

## ABSTRACT

### MASTER DI I LIVELLO IN ANALISI DATI PER LA BUSINESS INTELLIGENCE E DATA SCIENCE ANNO ACCADEMICO 2019/2020

#### TITOLO TESI

Ruolo della fibrillazione atriale sulla incidenza del decadimento cognitivo nella Malattia di Alzheimer: analisi strutturata su di una coorte di dati longitudinale (ADNI).

Candidato: Alessio Vitale

#### Background

La malattia di Alzheimer è una patologia degenerativa del tessuto nervoso cerebrale che evolve gradualmente nel tempo inducendo un grave stato di demenza che pregiudica la conduzione di una vita normale e conduce a morte in un tempo medio di 7 anni dall'esordio.

La fibrillazione atriale è una turba del ritmo cardiaco che determina variazioni della idrodinamica cardiaca che comportano un rallentamento del flusso ematico, in particolare a livello atriale, che induce la formazione di trombi adesi alle pareti che, distaccandosi, entrano nel circolo ematico e danno origine a fenomeni sia macro che micro embolici.

La micro embolia induce, nel tempo, un decadimento cognitivo di rilievo con conseguente demenza, per distinguerla dalla demenza di Alzheimer è indicata come demenza vascolare.

Non è noto se la presenza di fibrillazione atriale abbia un impatto indipendente sulla comparsa di malattia di Alzheimer, ovvero ci si chiede se, a parte il rischio di demenza vascolare, la presenza di fibrillazione atriale possa avere un effetto sui meccanismi che portano alla demenza di Alzheimer.

Lo scopo del presente studio è di verificare l'impatto della presenza di fibrillazione atriale (FA) sui tempi di comparsa sia della forma pre-clinica che della forma clinica della malattia di Alzheimer.

#### Metodo di studio e Risultati

Per rispondere ai quesiti posti si sono utilizzati i dati forniti da uno studio longitudinale multicentrico internazionale l'“*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*” (ADNI) (<http://adni.loni.usc.edu/>). Lo studio è iniziato nel 2004 ed ha arruolato pazienti con cognitiv  normale (NC) e con le forme pre-clinica (MCI) e clinica (MA) della malattia di Alzheimer. Il dataset di studio, derivato dal dataset originale,   costituito da 1166 soggetti (498 NC e 668 MCI) in cui, nell'arco di circa 15 anni, si sono verificati 315 eventi, ovvero, variazioni di stato di salute da NC a MCI o MA e da MCI a MA.

L'analisi univariata dei tempi di evento condotta con lo stimatore di Kaplan Meier mostra un tempo alla mediana pari a circa 10 anni, un'incidenza di evento cumulata pari al 54.8% ed una frequenza del 73% di 'censoring'. Il logrank test per la differenza tra le curve relative ai soggetti con e senza FA mostra un valore della 'p' pari a 0.19, al di sopra del valore soglia del 5%.

Per l'analisi multivariata è stato utilizzato il modello proporzionale di Cox per verificare l'eventuale effetto confondente di alcune variabili (età, sesso, anni di educazione, etnia, presenza della variante ApoE4) sul fattore di interesse: la presenza/assenza di FA. Oltre a verificare l'assunto della proporzionalità e la *goodness of fit* del modello si è stimata la 'stabilità' dei risultati mediante una 'verifica interna' con la tecnica del bootstrap.

Solo l'età e la presenza della variante ApoE4 sono state selezionate come significative ed incluse nel modello finale utilizzando l'algoritmo '*Multivariable Fractional Polynomials*'.

La stima del 'peso relativo' che ciascun fattore ha nel condizionare l'outcome, ovvero, i tempi di evento, si basa su due valutazioni complementari

La prima prende in considerazione gli hazard ratio (HR) e fornisce un giudizio su quanto viene modificato l'HR in relazione a definite differenze nel rapporto degli hazard. Una variazione di una decade di età comporta un incremento del 37% del rischio di evento, mentre la presenza della variante ApoE4 comporta un incremento del 168%.

La seconda valutazione dei 'pesi relativi' prende in esame la quota dell' $R^2$  globale (ovvero della variabilità spiegata dal modello) riferibile a ciascun fattore. La quota di  $R^2$  attribuibile al fattore ApoE4 (87.7%) è notevolmente più rilevante dell'età (12.3%).

Effettuando una verifica del modello finale su una serie ampia (1000) di repliche bootstrap, si osserva che il fattore presenza/assenza di FA, non incluso nel modello finale in quanto non significativo, mostra una frequenza di inclusione al bootstrap pari al 52.2%.

Ciò suggerisce che, per questo fattore, lo 'stress' dovuto alla induzione di variabilità casuale (bootstrap) crea una 'instabilità' della risposta al test.

### Conclusione

L'analisi dei risultati del presente studio non mostra alcuna associazione significativa tra l'incidenza di malattia di Alzheimer e la presenza di fibrillazione atriale suggerendo che la presenza di FA, pur condizionando la presenza di demenza di origine vascolare, non incide sulla comparsa ed evoluzione della malattia di Alzheimer.

Tuttavia, alcuni elementi impongono cautela nel trarre le conclusioni finali.

La sottostima della già bassa prevalenza dei FA unitamente al rilevante numero di soggetti 'censored' ed il rapido declino dei soggetti a rischio durante il follow-up riducono l'accuratezza dei parametri misurati.

A ciò si aggiunge l'incertezza nell'attribuzione dell'etichetta di 'significatività' o 'NON significatività' legata alla 'instabilità' al campionamento 'bootstrap'.

In conclusione, per quanto i dati rilevati nel dataset ADNI depongono per un'assenza di associazione tra la presenza di FA e l'incidenza di malattia di Alzheimer, vari fattori non consentono di ottenere un potere discriminante dell'analisi adeguato a trarre affermazioni conclusive.