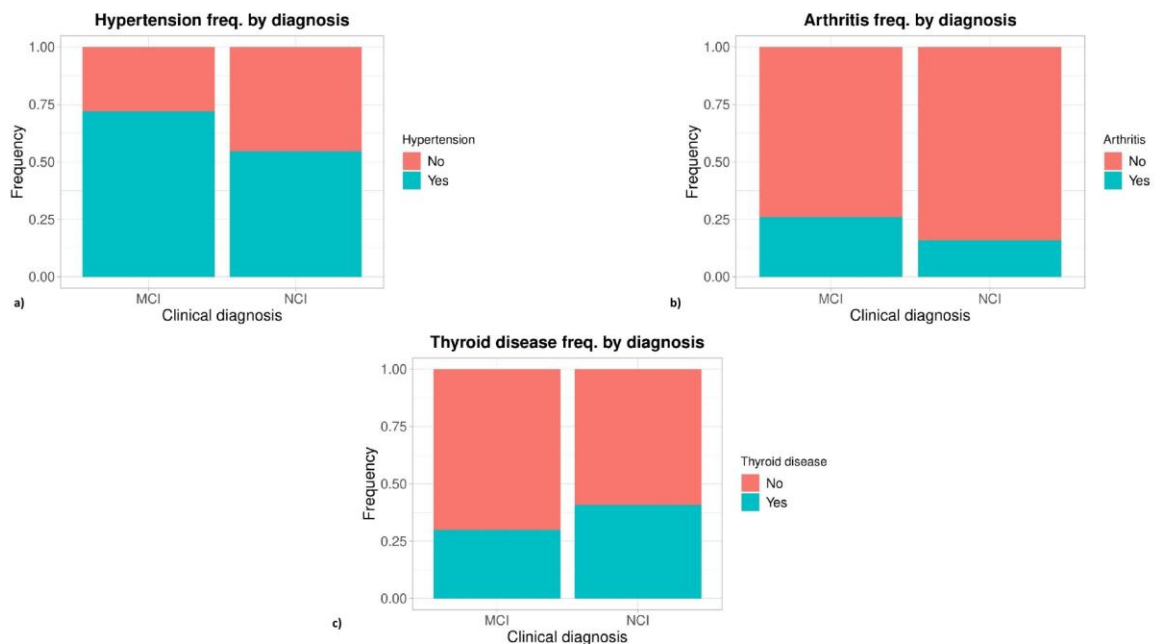
**Πίνακας 7:** Στατιστικά σημαντικές κατηγορικές και αριθμητικές μεταβλητές μεταξύ MCI & NCI συμμετεχόντων.

Variable name	P-value	FDR
Residence	<.001	<.001
CBI7	<.001	<.001

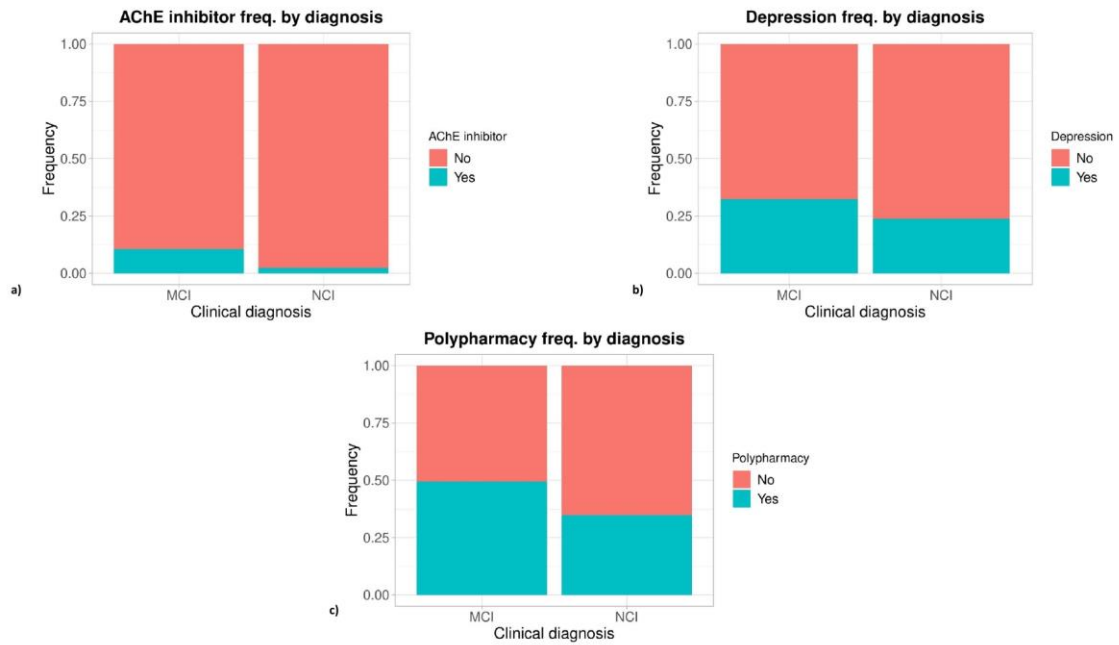
Hypertension	<.001	<.001
CBI11	<.001	<.001
CBI2	<.001	<.001
AChE inhibitor	<.001	<.001
Occupation type	<.001	<.001
Polypharmacy	<.001	0.001
Mayo2	<.001	0.001
Mayo3	<.001	0.002
CBI17	<.001	0.002
CBI1	<.001	0.002
Arthritis	0.001	0.006
CBI37	0.002	0.008
Marital status	0.002	0.008
CBI3	0.003	0.01
Thyroid disease	0.004	0.01
CBI23	0.007	0.02
CBI30	0.01	0.03
widowed	0.01	0.03
Smoking history	0.01	0.03
Depression	0.01	0.03

<b>Variable name</b>	<b>P-value</b>	<b>FDR</b>
Stories_delayed	<.001	<.001
sStoryB_delayed	<.001	<.001
AVLT7	<.001	<.001
StoryB2_immediate	<.001	<.001
AVLT6	<.001	<.001
StoryA_delayed	<.001	<.001
AVLT5	<.001	<.001
AVLT1_5	<.001	<.001
AVLT4	<.001	<.001
Stories_immediate	<.001	<.001
StoryA_immediate	<.001	<.001
AVLT3	<.001	<.001
AVLT_Retention	<.001	<.001
COWAT_Total	<.001	<.001
BNT_20	<.001	<.001
Stories_Recognition	<.001	<.001
TrailsA	<.001	<.001
AVLT2	<.001	<.001
Stories_retention	<.001	<.001
StoryB_Recognition	<.001	<.001
StoryB1_immediate	<.001	<.001
Taylor2	<.001	<.001
PPVT_32	<.001	<.001
Stories_slope	<.001	<.001
StoryA_retention	<.001	<.001

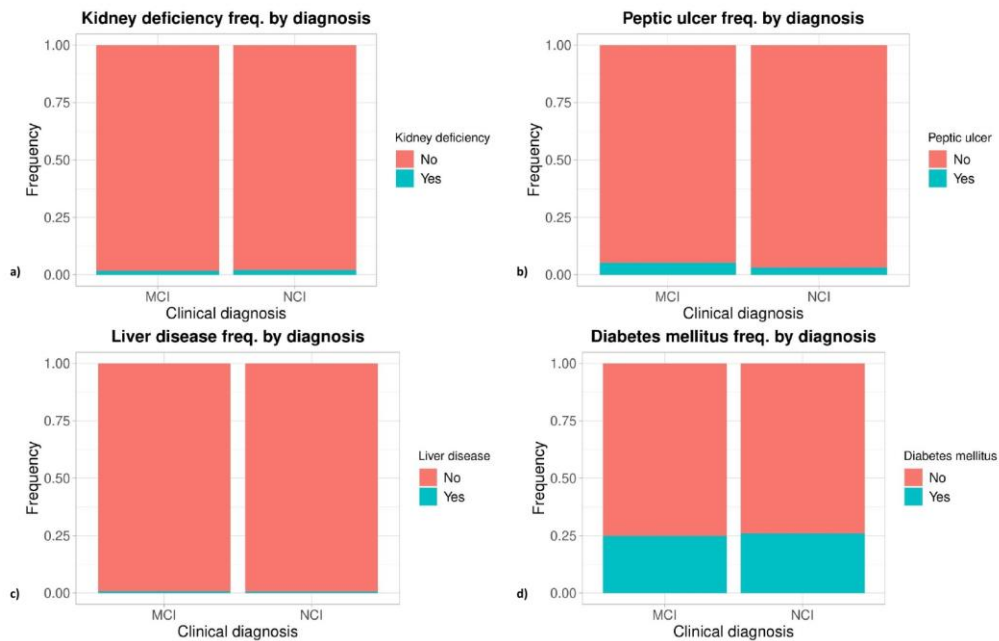
Functionality_scale_ratio	<.001	<.001
AVLT_Slope	<.001	<.001
StoryA_Recognition	<.001	<.001
AVLT1	<.001	<.001
Age	<.001	<.001
GAMA_25	<.001	<.001
AVLTB	<.001	<.001
DRS_Memory	<.001	<.001
Autobiogr_memory	<.001	<.001
Taylor1	<.001	<.001
DigitsReverse	<.001	<.001
Education years	<.001	<.001
StoryB_retention	<.001	<.001
AVLT_Rec_FA	<.001	<.001
EducationSDMT	<.001	<.001
AVLT_Rec_Hits	<.001	<.001
DigitsForward	<.001	<.001
Education3	<.001	<.001
GAMA_Matching	<.001	<.001
DRS_M	<.001	<.001
AVLT_pA	<.001	<.001
SDMT_correct	<.001	<.001
DRS_K	0.004	0.005
Diseases number	0.01	0.01
DRS_L	0.01	0.01
STAI_B score	0.03	0.04
MMSE	<.001	<.001



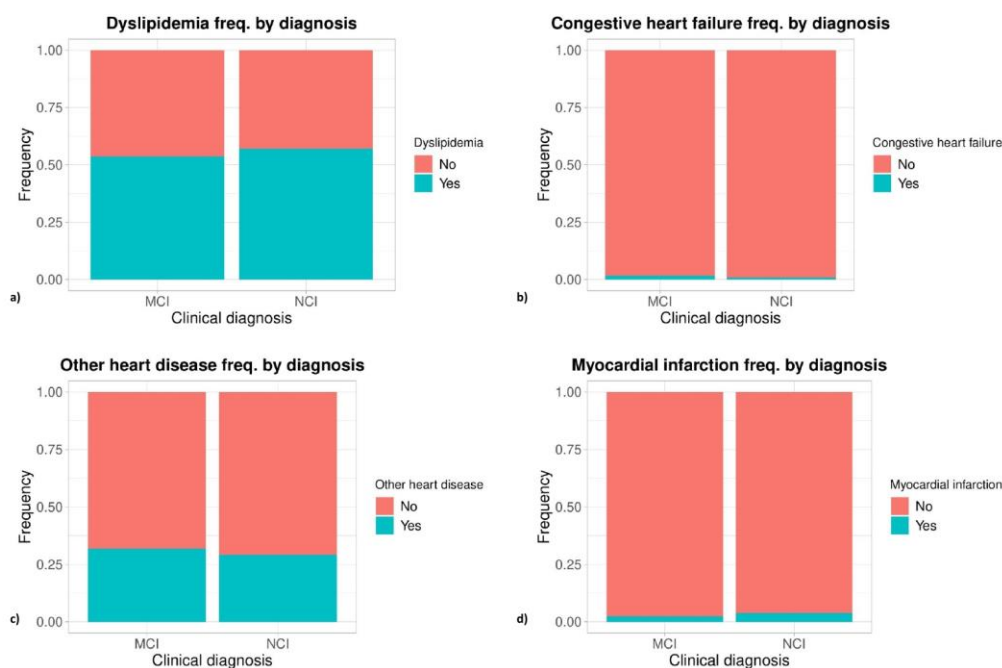
**Εικόνα 9:** Κλινικές κατηγορικές μεταβλητές (σωματικές νόσοι) στις οποίες διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI: a) η Υπέρταση, b) η Αρθρίτιδα, c) Θυρεοειδοπάθεια



**Εικόνα 10:** Κλινικές κατηγορικές μεταβλητές στις οποίες διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI: α) Λήψη Αναστολέα της Ακετυλοχολινεστεράσης, β) Διάγνωση κατάθλιψης, γ) Πολυφαρμακία



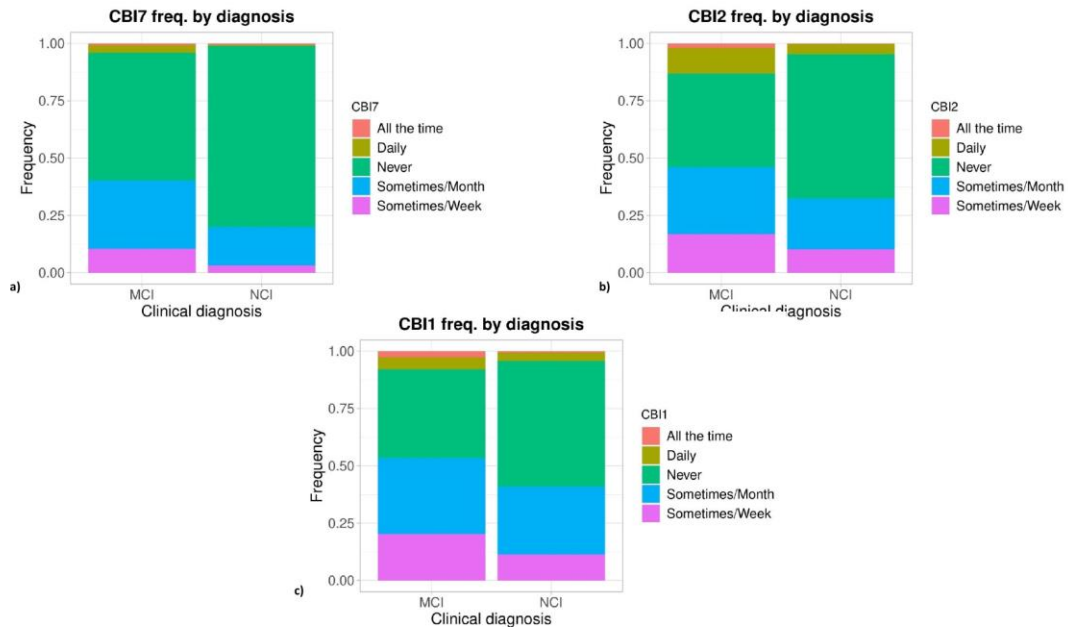
**Εικόνα 11:** Κλινικές κατηγορικές μεταβλητές (σωματικές νόσοι) στις οποίες δεν διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI: α) Νεφρική νόσος, β) Πεπτικό έλκος, γ) Παθήσεις του ήπατος, δ) Διαβήτης τύπου II



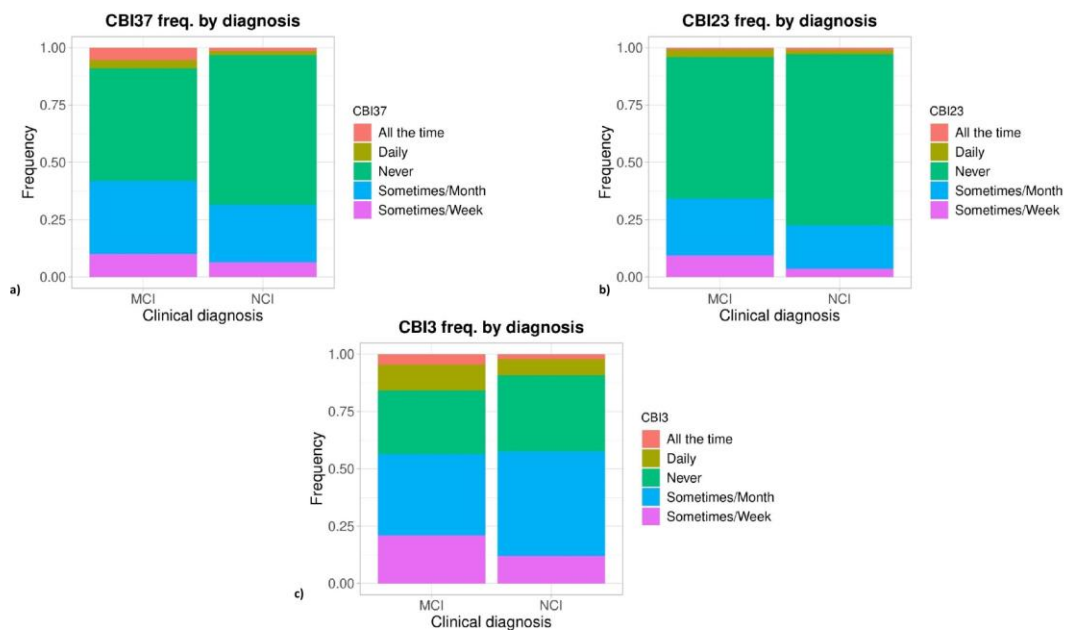
**Εικόνα 12:** Κλινικές κατηγορικές μεταβλητές (σωματικές νόσοι) στις οποίες δεν διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI: a) Δυσλιπιδαιμία, b) Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, c) Καρδιαγγειακές παθήσεις, d) Εμφραγμα μυοκαρδίου

Στις **Εικόνες 13-16** παρουσιάζονται σε bar plots, κάποιες ενδεικτικές, από τις στατιστικά σημαντικές κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ των MCI & NCI συμμετεχόντων, ως αποτέλεσμα των στατιστικών τεστ. Συγκεκριμένα, φαίνεται πως οι NCI είναι κυρίως κάτοικοι αστικών περιοχών, ενώ στους MCI είναι αυξημένη η συχνότητα εμφάνισης σε επαρχιακές περιοχές αλλά υπάρχει και μεγάλο ποσοστό σε αστικές περιοχές. Επίσης στους MCI φαίνεται μειωμένη η συχνότητα καθιστικής εργασίας συγκριτικά με τους NCI. Επιπλέον, οι MCI σε σχέση με τους NCI εμφανίζουν μικρότερη συχνότητα θετικού ιστορικού καπνίσματος. Παράλληλα εμφανίζεται μεγαλύτερη συχνότητα χηρείας στους συμμετέχοντες με MCI συγκριτικά με τα NCI. Τέλος, από τις μεταβλητές CBI φάνηκε να έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των MCI και NCI συμμετεχόντων κυρίως αυτές που αφορούν στη μνήμη και τον προσανατολισμό (CBI1-2-3-7), στην παρορμητικότητα (CBI23), σε στερεότυπες συμπεριφορές (CBI37), σε καθημερινές δεξιότητες (CBI11), σε αυτοεξυπηρέτηση (CBI17) και σε ιδέες και σκέψεις (CBI30). Αντιθέτως, δε φάνηκε να συσχετίζονται με την κλινική διάγνωση το φύλο και αν μένει κάποιος/α μόνος/η του, αλλά ούτε και παρατηρήσεις που αφορούν στη διάθεση, τα κίνητρα, τον ύπνο και τις διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων. Στις **Εικόνες 17-19** παρουσιάζονται σε bar plots, κάποιες ενδεικτικές, από τις στατιστικά μη-

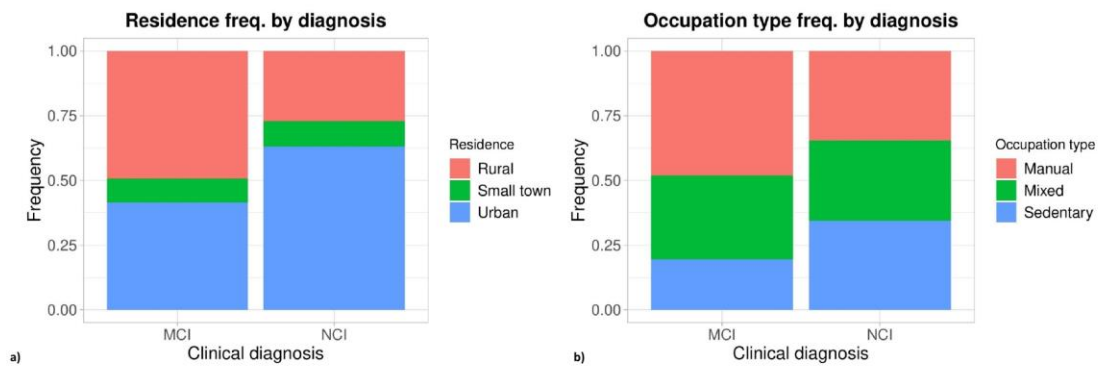
σημαντικές κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ των MCI & NCI συμμετεχόντων, ως αποτέλεσμα των στατιστικών τεστ.



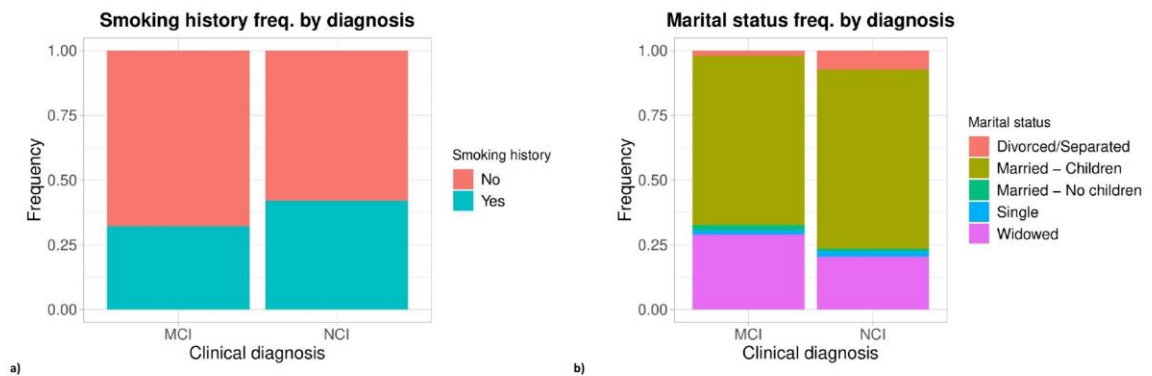
**Εικόνα 13:** Συμπεριφορικές μεταβλητές (κλίμακα Cambridge Behavioral Inventory συμπληρωμένη από το φροντιστή) στις οποίες διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI



**Εικόνα 14:** Συμπεριφορικές μεταβλητές (κλίμακα Cambridge Behavioral Inventory συμπληρωμένη από το φροντιστή) στις οποίες διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI

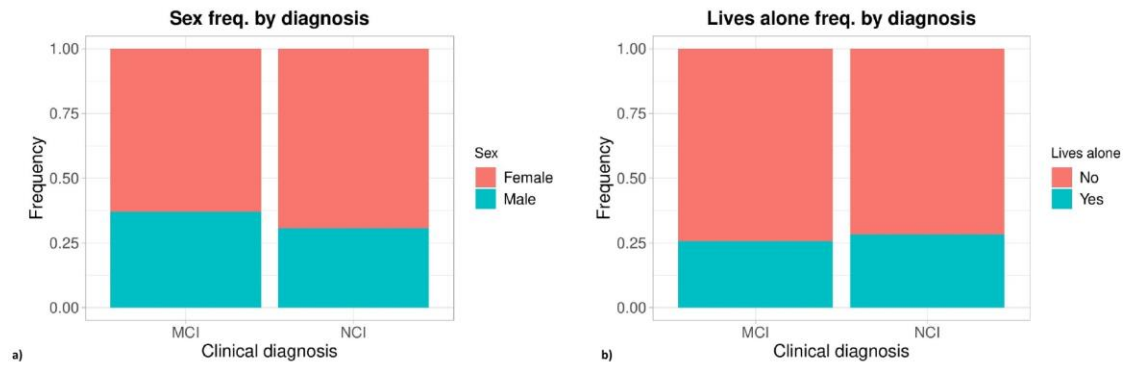


**Εικόνα 15:** Δημογραφικές μεταβλητές στις οποίες διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI: α) περιοχή διαμονής και β) τύπος εργασίας

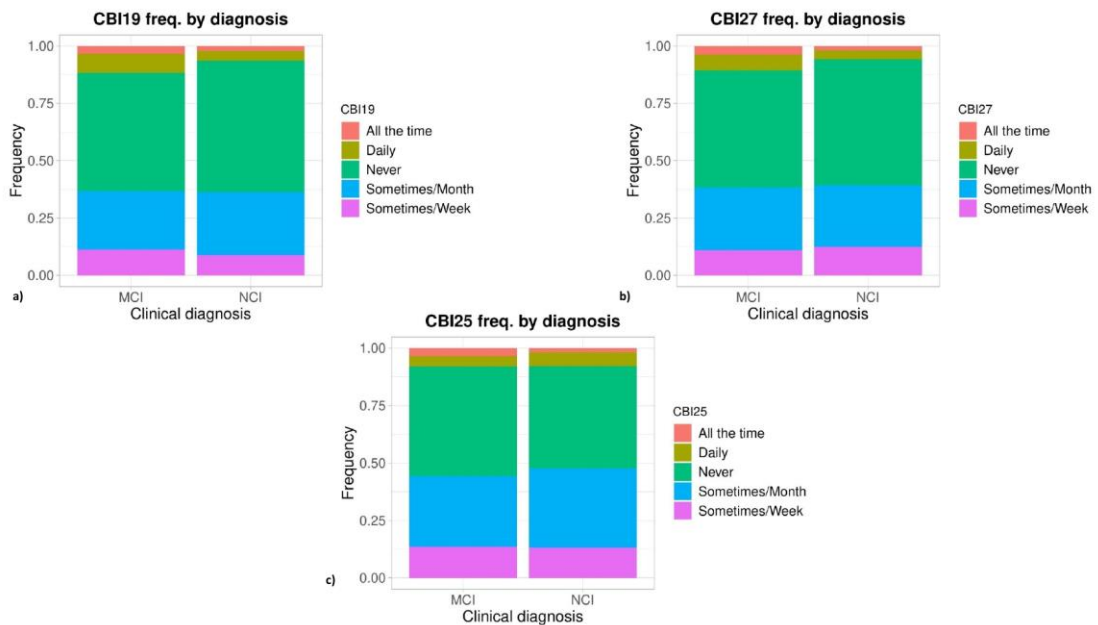


**Εικόνα 16:** Ιστορικό καπνίσματος (α) και Οικογενειακή κατάσταση (β) στις οποίες διαφέρουν οι ομάδες MCI και NCI

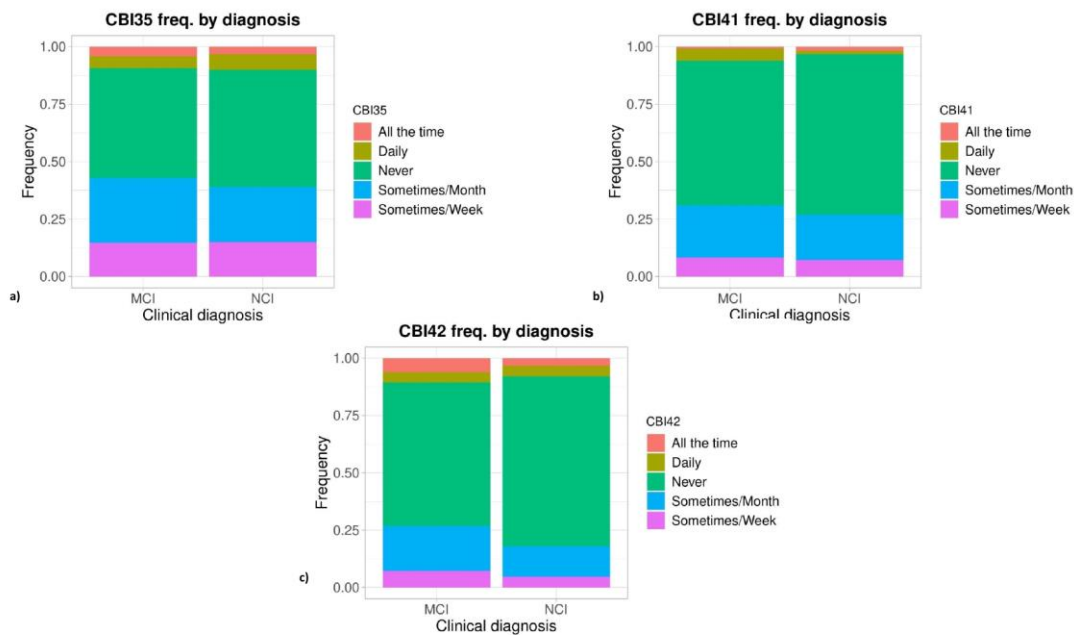




**Εικόνα 17:** Δημογραφικές μεταβλητές στις οποίες δεν διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI: α) Φύλο, β) μένει Μόνος/η



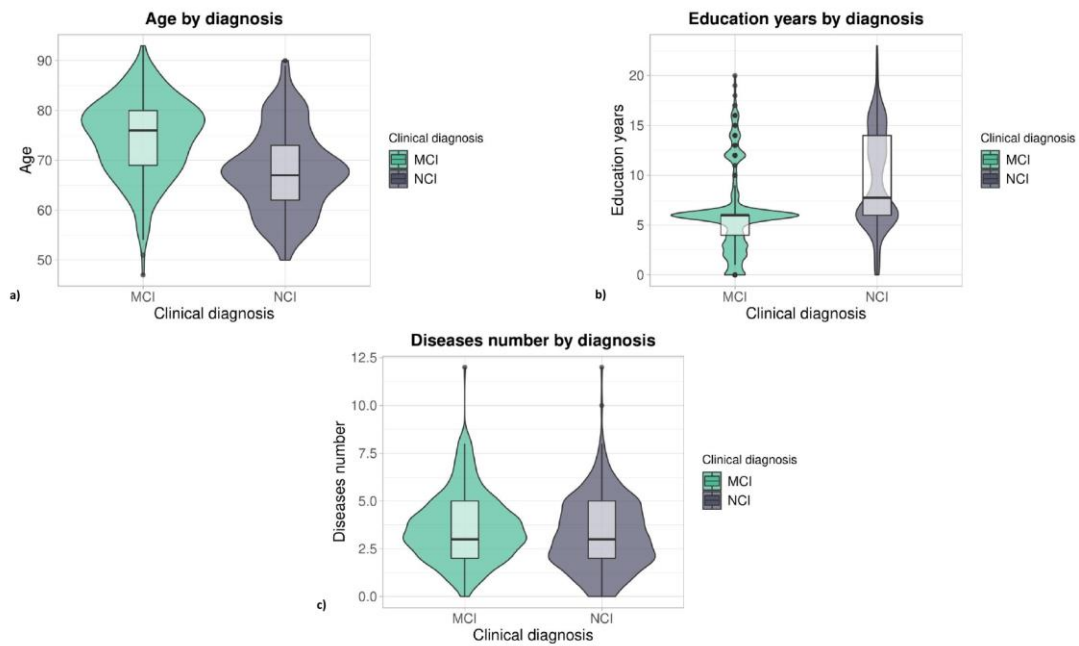
**Εικόνα 18:** Δημογραφικές μεταβλητές στις οποίες διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI: Στο α) η CBI19, στο β) η CBI27 και στο γ) η CBI25



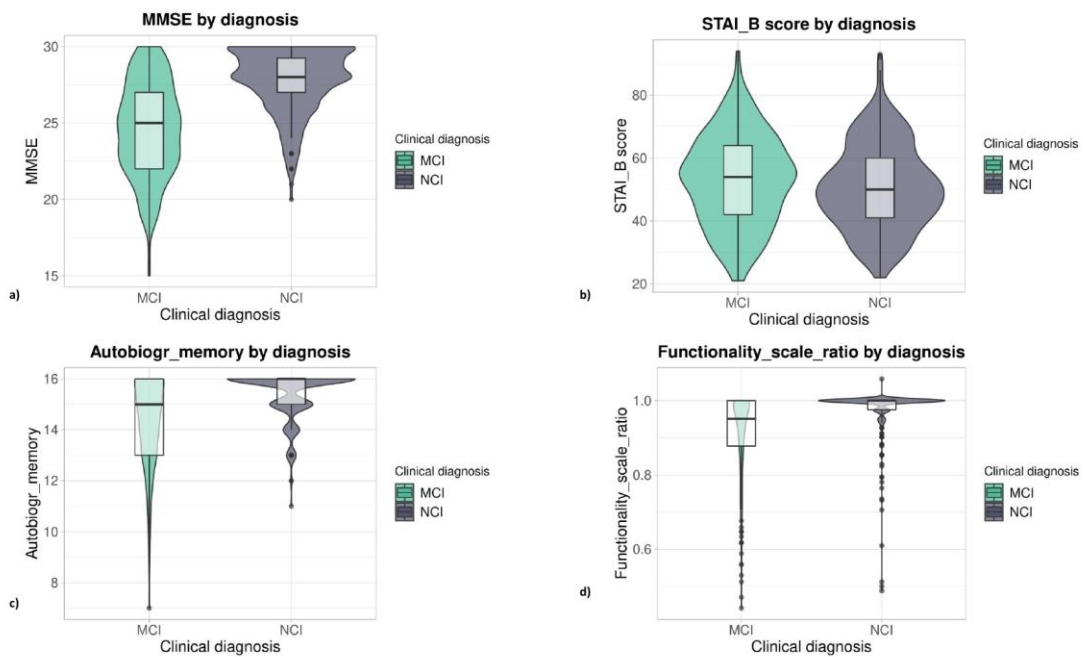
**Εικόνα 19:** Συμπεριφορικές μεταβλητές (κλίμακα Cambridge Behavioral Inventory συμπληρωμένη από το φροντιστή) στις οποίες δεν διαφέρουν σημαντικά οι ομάδες MCI και NCI

Αναφορικά με τις αριθμητικές μεταβλητές, παρουσιάζονται σε violin και box plots οι δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές καθώς και οι βαθμολογίες από κλίμακες, που διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων MCI & NCI (**Εικόνες 20-21**). Συγκεκριμένα, φαίνεται πως οι περισσότεροι NCI έχουν υψηλότερες βαθμολογίες στο MMSE από τους MCI, όπως ήταν και το αναμενόμενο καθώς αποτελεί μία δοκιμασία για τη διάγνωση της νόσου του Alzheimer και των άλλων μορφών άνοιας. Επιπλέον, φαίνεται πως σχεδόν όλοι οι NCI έχουν βαθμολογία κοντά στο 1 στην κλίμακα λειτουργικότητας, σε αντίθεση με τους MCI που παρόλο που εμφανίζουν υψηλές βαθμολογίες και αυτοί, έχουν αρκετά μεγαλύτερη διακύμανση, όπως συμβαίνει και στην κλίμακα μνήμης αυτοβιογραφικών δεδομένων με τους MCI. Τέλος, φάνηκε πως οι MCI εμφανίζουν υψηλότερες τιμές στην κλίμακα STAI\_B, συγκριτικά από τους NCI. Επίσης, φαίνεται οι MCI είναι μεγαλύτερης ηλικίας από τους NCI, ενώ φαίνεται ξεκάθαρα πως οι MCI είναι συμμετέχοντες με λιγότερα χρόνια εκπαίδευσης. Τέλος, φαίνεται πως οι MCI είναι πιο πιθανό να έχουν περισσότερες ασθένειες από τους NCI. Επιπρόσθετα, στις **Εικόνες 22-23** παρουσιάζονται, ενδεικτικά, κάποιοι από τους νευροψυχολογικούς δείκτες διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων MCI & NCI. Αντιθέτως, στην **Εικόνα 24**

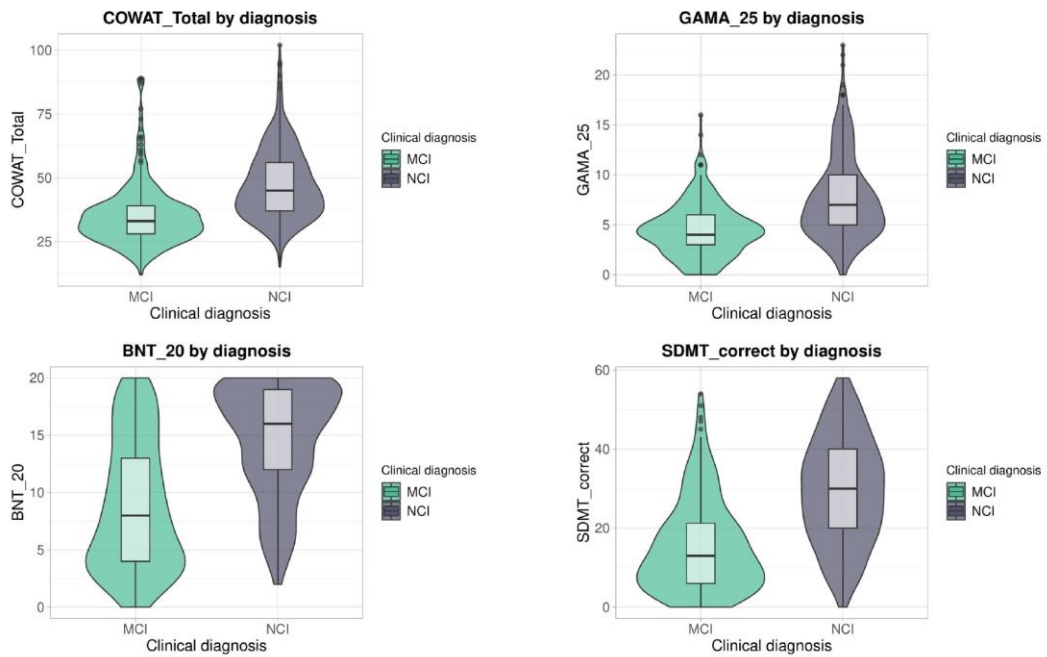
παρουσιάζονται οι κατανομές του αριθμού των επεμβάσεων και της βαθμολογίας στην κλίμακα CESD που δε φάνηκε να διαφέρουν μεταξύ των δύο κλινικών ομάδων.



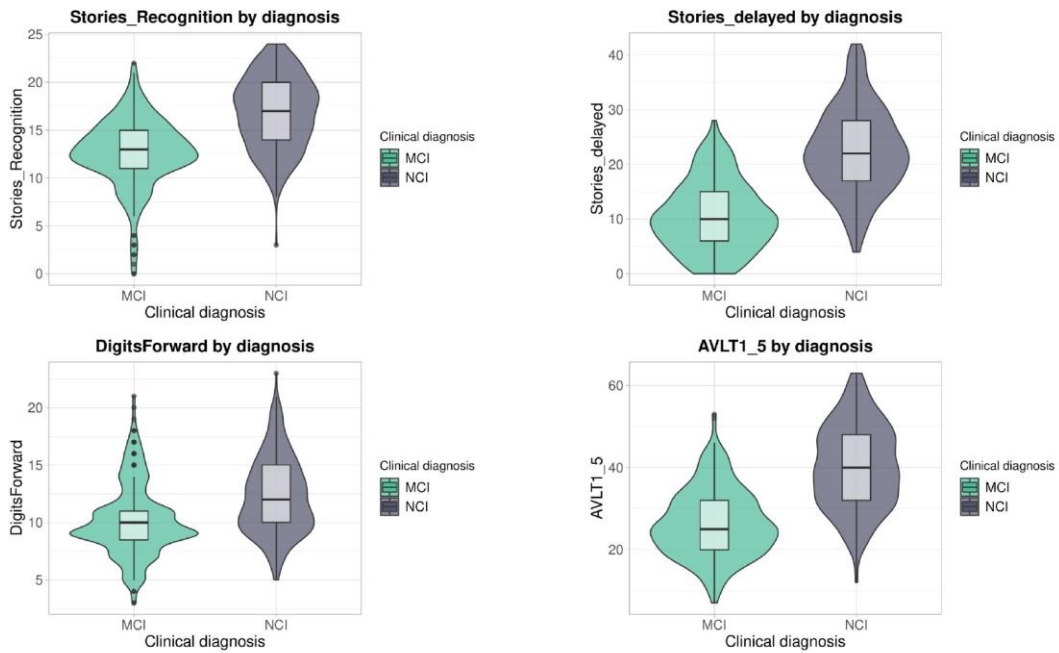
**Εικόνα 20:** Κατανομές των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών ως προς τις διαγνωστικές ομάδες MCI-NCI: a) Ηλικία, b) έτη εκπαίδευσης, c) Αριθμός σωματικών νόσων



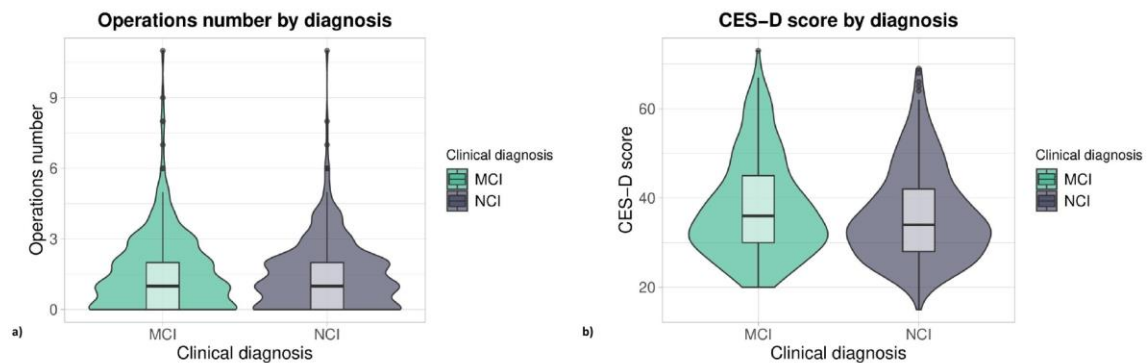
**Εικόνα 21:** Κατανομές των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών ως προς τις διαγνωστικές ομάδες MCI-NCI: a) βαθμολογία στη κλίμακα Mini Mental State Examination (MMSE), b) βαθμολογία στην κλίμακα άγχους state-trait anxiety inventory, c) βαθμολογία στην Κλίμακα Μνήμης Αυτοβιογραφικών Γεγονότων, d) βαθμολογία στην Κλίμακα Λειτουργικότητα (σύμφωνα με το φροντιστή)



**Εικόνα 22:** Κατανομές των στατιστικά σημαντικών νευροψυχολογικών μεταβλητών ως προς τις διαγνωστικές ομάδες MCI-NCI



**Εικόνα 23:** Κατανομές των στατιστικά σημαντικών νευροψυχολογικών μεταβλητών ως προς τις διαγνωστικές ομάδες MCI-NCI



**Εικόνα 24:** Κατανομές των μη-στατιστικά σημαντικών μεταβλητών ως προς τις διαγνωστικές ομάδες MCI-NCI: α) αριθμός επεμβάσεων, β) βαθμολογία στην κλίμακα κατάθλιψης Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)

Σε τρίτο στάδιο, ελέγχθηκε η προβλεπτική αξία κάθε μεταβλητής ξεχωριστά, αναφορικά με την κλινική διάγνωση, βάσει της μετρικής Goodman-Kruskal tau. Ελέγχθηκαν οι μεταβλητές που εξετάστηκαν μεταξύ των δύο κλινικών ομάδων MCI-NCI, τόσο αυτών που φάνηκε να συσχετίζονται σημαντικά με την κλινική διάγνωση, όσο και αυτών για τις οποίες δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε προηγούμενο στάδιο. Το αποτέλεσμα αυτής της συνάρτησης ήταν η δημιουργία εικόνων στις οποίες απεικονίζονται οι κλινικές, κατηγορικές και αριθμητικές μεταβλητές αντίστοιχα, σε συνάρτηση με την προβλεπτική αξία καθεμίας.

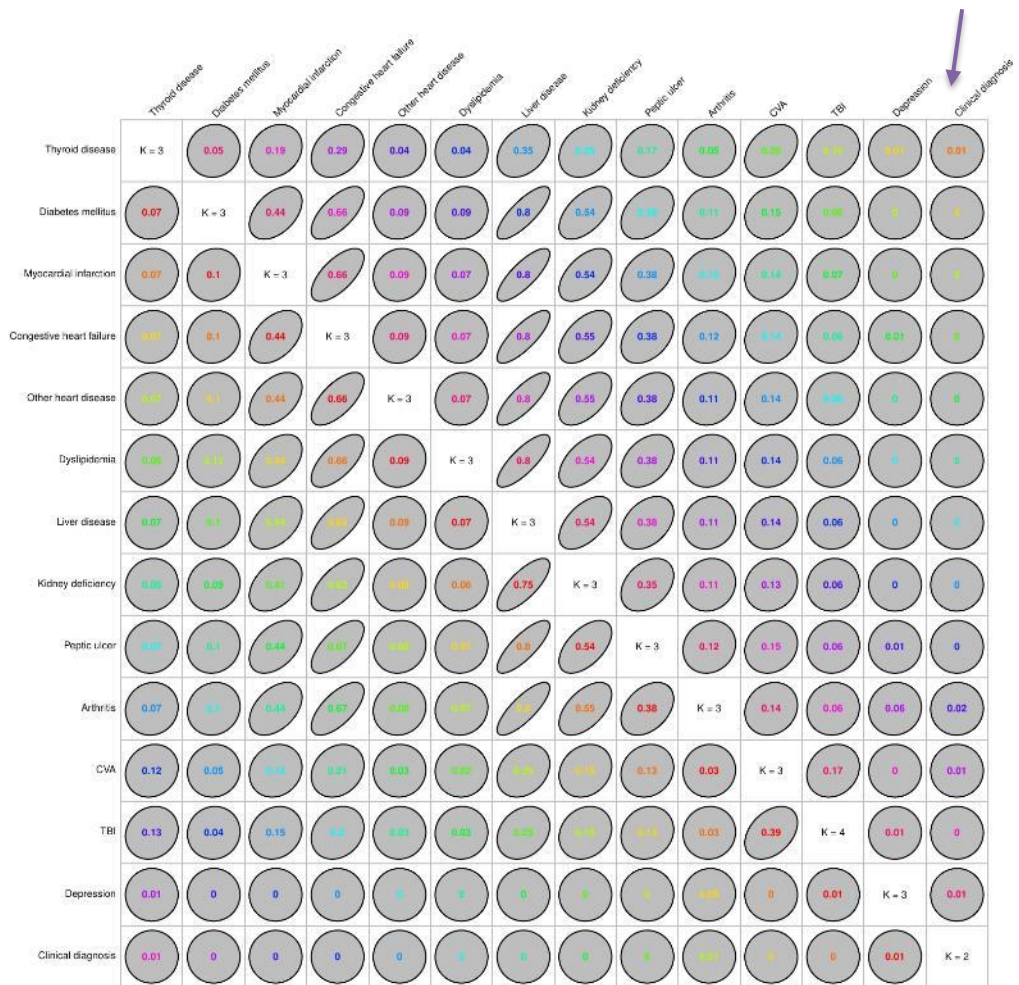
Σε κάθε εικόνα διακρίνονται τα εξής:

- Μία κάθετη στήλη και μία οριζόντια, με τις ίδιες μεταβλητές.
- Η συσχέτιση μεταξύ κάθε μεταβλητής Y από την κάθετη στήλη, με κάθε μεταβλητή X από την οριζόντια στήλη απεικονίζεται ξεχωριστά σε ένα τετράγωνο πεδίο μέσα στο οποίο υπάρχει ο αριθμός συσχέτισης με την εκάστοτε μεταβλητή.
- Όσο πιο κοντά στο 1 είναι η μετρική Goodman-Kruskal tau, τόσο πιο ισχυρή είναι η προβλεπτική αξία της Y μεταβλητής για την X, ενώ όσο πιο κοντά στο 0 είναι, τόσο πιο ανίσχυρη είναι η μεταβλητή Y να προβλέψει την μεταβλητή X.
- Τα τετράγωνα πεδία περιέχουν ελλείψεις των οποίων το σχήμα καθορίζεται από την αντίστοιχη τιμή tau. Όσο πλησιάζει στο 0 η μετρική Goodman-Kruskal tau, τόσο πιο

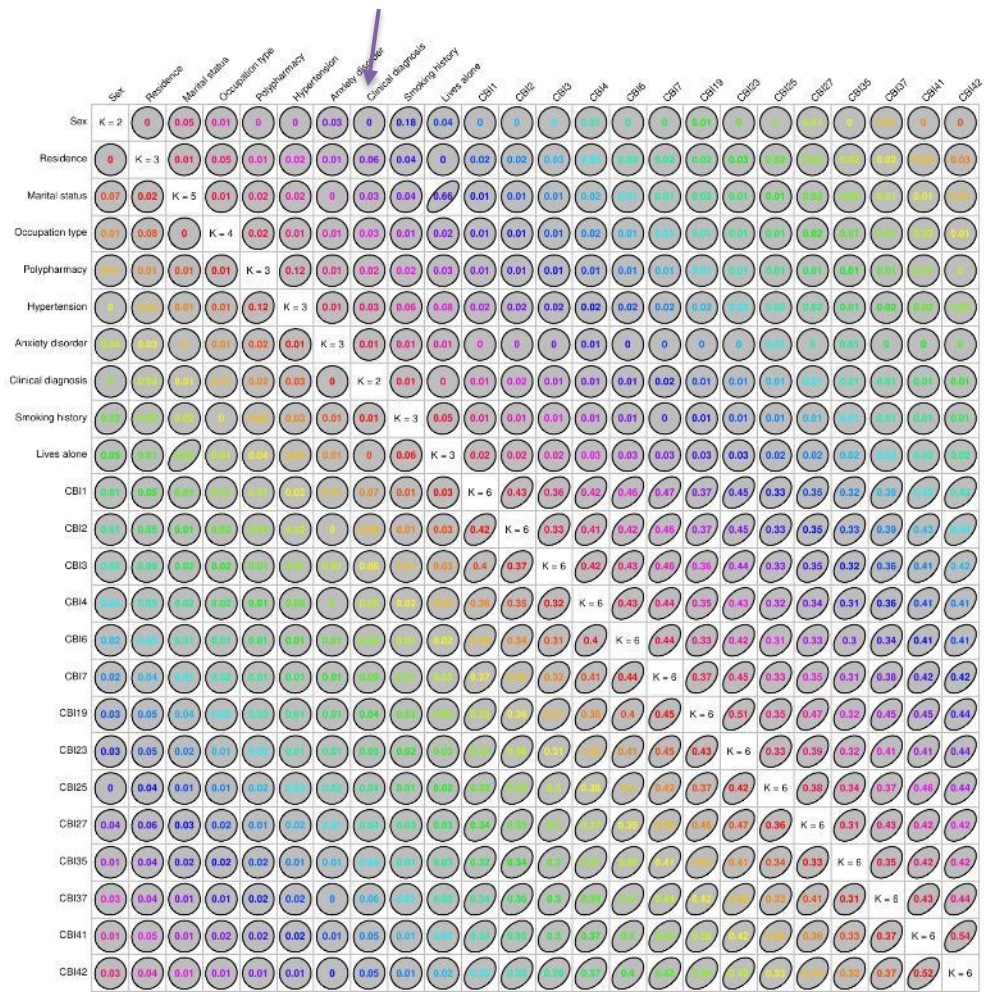
τέλειος είναι ο κύκλος που διαμορφώνεται μέσα στο τετράγωνο πεδίο, ενώ όσο πλησιάζει στο 1 τόσο πιο πολύ οδεύει στη διαμόρφωση μίας ευθείας τύπου  $y=x$ .

- Τα διαγώνια στοιχεία του γραφήματος εμφανίζουν τον αριθμό των μοναδικών τιμών για κάθε μεταβλητή.

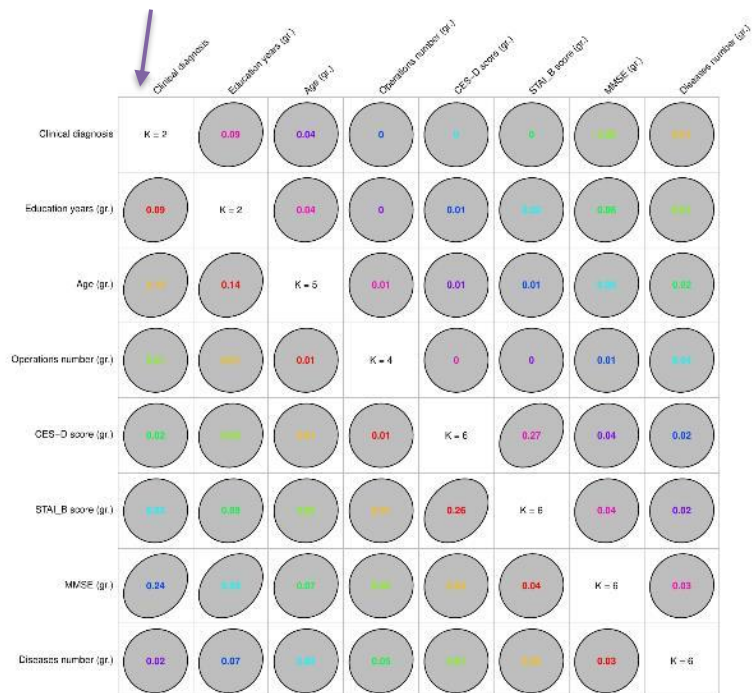
Στην **Εικόνα 25** απεικονίζονται όλες οι κλινικές μεταβλητές και η κλινική διάγνωση. Καμία από τις κλινικές μεταβλητές δεν σχετίζεται με την κλινική διάγνωση. Στην **Εικόνα 26** απεικονίζονται όλες οι κατηγορικές μεταβλητές που είχαν επιλεχθεί και η κλινική διάγνωση. Παρατηρείται και πάλι ότι δε φαίνεται καμία από τις μεταβλητές να έχει συσχέτιση με την κλινική διάγνωση και άρα προβλεπτική αξία, από μόνη της, για αυτήν. Τέλος, στην **Εικόνα 27** απεικονίζονται όλες οι αριθμητικές μεταβλητές που είχαν επιλεχθεί και η κλινική διάγνωση. Παρατηρείται για ακόμα μία φορά ότι καμία από τις μεταβλητές δε φαίνεται να έχει συσχέτιση με την κλινική διάγνωση και άρα προβλεπτική αξία, από μόνη της, για αυτήν.



**Εικόνα 25:** Δείκτες συσχέτισης Goodman-Kruskal tau, για τις κλινικές μεταβλητές και την κλινική διάγνωση.



Εικόνα 26: Δείκτες συσχέτισης Goodman-Kruskal tau, για τις κατηγορικές μεταβλητές και την κλινική διάγνωση.



Εικόνα 27: Δείκτες συσχέτισης Goodman-Kruskal tau, για τις αριθμητικές μεταβλητές και την κλινική διάγνωση.



Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως καμία από τις μεταβλητές που είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των MCI & NCI δε φάνηκε να έχει, από μόνη της η καθεμία, προβλεπτική αξία για την κλινική διάγνωση. Εξαιρέση αποτελεί μόνο η μεταβλητή MMSE που εμφάνισε τη μεγαλύτερη Goodman-Kruskal tau (0.24), αλλά ακόμα και αυτή, από μόνη της δεν παρουσιάζει υψηλό βαθμό προβλεπτικής αξίας.

### 3.3 Δημιουργία μοντέλων μηχανικής μάθησης

Αναπτύχθηκαν 4 μοντέλα ML, το ένα ικανό να κατηγοριοποιεί συμμετέχοντες σε δύο προκαθορισμένες κλάσεις κλινικής διάγνωσης MCI – NCI και το άλλο, ικανό να κατηγοριοποιεί συμμετέχοντες σε δύο προκαθορισμένες κλάσεις κλινικής διάγνωσης MCI – Dementia, χωρίς να εμπεριέχεται στα features καμία φορά η μεταβλητή MMSE.

#### **1<sup>ο</sup> μοντέλο ML: MCI/NCI – 60 most important variables**

Ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφηκε στις μεθόδους, ο αλγόριθμος RF κατέληξε στις 60 πιο σημαντικές μεταβλητές για το διαχωρισμό κάθε κλάσης MCI – NCI και διατηρήθηκαν για την εκπαίδευση του μοντέλου συνολικά οι 60 που ήταν μοναδικές (**Εικόνα 28**). Συνολικά οι συμμετέχοντες που είχαν συμπληρωμένες στο 100% τους όλες αυτές τις μεταβλητές ήταν 327 και διαχωρίστηκαν τυχαία σε 70% training set και 30% test set. Οι βέλτιστοι παράμετροι που ελέγχθηκαν και ορίστηκαν για τον αλγόριθμο ήταν  $mtry = 9$ ,  $maxnodes = 25$  και  $ntrees = 300$ .

Το μοντέλο αυτό μπορούσε να ταξινομήσει συμμετέχοντες ως MCI ή NCI με:

- Ακρίβεια (Balanced Accuracy) = 0.87
- Ευαισθησία (Median Sensitivity) = 0.83
- Ειδικότητα (Median Specificity) = 0.91

"AVLT7", "AVLT\_Retention", "Stories\_retention", "Stories\_delayed", "AVLT6", "StoryA\_delayed", "AVLT5", "sStoryB\_delayed", "PPVT\_32", "TrailsA", "StoryB2\_immediate", "BNT\_20", "StoryA\_retention", "Stories\_Recognition", "StoryB\_retention", "SDMT\_correct", "AVLT1\_5", "COWAT\_Total", "Taylor2", "AVLT4", "StoryA\_immediate", "StoryB\_Recognition", "Stories\_slope", "Stories\_immediate", "StoryB1\_immediate", "Taylor1", "AVLT3", "Functionality\_scale\_ratio", "Autobiogr\_memory", "widowed\_No", "AVLT\_pA", "Arthritis\_No", "StoryA\_Recognition", "Thyroid.disease\_Yes", "AVLT\_Rec\_Hits", "AVLT\_Slope", "Marital.status\_Married...No.children", "Subjective.cognitive.complaints.binary\_No", "AChE.inhibitor\_Yes", "Residence\_Urban", "AVLT1", "Thyroid.disease\_No", "Myocardial.infarction\_No", "Subjective.cognitive.complaints\_None", "Age", "Children.number", "Depression\_No", "AVLT2", "Marital.status\_Married...Children", "Subjective.cognitive.complaints.binary\_Yes", "AVLTB", "Occupation.type\_Sedentary", "Diabetes.mellitus\_No", "Dyslipidemia\_Yes", "Lives.alone\_Yes", "Peptic.ulcer\_No", "DRS\_M", "Polypharmacy\_Yes", "CVA\_No", "Anxiety.disorder\_Tentative.yes"

<b>Confusion Matrix</b>		
<b>Prediction</b>	MCI	NCI
MCI	30	6
NCI	6	57

**Εικόνα 28:** Κυρίως σημαντικά features με τα οποία έγινε η εκπαίδευση του αλγόριθμου και ο πίνακας σύγχυσης του μοντέλου 1

## **2<sup>ο</sup> μοντέλο ML: MCI/NCI – 20 most important variables**

Ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφηκε στις μεθόδους, ο αλγόριθμος RF κατέληξε στις 20 πιο σημαντικές μεταβλητές για το διαχωρισμό κάθε κλάσης MCI – NCI και διατηρήθηκαν για την εκπαίδευση του μοντέλου συνολικά οι 20 που ήταν μοναδικές (**Εικόνα 29**). Συνολικά οι συμμετέχοντες που είχαν συμπληρωμένες στο 100% τους όλες αυτές τις μεταβλητές ήταν 438 και διαχωρίστηκαν τυχαία σε 70% training set και 30% test set. Οι βέλτιστοι παράμετροι που ελέγχθηκαν και ορίστηκαν για τον αλγόριθμο ήταν  $mtry = 1$ ,  $maxnodes = 25$  και  $ntrees = 300$ .

Το μοντέλο αυτό μπορούσε να ταξινομήσει συμμετέχοντες ως MCI ή NCI με

- Ακρίβεια (Balanced Accuracy) = 0.80
- Ευαισθησία (Median Sensitivity) = 0.73
- Ειδικότητα (Median Specificity) = 0.86

---

"AVLT7", "AVLT\_Retention", "Stories\_retention", "Stories\_delayed", "AVLT6",  
"StoryA\_delayed", "AVLT5", "sStoryB\_delayed", "PPVT\_32", "TrailsA",  
"StoryB2\_immediate", "BNT\_20", "StoryA\_retention", "Stories\_Recognition",  
"StoryB\_retention", "SDMT\_correct", "AVLT1\_5", "COWAT\_Total", "Taylor2", "AVLT4".

---

<b>Confusion Matrix</b>		
<b>Prediction</b>	MCI	NCI
MCI	43	10
NCI	17	62

**Εικόνα 29:** Κυρίως σημαντικά features με τα οποία έγινε η εκπαίδευση του αλγόριθμου και ο πίνακας σύγχυσης του μοντέλου 2

### **3<sup>ο</sup> μοντέλο ML: MCI/Dementia – 60 most important variables**

Ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφηκε στις μεθόδους, ο αλγόριθμος RF κατέληξε στις 60 πιο σημαντικές μεταβλητές για το διαχωρισμό κάθε κλάσης MCI – Dementia και διατηρήθηκαν για την εκπαίδευση του μοντέλου συνολικά οι 60 που ήταν μοναδικές (**Εικόνα 30**). Συνολικά οι συμμετέχοντες που είχαν συμπληρωμένες στο 100% τους όλες αυτές τις μεταβλητές ήταν 267 και διαχωρίστηκαν τυχαία σε 70% training set και 30% test set. Οι βέλτιστοι παράμετροι που ελέγχθηκαν και ορίστηκαν για τον αλγόριθμο ήταν  $mtry = 10$ ,  $maxnodes = 10$  και  $ntrees = 300$ . Το μοντέλο αυτό μπορούσε να ταξινομήσει συμμετέχοντες ως MCI ή Dementia με:

- Ακρίβεια (Balanced Accuracy) = 0.72
- Ευαισθησία (Median Sensitivity) = 0.57
- Ειδικότητα (Median Specificity) = 0.88

COWAT\_Total, CBI5\_more, StoryB\_retention, sStoryB\_delayed, AVLT7, AVLT\_Retention, CBI26\_more, Functionality\_scale\_ratio, AVLT5, AVLT1\_5, CBI35\_more, AVLT6, CBI30\_more, Stories\_delayed, DRS\_Memory, Taylor1, Mayo3\_No, CBI34\_more, CBI13\_more, Taylor2, BNT\_20, CBI36\_more, Stories\_immediate, CBI38\_more, CBI17\_more, CBI21\_more, CBI26\_less, StoryB1\_immediate, Stories\_retention, Autobiogr\_memory, CBI22\_more, CBI1\_more, CBI7\_more, Mayo3\_Yes, GAMA\_25, CBI2\_more, CBI40\_more, CBI44\_more, CBI20\_more, DRS\_M, StoryB2\_immediate, CBI40\_less, CBI28\_more, CVA\_No, Thyroid.disease\_Yes, CBI22\_less, CBI14\_more, Operations.number, CBI7\_less, AChE.inhibitor\_No, CBI4\_more, StoryB\_Recognition, DigitsReverse, CBI43\_less, StoryA\_immediate, CBI37\_more, CBI15\_more, TrailsA, CBI36\_less, widowed\_Yes,

<b>Confusion Matrix</b>		
<b>Prediction</b>	Dementia	MCI
Dementia	9	2
MCI	10	60

**Εικόνα 30:** Κυρίως σημαντικά features με τα οποία έγινε η εκπαίδευση του αλγόριθμου και ο πίνακας σύγχυσης του μοντέλου 3

#### **4<sup>ο</sup> μοντέλο ML: MCI/Dementia – 20 most important variables**

Ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφηκε στις μεθόδους, ο αλγόριθμος RF κατέληξε στις 20 πιο σημαντικές μεταβλητές για το διαχωρισμό κάθε κλάσης MCI – Dementia και διατηρήθηκαν για την εκπαίδευση του μοντέλου συνολικά οι 20 που ήταν μοναδικές (**Εικόνα 31**). Συνολικά οι συμμετέχοντες που είχαν συμπληρωμένες στο 100% τους όλες αυτές τις μεταβλητές ήταν 300 και διαχωρίστηκαν τυχαία σε 70% training set και 30% test set. Οι βέλτιστοι παράμετροι που ελέγχθηκαν και ορίστηκαν για τον αλγόριθμο ήταν mtry = 6, maxnodes = 10 και ntrees = 600. Το μοντέλο αυτό μπορούσε να ταξινομήσει συμμετέχοντες ως MCI ή Dementia με

- Ακρίβεια (Balanced Accuracy) = 0.80
- Ευαισθησία (Median Sensitivity) = 0.68
- Ειδικότητα (Median Specificity) = 0.92

---

AVLT5, AVLT1\_5, CBI20\_more, CBI30\_more, COWAT\_Total, AVLT6, CBI13\_more, TrailsA, DRS\_Memory, Functionality\_scale\_ratio, Taylor1, CBI27\_more, CBI36\_more, Autobiogr\_memory, AVLT7, CBI26\_less, CBI26\_more, CBI5\_more, CBI22\_more, CBI11\_more,

---

<b>Confusion Matrix</b>		
<b>Prediction</b>	Dementia	MCI
Dementia	13	6
MCI	6	65

**Εικόνα 31:** Κυρίως σημαντικά *features* με τα οποία έγινε η εκπαίδευση του αλγόριθμου και ο πίνακας σύγχυσης του μοντέλου 4.

#### 4. Συζήτηση

Στα πλαίσια της εργασίας υλοποιήθηκε η δημιουργία μιας ενοποιημένης και ομογενοποιημένης βάσης δεδομένων με 812 συμμετέχοντες και 255 μεταβλητές. Οι μεταβλητές αυτές αφορούσαν ιατρικά κοινωνικοδημογραφικά, και νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά ανθρώπων που συμμετείχαν σε δύο μελέτες οι οποίες είχαν προηγηθεί, στην ευρύτερη περιοχή του νομού Ηρακλείου, της Κρήτης. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες κατά 65% και οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν μεταξύ 65 με 85 ετών. Στην πλειονότητά τους οι συμμετέχοντες ήταν άνθρωποι που είχαν ολοκληρώσει το Δημοτικό (6 έτη εκπαίδευση), αν και υπήρχαν και αρκετοί συμμετέχοντες με 12 έως 16 έτη εκπαίδευσης, κυρίως άντρες. Οι περιοχές όπου ζούσαν οι συμμετέχοντες ήταν κατά το 50 % αστικές και κατά το 40% επαρχιακές, διαμορφώνοντας έτσι μία ισοκατανομημένη βάση δεδομένων, αναφορικά με τον τύπο κατοικίας. Επίσης, οι συμμετέχοντες είχαν κατά το 44% χειρονακτικές, το 26% καθιστικές και το 30% μεικτού τύπου εργασίες. Από τους 812 συμμετέχοντες το 44% είχε κλινική διάγνωση NCI, ήταν υγιείς δηλαδή ως προς τις γνωστικές τους λειτουργίες, το 36% είχε κλινική διάγνωση MCI, και το 19% είχε κλινική διάγνωση άνοια. Από τους 294 συμμετέχοντες με κλινική διάγνωση MCI οι περισσότεροι είχαν αμνησιακή ΗΓΔ με εξασθένηση σε πολλούς γνωστικούς τομείς, ενώ πολλοί ήταν και αυτοί που είχαν αμνησιακή ΗΓΔ με εξασθένηση μόνο σε ένα γνωστικό τομέα, ενώ οι λιγότεροι είχαν μη αμνησιακή ΗΓΔ.

Αναφορικά με τις ιατρικές μεταβλητές, οι ασθένειες που εμφάνισαν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των διαγνωστικών ομάδων MCI & NCI ήταν η υπέρταση και η αρθρίτιδα, με αυξημένη συχνότητα σε αυτούς που έπασχαν από MCI, και η θυρεοειδοπάθεια με αυξημένη συχνότητα στους υγιείς ως προς τις γνωστικές του λειτουργίες. Η συσχέτιση της υπέρτασης και της αρθρίτιδας με την Ήπια Γνωστική Διαταραχή έχει περιγραφεί και σε άλλες μελέτες, υποδηλώνοντας ότι τόσο η υπέρταση όσο και η αρθρίτιδα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής έκπτωσης (Baker *et al.*, 2017; Wallin *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2015; Reitz *et al.*, 2007; Canavan & O'Donnell, 2022; Qin *et al.*, 2021). Αναφορικά με τη θυρεοειδοπάθεια, η γνωστική έκπτωση και η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς είναι δύο κοινές καταστάσεις που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους και μία ευρέως διαδεδομένη άποψη είναι ότι ο υποθυρεοειδισμός είναι ένας από τους αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου για τη γνωστική εξασθένηση, παρόλο που αρκετές μελέτες δεν έχουν δείξει τέτοια συσχέτιση. Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν πως η θυρεοειδοπάθεια δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για MCI όπως έχει φανεί και σε προηγούμενες μελέτες (Hu *et al.*, 2016; Nomoto *et al.*, 2019).

Όσον αφορά στα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά που ελέγχθηκαν, αυτά που εμφάνισαν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των διαγνωστικών ομάδων MCI & NCI ήταν ο Τύπος Περιοχής Κατοικίας, ο Τύπος Εργασίας, η Πολυφαρμακία, η Οικογενειακή Κατάσταση, το Ιστορικό Καπνίσματος, η Ηλικία, η Εκπαίδευση και ο Αριθμός των Ασθενειών. Συγκεκριμένα οι συμμετέχοντες που έπασχαν από ήπια γνωστική διαταραχή ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, με λιγότερα χρόνια εκπαίδευσης και φάνηκε να παρουσιάζουν μειωμένη συχνότητα καθιστικών εργασιών, αυξημένη συχνότητα χηρείας και πολυφαρμακίας και είχαν περισσότερες ασθένειες. Αντιθέτως, οι υγιείς ως προς τις γνωστικές του λειτουργίες φάνηκε να είναι κυρίως κάτοικοι αστικών περιοχών που απασχολούνταν σε καθιστικού τύπου εργασίες, με μεγαλύτερη συχνότητα θετικού ιστορικού καπνίσματος και περισσότερα χρόνια εκπαίδευσης. Υπάρχει σχετικά περιορισμένη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των δημογραφικών μεταβλητών και τη γνωστική ικανότητα, ωστόσο είναι γνωστό πως παράγοντες όπως η εκπαίδευση αποτελούν «προστατευτικούς» παράγοντες σε σχέση με την ήπια γνωστική διαταραχή και την άνοια (Satizabal *et al.*, 2016; Xue *et al.*, 2019) οπότε και ήταν λογικό οι MCI να ήταν άνθρωποι με

λιγότερα χρόνια εκπαίδευσης. Επίσης, το γεγονός ότι οι NCI ήταν κυρίως άνθρωποι που ζούσαν σε αστική περιοχή πιθανόν να σχετίζεται με τον καλύτερο έλεγχο των παραγόντων που αποτελούν κίνδυνο για την ΗΓΔ, όπως οι αγγειακοί κίνδυνοι (Jones & Greene, 2016). Επιπλέον, η πολυφαρμακία και ο αυξημένος αριθμός ασθενειών έχουν χαρακτηριστεί από αρκετές μελέτες ως παράγοντες κινδύνου για την γνωστική έκπτωση, πρώτον επειδή η λήψη πολλών φαρμάκων σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα πρόκλησης ανεπιθύμητων παρενεργειών και αλληλεπιδράσεων φαρμάκου με φάρμακο, που μπορεί να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στις γνωστικές λειτουργίες και δεύτερον, καθώς η πολυφαρμακία σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας έχει συνδεθεί με τη χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης (Trevisan et al., 2021).

Τέλος, εξίσου σημαντικό ρόλο φάνηκε να διαδραματίζουν και επιλεγμένες ερωτήσεις από την κλίμακα Cambridge Behavioural Inventory Revised, που αφορούν σε αλλαγές στη συμπεριφορά του ασθενούς οι οποίες είναι παρατηρήσιμες από τους κοντινούς ανθρώπους του εκάστοτε συμμετέχοντα. Συγκεκριμένα φάνηκε ότι στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαγνωστικών ομάδων MCI & NCI είχαν κυρίως οι ερωτήσεις που αφορούσαν στη μνήμη και τον προσανατολισμό. Η αξία αυτών των μεταβλητών ήταν ιδιαίτερα μεγάλη, αν αναλογιστεί κανείς πόσο συχνά οι ίδιοι οι ασθενείς δεν παρατηρούν ή δεν αναφέρουν κάποια λειτουργική δυσκολία που μπορεί να εκδηλώνουν.

Έχοντας καταλήξει στα χαρακτηριστικά που εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των κλινικών ομάδων MCI – NCI, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της προβλεπτικής ικανότητας κάθε χαρακτηριστικού, αναφορικά με την κλινική διάγνωση των συμμετεχόντων. Το αποτέλεσμα ήταν ότι κανένα χαρακτηριστικό, ούτε αυτά που ήταν στατιστικά σημαντικά, δεν ήταν σε θέση να προβλέψει κλινική διάγνωση από μόνο του. Στη συνέχεια, δοκιμάστηκαν τεχνικές μηχανικής μάθησης για την κλινική ταξινόμηση συμμετεχόντων ως MCI-NCI. Το καλύτερο Random Forest μοντέλο που αναπτύχθηκε, με συνολική ακρίβεια 87%, ήταν με τις 60 πιο σημαντικές μεταβλητές που καθορίστηκαν αλγοριθμικά και περιλάμβαναν νευροψυχολογικά, κοινωνικοδημογραφικά και ιατρικά χαρακτηριστικά. Τέλος, δημιουργήθηκαν 2 ακόμη μοντέλα Random Forest για την ταξινόμηση συμμετεχόντων σε δύο προκαθορισμένες κλάσεις κλινικής διάγνωσης MCI–Dementia. Την καλύτερη επίδοση εμφάνισε το μοντέλο που περιλάμβανε τις 20 πιο σημαντικές μεταβλητές που καθορίστηκαν

αλγοριθμικά (νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά και ερωτήσεις από την κλίμακα CBI), με ακρίβεια 80 %.

Η τεχνητή νοημοσύνη εφαρμόζεται με αυξανόμενη συχνότητα στο χώρο της υγείας μέσω υπολογιστικών μεθόδων που προσπαθούν να μιμηθούν πολύπλοκες ανθρώπινες γνωστικές λειτουργίες για την ανάλυση βιοϊατρικών δεδομένων (Graham et al., 2019). Οι περισσότερες μελέτες στη διαθέσιμη βιβλιογραφία εστιάζονται σε νευροαπεικονιστικά, βιολογικά, και γενετικά δεδομένα για τη διάκριση ηλικιωμένων με MCI και NCI. Στη συγκεκριμένη μελέτη όμως αποφασίστηκε καθώς αυτά τα χαρακτηριστικά είναι δύσκολο να αποκτηθούν από κλινικούς πρωτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης, να εξερευνηθεί η αξία μεταβλητών που μπορούν να προσληφθούν από το ιατρικό ιστορικό, τα κοινωνικά χαρακτηριστικά και νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Αν και ακριβεία διάκρισης μεταξύ των δύο ομάδων που επιτεύχθηκε στην παρούσα εργασία είναι ικανοποιητική (87%), το μοντέλο που αναπτύχθηκε δεν θεωρείται εύχρηστο στην πρωτοβάθμια περίθαλψη εφόσον στην εκπαίδευσή του συμπεριλαμβάνονταν και νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Ωστόσο, αποτελεί μία εξαιρετική μεθοδολογία για τη διερεύνηση των χαρακτηριστών εκείνων στα οποία έχει νόημα να στραφεί η ερευνητική κοινότητα αναφορικά με την Ήπια Γνωστική Διαταραχή. Σε αυτό το πλαίσιο σκέψης δημιουργήθηκαν και ακόμα δύο μοντέλα μηχανικής μάθησης βασισμένα στον αλγόριθμο balanced Random Forest, το ένα χρησιμοποιώντας ως χαρακτηριστικά για την εκπαίδευση του μόνο νευροψυχολογικές δοκιμασίες και το δεύτερο χωρίς νευροψυχολογικές δοκιμασίες με ακρίβεια  $83 \pm 3$  % και  $74 \pm 3$  % αντιστοίχως.

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε είχε κάποιους περιορισμούς και ένας από αυτούς ήταν ότι όλοι οι συμμετέχοντες ήταν κάτοικοι της Κρήτης, γεγονός που πιθανώς περιορίζει τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων, λόγω ιδιαιτεροτήτων σε γενετικά, περιβαλλοντικά, και χαρακτηριστικά τρόπου ζωής. Έτσι, μία παρόμοια μελέτη σε ένα άλλος μέρος της Ελλάδας είναι πιθανό να φανέρωνε διαφορετικά, αν όχι και αντικρουόμενα δεδομένα. Επίσης, το γεγονός ότι στη βάση δεδομένων υπήρχαν συμμετέχοντες από 3 διαφορετικά cohorts, οδήγησε στον μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και μεταβλητών της βάσης, αλλά καθώς δεν είχαν ακολουθηθεί οι ίδιες ακριβώς διαδικασίες αξιολόγησης για όλους, υπήρχαν αρκετές μεταβλητές, με αρκετές μη συμπληρωμένες τιμές, με αποτέλεσμα να υπάρχουν πολλοί συμμετέχοντες με κενές μεταβλητές. Αυτό κατ' επέκταση δημιούργησε πρόβλημα στην



ανάπτυξη των μοντέλων μηχανικής μάθησης, εφόσον χρειάστηκε να αποφασιστεί αν θα πραγματοποιηθεί imputation κάποιων μεταβλητών ή αν πραγματοποιηθεί φιλτράρισμα των συμμετεχόντων, ώστε να διατηρηθούν μόνο εκείνοι με όλες τις συμπληρωμένες μεταβλητές. Ένας ακόμα περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης αφορά στο γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκε μόνο ο αλγόριθμος Random Forest για τη δημιουργία όλων των μοντέλων μηχανικής μάθησης. Τέλος, σύμφωνα με τον αρχικό σχεδιασμό της εργασίας, προβλέπονταν διαχρονικές αναλύσεις με τη χρήση μοντέλων μηχανικής μάθησης για τον προσδιορισμό των μεταβλητών που θα μπορούσαν να προβλέψουν την εμφάνιση MCI ή/και άνοιας. Δυστυχώς, ο αριθμός των συμμετεχόντων με διαθέσιμα στοιχεία επανεξέτασης ήταν πολύ μικρός (n = 81) ώστε να επιτρέψει την αμερόληπτη διαδικασία της εκπαίδευσης και cross-validation που απαιτούν αυτά τα μοντέλα.

Ως μελλοντικοί στόχοι της παρούσας μελέτης είναι να δοκιμαστούν και άλλες τεχνικές μηχανικής μάθησης, να γίνει διαφορετικό φιλτράρισμα των training & test set στο μοντέλο και να χρησιμοποιήθουν τα 2 Cohorts για training του αλγορίθμου και το 3<sup>ο</sup> Cohort για test, ώστε να γίνει ανεξάρτητη αξιολόγηση του μοντέλου μηχανικής μάθησης, και να μελετηθεί το αναλυτικό ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων ώστε να διερευνηθούν και νέες μεταβλητές. Επίσης, μεγάλο ενδιαφέρον θα έχει και το να μελετηθεί η Ήπια Γνωστική Διαταραχή ως ένα φάσμα, αντί για μία κλινική οντότητα, εξετάζοντας έτσι τις πιθανές διαφορές μεταξύ των ανθρώπων που εκδηλώνουν ήπιας μορφής MCI και πιο σοβαρής μορφή MCI.

## **5. Συμπεράσματα**

Η συγκεκριμένη εργασία παρουσίασε μία μεγάλη βάση δεδομένων με συμμετέχοντες από το χώρο της Κρήτης, εξετάζοντας τα χαρακτηριστικά που επιδρούν στην εκδήλωση της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής. Επίσης, μέσα από τη δημιουργία μοντέλων μηχανικής μάθησης υπέδειξε πως ιατρικά, κοινωνικοδημογραφικά και νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά είναι σε θέση να προβλέψουν κλινική διάγνωση. Ωστόσο, προκειμένου τα δεδομένα κλινικής αξιολόγησης να είναι άμεσα διαθέσιμα από μη ειδικούς κλινικούς γιατρούς, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μεταβλητές που συλλέγονται πιο συχνά, όπως η γενική υγεία,

δημογραφικά δεδομένα και απλές ερωτήσεις που μπορούν να τεθούν στους οικείους του εκάστοτε ανθρώπου. Κατ' επέκταση, οι τεχνικές μηχανικής μάθησης για την ανίχνευση νευρογνωστικών βλαβών μπορεί να μην είναι ακόμα έτοιμες για κλινική χρήση, αλλά ο στόχος είναι αυτός.

## Βιβλιογραφία

- Alzheimer's association. «Mild cognitive impairment». Retrieved from: <https://www.alz.org/>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th Ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- Aron, L., Zullo, J., & Yankner, B. A. (2021). The adaptive aging brain. *Current opinion in neurobiology*, 72, 91–100. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.09.009>
- Baker, N. A., Barbour, K. E., Helmick, C. G., Zack, M., & Al Snih, S. (2017). Arthritis and cognitive impairment in older adults. *Rheumatology international*, 37(6), 955–961. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3698-1>
- Bangen, K. J., Jak, A. J., Schiehser, D. M., Delano-Wood, L., Tuminello, E., Han, S. D., Delis, D. C., & Bondi, M. W. (2010). Complex activities of daily living vary by mild cognitive impairment subtype. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(4), 630–639. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000330>
- Barbas, H., & Zikopoulos, B. (2007). The prefrontal cortex and flexible behavior. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 13(5), 532–545. <https://doi.org/10.1177/1073858407301369>
- Basta, M., Koutentaki, E., Vgontzas, A., Zaganas, I., Vogiatzi, E., Gouna, G., Bourbouli, M., Panagiotakis, S., Kapetanaki, S., Fernandez-Mendoza, J., & Simos, P. (2020). Objective Daytime Napping is Associated with Disease Severity and Inflammation in Patients with Mild to Moderate Dementia. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 74(3), 803–815. <https://doi.org/10.3233/JAD-190483>
- Basta, M., Simos, P., Vgontzas, A., Koutentaki, E., Tziraki, S., Zaganas, I., Panagiotakis, S., Kapetanaki, S., Fountoulakis, N., & Lionis, C. (2019). Associations between sleep duration and cognitive impairment in mild cognitive impairment. *Journal of sleep research*, 28(6), e12864. <https://doi.org/10.1111/jsr.12864>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9-10), 818–831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Bondy K. N. (1994). Assessing cognitive function: a guide to neuropsychological testing. *Rehabilitation nursing: the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses*, 19(1), 24–36. <https://doi.org/10.1002/j.2048-7940.1994.tb01299.x>
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176–2185. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1>

- Canavan, M., & O'Donnell, M. J. (2022). Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts. *Frontiers in neurology, 13*, 821135. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.821135>
- Canty A, Ripley BD (2021). *boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions*. R package version 1.3-28.
- Cohen, R. A., Marsiske, M. M., & Smith, G. E. (2019). Neuropsychology of aging. *Handbook of clinical neurology, 167*, 149–180. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8>
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. *Handbook of clinical neurology, 163*, 197–219. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>
- Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology, 64*, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Diamond A. (2020). Executive functions. *Handbook of clinical neurology, 173*, 225–240. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00020-4>
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Clark, L. R., Jak, A. J., Nation, D. A., McDonald, C. R., Libon, D. J., Au, R., Galasko, D., Salmon, D. P., Bondi, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). Susceptibility of the conventional criteria for mild cognitive impairment to false-positive diagnostic errors. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 11*(4), 415–424. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.03.005>
- Fakouri, N. B., Hou, Y., Demarest, T. G., Christiansen, L. S., Okur, M. N., Mohanty, J. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Toward understanding genomic instability, mitochondrial dysfunction and aging. *The FEBS journal, 286*(6), 1058–1073. <https://doi.org/10.1111/febs.14663>
- Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *The American journal of medicine, 131*(10), 1161–1169. [doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022)
- Gerolimatos, L. A., Ciliberti, C. M., Gregg, J. J., Nazem, S., Bamonti, P. M., Cavanagh, C. E., & Edelstein, B. A. (2015). Development and preliminary evaluation of the anxiety in cognitive impairment and dementia (ACID) scales. *International psychogeriatrics, 27*(11), 1825–1838. [doi.org/10.1017/S1041610215001027](https://doi.org/10.1017/S1041610215001027)
- Goldman-Rakic P. S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93*(24), 13473–13480. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13473>
- Graham, S., Depp, C., Lee, E. E., Nebeker, C., Tu, X., Kim, H. C., & Jeste, D. V. (2019). Artificial Intelligence for Mental Health and Mental Illnesses: an Overview. *Current psychiatry reports, 21*(11), 116. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1094-0>

- Graham, S.A., Depp, C.A., (2019). *Artificial intelligence and risk prediction in geriatric mental health: what happens next?* *Int. Psychogeriatrics* 31, 921–923. <https://doi.org/10.1017/s1041610219000954>
- Grimm, A., Friedland, K., & Eckert, A. (2016). Mitochondrial dysfunction: the missing link between aging and sporadic Alzheimer's disease. *Biogerontology*, 17(2), 281–296. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9618-4>
- Guarch, J., Marcos, T., Salamero, M., Gastó, C., & Blesa, R. (2008). Mild cognitive impairment: a risk indicator of later dementia, or a preclinical phase of the disease?. *International journal of geriatric psychiatry*, 23(3), 257–265. <https://doi.org/10.1002/gps.1871>
- Guerreiro, S., Privat, A. L., Bressac, L., & Toulorge, D. (2020). CD38 in Neurodegeneration and Neuroinflammation. *Cells*, 9(2), 471. <https://doi.org/10.3390/cells9020471>
- H. Wickham (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York.
- Hadley Wickham (2007). Reshaping Data with the reshape Package. *Journal of Statistical Software*, 21(12), 1-20. URL. <http://www.jstatsoft.org/v21/i12/>.
- Hadley Wickham and Dana Seidel (2020). scales: Scale Functions for Visualization. R package version 1.1.1. <https://CRAN.R-project.org/package=scales>
- Hanbo Chen (2021). VennDiagram: Generate High-Resolution Venn and Euler Plots. R package version 1.7.1. <https://CRAN.R-project.org/package=VennDiagram>
- Harman, M. F., & Martín, M. G. (2020). Epigenetic mechanisms related to cognitive decline during aging. *Journal of neuroscience research*, 98(2), 234–246. <https://doi.org/10.1002/jnr.24436>
- Henry and Kirill Müller (2021). dplyr: A Grammar of Data Manipulation. Rpackage version 1.0.7. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>
- Ho, T. K. (1995). Random decision forests. In *Proceedings of 3rd international conference on document analysis and recognition* (Vol. 1, pp. 278–282).
- Hoffmann M. (2013). The human frontal lobes and frontal network systems: an evolutionary, clinical, and treatment perspective. *ISRN neurology*, 2013, 892459. <https://doi.org/10.1155/2013/892459>
- Hu, Y., Wang, Z. C., Guo, Q. H., Cheng, W., & Chen, Y. W. (2016). Is thyroid status associated with cognitive impairment in elderly patients in China?. *BMC endocrine disorders*, 16, 11. <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0092-z>
- Huang, S. W., Wang, W. T., Chou, L. C., Liao, C. D., Liou, T. H., & Lin, H. W. (2015). Osteoarthritis increases the risk of dementia: a nationwide cohort study in Taiwan. *Scientific reports*, 5, 10145. <https://doi.org/10.1038/srep10145>

- Jääskeläinen, I. (Ed.). (2012). *Introduction to cognitive neuroscience*. Bookboon.
- Jak, A. J., Preis, S. R., Beiser, A. S., Seshadri, S., Wolf, P. A., Bondi, M. W., & Au, R. (2016). Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment and Dementia Risk in the Framingham Heart Study. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 22(9), 937–943. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000199>
- Jansen, W. J., Ossenkuppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., Visser, P. J., Amyloid Biomarker Study Group, Aalten, P., Aarsland, D., Alcolea, D., Alexander, M., Almdahl, I. S., Arnold, S. E., Baldeiras, I., Barthel, H., van Berckel, B. N., Bibeau, K., Blennow, K., Brooks, D. J., ... Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924–1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>
- Jeroen Ooms (2021). writexl: Export Data Frames to Excel 'xlsx' Format. R package version 1.4.0. <https://CRAN.R-project.org/package=writexl>
- Jones, D. S., & Greene, J. A. (2016). Is Dementia in Decline? Historical Trends and Future Trajectories. *The New England journal of medicine*, 374(6), 507–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1514434>
- Kaliman, P., Párrizas, M., Lalanza, J. F., Camins, A., Escorihuela, R. M., & Pallàs, M. (2011). Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. *Ageing research reviews*, 10(4), 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.05.002>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (1995). *Essentials of neural science and behavior*. Norwalk, CT: Appleton & Lange.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (2013). *Principles of neural science* (Fifth edition.). New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.
- Kavroulakis, E., Simos, P. G., Kalaitzakis, G., Maris, T. G., Karageorgou, D., Zaganas, I., Panagiotakis, S., Basta, M., Vgontzas, A., & Papadaki, E. (2018). Myelin content changes in probable Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Associations with age and severity of neuropsychiatric impairment. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 47(5), 1359–1372. <https://doi.org/10.1002/jmri.25849>
- Kent P. L. (2016). Working Memory: A Selective Review. *Applied neuropsychology. Child*, 5(3), 163–172. [doi.org/10.1080/21622965.2016.1167491](https://doi.org/10.1080/21622965.2016.1167491)
- King-Robson, J., Wilson, H., Politis, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2021). Associations Between Amyloid and Tau Pathology, and Connectome Alterations, in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 82(2), 541–560. <https://doi.org/10.3233/JAD-201457>

- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269y>
- Lezak, M., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). London, Oxford University Press.
- Liaw, A. and Wiener, M. (2002) Classification and Regression by Random Forest. *R News*, 2, 18-22.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Agron, J., Martinez, G., & Duara, R. (2007). The use of amnesic and nonamnesic composite measures at different thresholds in the neuropsychological diagnosis of MCI. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 29(3), 300–307. [doi.org/10.1080/13803390600681206](https://doi.org/10.1080/13803390600681206)
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Chang, Y. F., Sweet, R. A., DeKosky, S. T., Gach, M. H., Carmichael, O. T., McDade, E., & Kuller, L. H. (2012). Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Neurology*, 79(15), 1599–1606. [doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e25f0](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e25f0)
- Luria, A.R. (1973) *The Working Brain. An Introduction to Neuropsychology*. Penguin Books, London.
- Machulda, M. M., Lundt, E. S., Albertson, S. M., Spychalla, A. J., Schwarz, C. G., Mielke, M. M., Jack, C. R., Jr, Kremers, W. K., Vemuri, P., Knopman, D. S., Jones, D. T., Bondi, M. W., & Petersen, R. C. (2020). Cortical atrophy patterns of incident MCI subtypes in the Mayo Clinic Study of Aging. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 10.1002/alz.12108.
- Max Kuhn (2021). caret: Classification and Regression Training. R package version 6.0-90. <https://CRAN.R-project.org/package=caret>
- McGarry, L. M., & Carter, A. G. (2017). Prefrontal Cortex Drives Distinct Projection Neurons in the Basolateral Amygdala. *Cell reports*, 21(6), 1426–1433. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.046>
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>
- Moscovitch, M. (2007). Memory: Why the engram is elusive. *Science of memory: Concepts*, 17-21.
- Mufson, E. J., Binder, L., Counts, S. E., DeKosky, S. T., de Toledo-Morrell, L., Ginsberg, S. D., Ikonomic, M. D., Perez, S. E., & Scheff, S. W. (2012). Mild cognitive impairment: pathology and mechanisms. *Acta neuropathologica*, 123(1), 13–30. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0884-1>

- Neisser, U. (1967). *Cognitive psychology*. East Norwalk, CT, US: Appleton - Century-Crofts.
- Nomoto, S., Kinno, R., Ochiai, H., Kubota, S., Mori, Y., Futamura, A., Sugimoto, A., Kuroda, T., Yano, S., Murakami, H., Shirasawa, T., Yoshimoto, T., Minoura, A., Kokaze, A., & Ono, K. (2019). The relationship between thyroid function and cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS one*, *14*(4), e0214676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214676>
- Ongür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *The Journal of comparative neurology*, *460*(3), 425–449. <https://doi.org/10.1002/cne.10609>
- Pérez, V. I., Buffenstein, R., Masamsetti, V., Leonard, S., Salmon, A. B., Mele, J., Andziak, B., Yang, T., Edrey, Y., Friguet, B., Ward, W., Richardson, A., & Chaudhuri, A. (2009). Protein stability and resistance to oxidative stress are determinants of longevity in the longest-living rodent, the naked mole-rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(9), 3059–3064. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809620106>
- Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, *256*(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, *22*(2 Dementia), 404–418. [doi.org/10.1212/CON.0000000000000313](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313)
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums*, *13*(1), 45–53. <https://doi.org/10.1017/s1092852900016151>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, *275*(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, *58*(12), 1985–1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C., Lundt, E. S., Therneau, T. M., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Lowe, V. J., Machulda, M. M., Kremers, W. K., Geda, Y. E., & Jack, C. R., Jr (2019). Predicting Progression to Mild Cognitive Impairment. *Annals of neurology*, *85*(1), 155–160. <https://doi.org/10.1002/ana.25388>
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment. *Archives Of Neurology*, *56*(3), 303. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and



- metaanalysis. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 63–75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Qin, J., He, Z., Wu, L., Wang, W., Lin, Q., Lin, Y., & Zheng, L. (2021). Prevalence of mild cognitive impairment in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 44(10), 1251–1260. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00704-3>
- R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Retrieved from <https://www.R-project.org/>.
- Ray, R. D., & Zald, D. H. (2012). Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(1), 479–501. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.08.005>
- Reisberg, B., Ferris, S., de Leon, M., Franssen, E., Kluger, A., & Mir, P. et al. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, 15(2-3), 101-114. doi: 10.1002/ddr.430150203
- Reitz, C., Tang, M. X., Manly, J., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2007). Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 64(12), 1734–1740. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.12.1734>
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 753–772. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>
- Romanucci, M., & Della Salda, L. (2015). Oxidative Stress and Protein Quality Control Systems in the Aged Canine Brain as a Model for Human Neurodegenerative Disorders. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015, 940131. <https://doi.org/10.1155/2015/940131>
- Ron Pearson (2020). GoodmanKruskal: Association Analysis for Categorical Variables. R package version 0.0.3. <https://CRAN.R-project.org/package=GoodmanKruskal>
- RStudio Team. (2022). RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston, MA. Retrieved from <http://www.rstudio.com/>
- Salehinejad, M. A., Ghanavati, E., Rashid, M., & Nitsche, M. A. (2021). Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and neuroscience advances*, 5, 23982128211007769. <https://doi.org/10.1177/23982128211007769>

- Sandrini, M., Manenti, R., Sahin, H., & Cotelli, M. (2020). Effects of transcranial electrical stimulation on episodic memory in physiological and pathological ageing. *Ageing research reviews*, 61, 101065. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101065>
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K., Pezzella, D., di Grazia, A., Erro, R., Pellecchia, M. T., Amboni, M., Trojano, L., & Barone, P. (2015). Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism & related disorders*, 21(10), 1219–1226. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.024>
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., Puel, M., Volteau, M., Touchon, J., Verny, M., & Dubois, B. (2007). Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859–1867. [doi.org/10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7)
- Satizabal, C. L., Beiser, A. S., Chouraki, V., Chêne, G., Dufouil, C., & Seshadri, S. (2016). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *The New England journal of medicine*, 374(6), 523–532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504327>
- Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N., & Damasio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nature neuroscience*, 5(3), 272–276. <https://doi.org/10.1038/nn814>
- Sikora, E., Bielak-Zmijewska, A., Dudkowska, M., Krzystyniak, A., Mosieniak, G., Wesierska, M., & Wlodarczyk, J. (2021). Cellular Senescence in Brain Aging. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 646924. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.646924>
- Snyder, H. R., Miyake, A., & Hankin, B. L. (2015). Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in psychology*, 6, 328.
- Sparkman, N. L., & Johnson, R. W. (2008). Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*, 15(4-6), 323–330. <https://doi.org/10.1159/000156474>
- Stephan, B. C., Hunter, S., Harris, D., Llewellyn, D. J., Siervo, M., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2012). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Molecular psychiatry*, 17(11), 1056–1076. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.147>
- Sweatt, J. D. (Ed.). (2009). *Mechanisms of memory*. Academic Press.

- Tangalos, E. G., & Petersen, R. C. (2018). Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clinics in geriatric medicine*, 34(4), 563–589. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.005>
- Tönnies, E., & Trushina, E. (2017). Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 57(4), 1105–1121. <https://doi.org/10.3233/JAD-161088>
- Trevisan, C., Limongi, F., Siviero, P., Noale, M., Cignarella, A., Manzato, E., Sergi, G., & Maggi, S. (2021). Mild polypharmacy and MCI progression in older adults: the mediation effect of drug-drug interactions. *Aging clinical and experimental research*, 33(1), 49–56. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01420-2>
- Tsolaki, M., Kakoudaki, T., Tsolaki, A., Verykoui, E. and Pattakou, V. (2014) Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Individuals Aged over 65 in a Rural Area in North Greece. *Advances in Alzheimer's Disease*, 3, 11-19. doi: [10.4236/aad.2014.31002](https://doi.org/10.4236/aad.2014.31002).
- Tulving, E. (1972). 12. Episodic and semantic memory. *Organization of memory/Eds E. Tulving, W. Donaldson, NY: Academic Press*, 381-403.
- Tulving, E. (1983). Ecphoric processes in episodic memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 302, 361-371.
- Vlachos, G. S., Kosmidis, M. H., Yannakoulia, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Ntanasi, E., Stefanis, L., & Scarmeas, N. (2020). Prevalence of Mild Cognitive Impairment in the Elderly Population in Greece: Results From the HELIAD Study. *Alzheimer disease and associated disorders*, 34(2), 156–162. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000361>
- Wallin, K., Solomon, A., Kåreholt, I., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2012). Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 31(3), 669–676. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111736>
- Wickham et al., (2019). Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software*, 4(43), 1686. <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
- Wickham, H. (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York. Retrieved from <https://ggplot2.tidyverse.org>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Jacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>

- Winston Chang and Hadley Wickham (2020). ggvis: Interactive Grammar of Graphics. R package version 0.4.7. <https://CRAN.R-project.org/package=ggvis>
- World Health Organization. (2021, September 2). "Dementia". Retrieved from <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/dementia#:~:text=Worldwide%2C%20around%2055%20million%20people.and%20139%20million%20in%202050.>
- Xavier Robin, Natacha Turck, Alexandre Hainard, Natalia Tiberti, Frédérique Lisacek, Jean-Charles Sanchez and Markus Müller (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12, 77. DOI: 1.1186/1471-2105-12-77
- Xue, H., Hou, P., Li, Y., Mao, X., Wu, L., & Liu, Y. (2019). Factors for predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: A meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 34(10), 1361–1368. <https://doi.org/10.1002/gps.5159>
- Yankner, B. A., Lu, T., & Loerch, P. (2008). The aging brain. *Annual review of pathology*, 3, 41–66. [doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.2.010506.092044](https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.2.010506.092044)
- Yee, E., Chrysikou, E. G., & Thompson-Schill, S. L. (2014). Semantic memory. In K. N. Ochsner & S. M. Kosslyn (Eds.), *The Oxford handbook of cognitive neuroscience, Vol. 1. Core topics* (pp. 353–374). Oxford University Press.
- Yu, K. H., Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Artificial intelligence in healthcare. *Nature biomedical engineering*, 2(10), 719–731. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0305-z>
- Zaganas, I. V., Simos, P., Basta, M., Kapetanaki, S., Panagiotakis, S., Koutentaki, I., Fountoulakis, N., Bertsiyas, A., Duijker, G., Tziraki, C., Scarmeas, N., Plaitakis, A., Boumpas, D., Lionis, C., & Vgontzas, A. N. (2019). The Cretan Aging Cohort: Cohort Description and Burden of Dementia and Mild Cognitive Impairment. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 34(1), 23–33. <https://doi.org/10.1177/1533317518802414>
- Zanjani, Samaneh & Tol, Azar & Mohebbi, Bahram & Sadeghi, Roya & Jalyani, Keramat & Moradi, Azita. (2015). Determinants of healthy lifestyle and its related factors among elderly people. *Journal of education and health promotion*. 4. 103. 10.4103/2277-9531.171817.
- Zucchella, C., Federico, A., Martini, A., Tinazzi, M., Bartolo, M., & Tamburin, S. (2018). Neuropsychological testing. *Practical neurology*, 18(3), 227–237. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001743>