



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

**Μέθοδοι τεχνητής νοημοσύνης – βαθιάς  
μάθησης για τη διάγνωση της νόσου  
Alzheimer με απεικονιστικές μεθόδους**

**ΜΑΓΙΑΚΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ**

**Αριθμός Μητρώου: 15059**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια  
Αικατερίνη Σκουρολιάκου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια**

**Αθήνα 09/03/2023**

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Η Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Σκουρολιάκου Αικατερίνη

Αν. Καθηγήτρια

Δαυίδ Ευστράτιος

Επ. Καθηγητής

Καλύβας Νεκτάριος

Αν. Καθηγητής

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

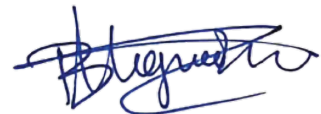
Η υπογράφουσα Μαγιάκου Βασιλική του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου 15059 φοιτήτρια του Τμήματος Μηχανικών Βιοιατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Η Δηλούσα

Μαγιάκου Βασιλική



## Περίληψη

Η ανίχνευση εγκεφαλικών ασθενειών σε πρώιμο στάδιο μπορεί να κάνει τεράστια διαφορά στην προσπάθεια ίασής τους. Τα τελευταία χρόνια, η χρήση της τεχνητής νοημοσύνης (TN) αυξάνεται σε όλους τους τομείς της επιστήμης και αναμφίβολα φέρνει επανάσταση στον τομέα της νευρολογίας. Η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στην ιατρική επιστήμη έχει κάνει την πρόβλεψη και την ανίχνευση εγκεφαλικών ασθενειών πιο ακριβή και αποτελεσματική. Ταυτόχρονα, δεκαετίες πειραματικής και κλινικής έρευνας συνέβαλαν στην αποκάλυψη πολλών μηχανισμών παθογένεσης της νόσου Αλτσχάιμερ (NA), αλλά η λύση είναι ακόμα απροσδιόριστη. Η πρόσφατη ανάπτυξη πρωτοβουλιών ανοιχτής ανταλλαγής πολυτροπικών δεδομένων που συλλέγουν δεδομένα τρόπου ζωής, κλινικών και βιολογικών δεδομένων από ασθενείς με NA έχει παράσχει έναν δυνητικά απεριόριστο όγκο πληροφοριών για τη νόσο, που υπερβαίνει κατά πολύ την ανθρώπινη ικανότητα αντίληψης. Επιπλέον, η ενσωμάτωση Μεγάλων Δεδομένων (Big Data) από μελέτες πολλαπλών ομικών δεδομένων παρέχει τη δυνατότητα διερεύνησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών ολόκληρου του βιολογικού συνεχούς της NA. Σε αυτή τη μελέτη, παρουσιάζουμε μια ανασκόπηση σχετικά με τις πρόσφατες προσεγγίσεις βαθιάς μάθησης (BM) στην ανίχνευση της NA, τις διάφορες τεχνικές εξαγωγής χαρακτηριστικών στη διάγνωση της, τα πρόσφατα ευρήματα και τις μελλοντικές προκλήσεις για την τεχνητή νοημοσύνη στην έρευνα κατά της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, μελετάμε τη χρήση εργαλείων διάγνωσης με τη βοήθεια υπολογιστή στη διάγνωση της NA και τη χρήση της τεχνητής νοημοσύνης στη πιθανή υποστήριξη κλινικών πρακτικών για την πρόβλεψη του ατομικού κινδύνου εξέλιξης της NA, καθώς και τη διαστρωμάτωση των ασθενών, προκειμένου να αναπτυχθούν τελικά αποτελεσματικές και εξατομικευμένες θεραπείες. Η έρευνα βασίζεται σε πρόσφατη βιβλιογραφία, δίνοντας έμφαση σε 36 άρθρα σχετικά με την νόσο. Τέλος, συνοψίζονται τα βασικά ευρήματα από τα αναθεωρημένα άρθρα και συζητούνται ορισμένα σημαντικά ζητήματα που σχετίζονται με τις διαγνωστικές προσεγγίσεις της NA που βασίζονται στη BM.

**Λέξεις κλειδιά:** Νόσος Αλτσχάιμερ, μαγνητική τομογραφία, λειτουργική μαγνητική τομογραφία, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, νευροαπεικόνιση, βαθιά μάθηση, νευρωνικά δίκτυα, αλγόριθμοι, τεχνητή νοημοσύνη, βιοδείκτες, αυτοκωδικοποιητές, πολυτροπικά.

## Abstract

Detecting brain diseases at an early stage can make a huge difference in trying to cure them. In recent years, the use of artificial intelligence (AI) has been increasing in all fields of science and is undoubtedly revolutionizing the field of neurology. The application of AI in medical science has made the prediction and detection of brain diseases more accurate. In this study, we present a review on recent deep learning (DL) approaches in Alzheimer's disease (AD) detection. Recent articles on the disease are discussed with emphasis on 35 of them. In addition, a brief overview of the different feature extraction techniques used in AD diagnosis is provided. Decades of experimental and clinical research have contributed to uncovering many mechanisms in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), but the solution is still undefined. The recent development of open multimodal data sharing initiatives that collect lifestyle, clinical, and biological data from patients with AD has provided a potentially limitless amount of disease information far beyond human comprehension. In addition, the integration of Big Data from multi-omic data studies provides the possibility to investigate the pathophysiological mechanisms of the entire biological continuum of AD. In this review, we focus on recent findings and future challenges for AI in AD research. In particular, we discuss the use of computer-aided diagnostic tools to diagnose AD and the use of artificial intelligence to potentially support clinical practices to predict the individual risk of AD progression as well as patient stratification, in order to ultimately develop effective and personalized treatments. Finally, key findings from the reviewed articles are summarized and some important issues related to DL-based AD diagnostic approaches are discussed.

**Key words:** Alzheimer disease, MRI, fMRI, PET scan, neuroimaging, deep learning, deep neural networks, algorithms, artificial intelligence, biomarkers, autoencoders, multimodal.

### **Ευχαριστίες:**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κ. Αικατερίνη Σκουρολιάκου, για την εμπιστοσύνη και την υποστήριξη που μου έδειξε καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, για όλα όσα μου έμαθε αυτό το χρονικό διάστημα και γενικά την άψογη συνεργασία που είχαμε.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω, με όλη μου την αγάπη, τους δικούς μου ανθρώπους, την οικογένεια μου και τους φίλους μου για την αμέριστη συμπαράσταση και στήριξη τους σε αυτήν την περίοδο της ζωής μου.

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	4
Abstract .....	5
Περιεχόμενα.....	7
Κατάλογος Εικόνων.....	10
Κατάλογος Πινάκων .....	10
Συντομογραφίες .....	11
Εισαγωγή .....	12
Γενικό Μέρος.....	14
Κεφάλαιο 1    Νόσος Alzheimer (NA).....	14
1.1    Ορισμός – Ιστορική αναδρομή.....	14
1.2    Νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά.....	16
1.3    Αίτια της νόσου.....	20
1.4    Στάδια της νόσου.....	22
1.4.1    Αρχικό στάδιο .....	22
1.4.2    Μεσαίο στάδιο .....	23
1.4.3    Τελικό στάδιο.....	23
1.5    Διάγνωση – θεραπεία .....	23
1.6    Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης.....	25
Κεφάλαιο 2    Απεικονιστικές τεχνικές.....	27
2.1    MRI .....	27
2.1.1    Ιστορική αναδρομή μαγνητικής τομογραφίας .....	27
2.1.2    Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός (ΠΜΣ, NMR) .....	29
2.1.3    Χρόνοι χαλάρωσης .....	30
2.1.4    Δομή μαγνητικού τομογράφου .....	35
2.1.5    Λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI).....	37
2.1.6    Το σήμα BOLD.....	37

2.2	PET.....	38
2.2.1	Λειτουργία και εφαρμογές της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) 39	
2.2.2	Ραδιοφάρμακα απεικόνισης.....	40
2.2.3	Κύκλωτρο .....	41
2.2.4	Τεχνική PET και NA.....	43
Κεφάλαιο 3	Τεχνικές τεχνητής νοημοσύνης – BM.....	44
3.1	Γενικά.....	44
3.2	Βασικά Στοιχεία .....	46
3.3	Εποπτευόμενη μάθηση.....	48
3.4	Μοντέλα BM.....	50
3.4.1	Πλεονεκτήματα.....	51
3.4.2	Παραλλαγές μοντέλων BM.....	52
3.4.2.1	Πλήρως συνδεδεμένα νευρωνικά δίκτυα (FNN).....	52
3.4.2.2	Συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN).....	53
3.4.2.3	Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα (GAN) .....	55
3.4.2.4	Αυτόματοι κωδικοποιητές .....	56
3.4.2.5	Δίκτυα βαθιάς πεποίθησης (DBN) .....	57
3.4.2.6	Επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα (RNNs) .....	57
3.4.2.7	Η τεχνολογία Freesurfer ROI .....	57
3.4.2.8	Δεδομένα από μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS).....	59
3.4.2.9	Αλγόριθμοι ταξινόμησης.....	59
Ειδικό Μέρος	.....	62
Κεφάλαιο 4	Μεθοδολογία.....	62
4.1	Διαθέσιμοι πόροι δεδομένων για έρευνα της NA .....	62
4.2	Η διαδικασία .....	63
4.2.1	Λέξεις Κλειδιά .....	64



4.2.2	Διαλογή με βάση τον τύπο άρθρου.....	64
4.2.3	Έλεγχος καταλληλότητας .....	64
Κεφάλαιο 5	Ερευνητικές Μελέτες για την Πρόβλεψη της ΝΑ με χρήση της ΒΜ	65
5.1	Γενικά - Κατηγοριοποίηση.....	65
5.2	Ανασκόπηση εξέλιξης της χρήσης βιοεικόνων σε συνδυασμό με την ΒΜ ..	66
5.3	Ερευνητικές Μελέτες για την ταξινόμηση της ΝΑ ή / και την πρόβλεψη της εξέλιξης της MCI σε ΝΑ με χρήση ΒΜ .....	71
5.3.1	2018.....	72
5.3.2	2019.....	76
5.3.3	2020.....	82
5.3.4	2021.....	86
5.3.5	2022.....	87
5.3.6	2023.....	92
Κεφάλαιο 6	Συζήτηση.....	94
	Συμπεράσματα .....	99
	Παράρτημα: Βιβλιογραφία ειδικού Μέρους.....	106
	Αναφορές .....	108

## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Dr.Alois Alzheimer .....	15
Εικόνα 2. Απώλειες ΝΑ.....	16
Εικόνα 3. Απεικόνιση νευριτιδικών πλακών σε εγκέφαλο με ΝΑ .....	18
Εικόνα 4.Κροταφικός φλοιός ασθενούς με ΝΑ. Μαύρα βέλη υποδεικνύουν τις νευριτιδικές πλάκες και κόκκινα βέλη οι νευρωνοδιακές συσσωρεύσεις (NFTs) .....	19
Εικόνα 5. Στάδια εξέλιξης της ΝΑ .....	23
Εικόνα 6.Ο πρώτος σαρωτής MRI ολόκληρου του σώματος από τον Damadian.....	28
Εικόνα 7. Φάσμα NMR 12C από υγιές ήπαρ .....	29
Εικόνα 8.Ο χρόνος που χρειάζεται το σύστημα των πυρήνων να επιστρέψει στην κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας μετά από διέγερση λόγω παλμού ραδιοσυχνότητας (RF) δηλαδή να ανακτήσει το 63% της τιμής της διαμήκους μαγνήτισης .....	32
Εικόνα 9. Χρόνοι T1 και T2. Πηγή: (McRobbie, Moore, Graves, & Prince, 2017) ...	33
Εικόνα 10.Χρόνοι T1, T2 και T2* .....	34
Εικόνα 11. Δομή μαγνητικού τομογράφου. Πηγή: (Κουτσούρης & Παυλόπουλος, 2004) .....	36
Εικόνα 12. Μαγνητικός τομογράφος .....	37
Εικόνα 13.Σχήμα τεχνικής PET .....	39
Εικόνα 14. Κύκλωτρο.....	42
Εικόνα 15. Τεχνητό νευρωνικό δίκτυο .....	45
Εικόνα 16. ROC curves and area under curve (AUC).....	71

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Ευρέως χρησιμοποιούμενα ραδιονουκλίδια.....	40
Πίνακας 2. Παραλλαγές μοντέλων ΒΜ .....	52
Πίνακας 3. Διαθέσιμοι πόροι δεδομένων για έρευνα ΝΑ: Πηγές ανά τύπο δεδομένων .....	63
Πίνακας 4. Πλήθος και έτος δημοσίευσης των της βιβλιογραφικής ανασκόπησης ....	63

## Συντομογραφίες

Συντομογραφία	Επεξήγηση	Συντομογραφία	Επεξήγηση
ABIDE	Ανταλλαγή Δεδομένων Απεικόνισης Αυτιστικού Εγκεφάλου	IR-SPGR	Αλλοιωμένη ηχώ κλίσης κατά την προετοιμασία ανάκτησης αναστροφής*
ADNI	Πρωτοβουλία Νευροαπεικόνισης για τη Νόσο του Αλτσχάιμερ	LR	Λογιστική παλινδρόμηση
APP	Πρόδρομος πρωτεΐνη αμυλοειδούς	LSTM	Μακροπρόθεσμη βραχυπρόθεσμη μνήμη ( Long short-term memory)
AUC	Εμβαδό υπό την καμπύλη ROC (Area under curve)	MCC	Μεταβλητή συσχέτισης Matthew
BAC	Συντελεστής ισοσταθμισμένης ακρίβειας	MCI	Ήπια Γνωστική Διαταραχή
BOLD	Σήμα εξαρτώμενο από το επίπεδο του οξυγόνου στο αίμα	MNI	Montreal Neurological Institute
CDR	Βαθμολογίες κλινικής αξιολόγησης άνοιας	MPRAGE	Ηχώ ταχείας κλίσης κατά την προετοιμασία για μαγνητική*
CMRGlu	Ρυθμός μεταβολισμού της γλυκόζης	MRI	Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου(Magnetic Resonance Imaging)
CMRO2	Ρυθμός μεταβολισμού του οξυγόνου	NFTs	Νευρωινιδιακές συσσωρεύσεις
CNN	Συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα - Convolutional Neural Network	NMR	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
COVN	Συνελκτικό επίπεδο μοντέλου CNN	NSAIDS	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
CT	Αξονική Τομογραφία (computed tomography)	OASIS	Σειρά Μελετών Απεικόνισης Ανοικτής Πρόσβασης
DAE	Αρχιτεκτονική βαθιάς αυτο-κωδικοποίησης	PCA	Ανάλυση τρόμου φάσης κύριου συστατικού
DBM	Βαθιά Μηχανή Boltzmann	PET	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων(positron emission tomography)
DBN	Δίκτυα βαθιάς πεποίθησης	POOL	Επίπεδο κεντρικού συστήματος συγκέντρωσης* μοντέλου CNN
dFCS	Δυναμική λειτουργική ισχύς συνδεσιμότητας	RELU	Επίπεδο Κανονικοποίησης μοντέλου CNN
DLB	Άνοια με σωματία Lewy (dementia with Lewy bodies)	RF	Παλμός ραδιοσυχνότητας(Radio frequency)
DSC	Μεταβλητή ομοιότητας Dice	RNN	Επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα
EL	Εκμάθηση συνόλου*	ROC	Καμπύλη Χαρακτηριστικών λειτουργίας δέκτη
FC	Πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο μοντέλου CNN	rs-fMRI	Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας
FDG	Φθοριοδεοξυγλυκόζη	SICA	Εφαρμογή ανεξάρτητης ανάλυσης χωρικών συνιστωσών
FID	Απόσταση εκκίνηση Frechet	SPECT	Τομογραφία εκπομπής μονού φωτονίου
fMRI	Λειτουργική μαγνητική τομογραφία(functional Magnetic Resonance Imaging)	SVM	Μηχανή διανυσματικής υποστήριξης (support vector machine)
FNN	Πλήρως συνδεδεμένα νευρωνικά δίκτυα	TICS-J	Τηλεφωνική συνέντευξη για αξιολόγηση της γνωστικής ικανότητας
FSBi-LSTM	Πλήρως στοιβαγμένη αμφίδρομη βραχυπρόθεσμη μνήμη	UMAP	Ομοιόμορφη πολλαπλή προσέγγιση και προβολή
FSG	Γεννήτρια Ακολουθίας Χαρακτηριστικών	voxel	Ογκοστοιχείο
GANs	Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα	XGBoost	Ενίσχυση ακραίας κλίσης
GMM	Μοντέλο μίξης Gauss	BM	Βαθιά Μάθηση
GPU	Μονάδα γραφικής επεξεργασίας	ΔΑΦ	Διαταραχή αυτιστικού φάσματος
Hb	Μη οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη	ΔΕ	Δείγμα ελέγχου - υγιές δείγμα
HbO2	Οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη	ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
HC	Ασθενείς υγιούς γνωστικής ικανότητας	NA	Νόσος του Alzheimer
iRF	Επαναλαμβανόμενο τυχαίο δάσος (Random forest)	TN	Τεχνητή Νοημοσύνη

## Εισαγωγή

Η νόσος του Alzheimer (εφεξής ΝΑ) είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας, η οποία είναι μια προοδευτική διαταραχή του εγκεφάλου που εμφανίζεται ως επί το πλείστον στα τέλη της ζωής (Kwon & Lee, 2021). Σε σύγκριση με τις προηγούμενες λειτουργίες του ασθενούς, η μείωση της μνήμης και άλλων γνωστικών λειτουργιών σημειώνεται ως πρωτογενές σύνδρομο άνοιας. Το 2006, ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΝΑ ήταν 26,6 εκατομμύρια, και ο αριθμός αυτός αναμένεται να διπλασιάζεται κάθε 20 χρόνια. Μέχρι το 2046, το 1,2% του παγκόσμιου πληθυσμού θα επηρεαστεί από την ΝΑ. Συγκεκριμένα, από 18<sup>η</sup> κύρια αιτία θανάτου το 2016 προβλέπεται ότι θα καταλάβει την 6<sup>η</sup> θέση το 2040 (Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018, σ. 21). Η άνοια επηρεάζει περισσότερους από 50 εκατομμύρια ανθρώπους και σκοτώνει περίπου 1,5 εκατομμύρια ετησίως παγκοσμίως, καθιστώντας την τρίτη κύρια αιτία θανάτου στις χώρες υψηλού εισοδήματος (Holtzman, Mandelkow, & Selkoe, 2012; Weller & Budson, 2018).

Η νόσος του Alzheimer (ΝΑ) είναι ο κύριος ένοχος. Σύμφωνα με την Ένωση Alzheimer, εκτιμάται ότι 5,8 εκατομμύρια Αμερικανοί ζουν με ΝΑ. Χωρίς αποτελεσματικές θεραπείες, 16 εκατομμύρια Αμερικανοί θα μπορούσαν να έχουν ΝΑ έως το 2050, με 9,1 εκατομμύρια από αυτούς ηλικίας 70 ετών και άνω, σύμφωνα με προβλέψεις της Zissimopoulos και των συνεργατών της (Zissimopoulos, Crimmins, & St.Clair, 2014; Zhu, Zissimopoulos, & Crimmins, 2021).

Η αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων σε όλο τον κόσμο επιταχύνει τον παγκόσμιο επιπολασμό της ΝΑ, με αυξανόμενο κόστος. Το 2010, το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ δαπάνησε περίπου 300 δισεκατομμύρια δολάρια για την ΝΑ, έναν συνδυασμό τόσο επίσημων ιατρικών δαπανών από γιατρούς, νοσηλείας και συνταγογραφούμενων φαρμάκων (180 δισεκατομμύρια δολάρια) όσο και άτυπων δαπανών για τους κατ' οίκον φροντιστές (120 δισεκατομμύρια δολάρια). Το μεγαλύτερο μέρος του λογαριασμού (75%) επωμίστηκε το Κρατικό σύστημα υγείας. Αν αφεθούν ανεξέλεγκτες, αυτές οι δαπάνες αναμένεται να εκτιναχθούν τις επόμενες δεκαετίες, φτάνοντας τα 1,5 τρισεκατομμύρια δολάρια εκτιμάται ότι έως το 2050. Η ανάγκη για μια σημαντική ανακάλυψη στην έρευνα της ΝΑ είναι σαφής. Όταν ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ ενέκρινε την τακρίνη (Cognex®) στις αρχές της δεκαετίας του 1990, το status quo της θεραπείας της ΝΑ ήταν ένα από τα

αυξητικά αλλά παροδικά οφέλη για τη μειοψηφία των ασθενών που είχαν ανοχή στη θεραπεία (Yang, Kim, Lee, & Young, 2016).

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας που ακολούθησε, ακαδημαϊκοί ερευνητές και κατασκευαστές φαρμάκων ανανέωσαν τη δέσμευσή τους να βρουν έναν τρόπο πρόληψης ή θεραπείας της ΝΑ, με αρκετές θεραπείες διαχείρισης συμπτωμάτων που εγκρίθηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1990 και στις αρχές της δεκαετίας του 2000. Μέσα σε αυτό το ξαφνικό κύμα καινοτομίας, μια διεπιστημονική ομάδα ερευνητών ιατρικής, δημόσιας υγείας και πολιτικής συγκλήθηκε το 2001 για να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των νέων τεχνολογιών υγείας τις επόμενες δεκαετίες σε τρεις ασθένειες που επηρέασαν περισσότερο τους ηλικιωμένους: καρδιαγγειακές παθήσεις, ΝΑ και καρκίνο. Αναπτύσσοντας μια ομαδική διαδικασία κρίσης για την ταξινόμηση της πιθανότητας διαφορετικών αυξανόμενων προόδων στην πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία αυτών των ασθενειών, σκοπό είχε να ενημερωθούν για καλύτερες αποφάσεις πολιτικής κατά την εφαρμογή αυτών των καινοτομιών (Matthews, 2010; Serrano-Pozo, Frosch, Masliah, & Hyman, 2011).

Καθώς μόλις πέρασε η 20ή επέτειος αυτής της έρευνας, αξιολογήθηκε η ακρίβεια αυτών των προβλέψεων για την ΝΑ και τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Διαπιστώσαμε ότι η συμβολή των ειδικών, αν και δεν ήταν πλήρως ακριβής, παρείχε μια χρήσιμη έμφαση στη μακροπρόθεσμη καινοτομία (Perl, 2010). Το έργο αυτό συμπίπτει με ένα άλλο κύμα πολλά υποσχόμενων καινοτομιών ΝΑ: Η κλινική και προκλινική έρευνα για την ΝΑ έχει κερδίσει αυξανόμενη υποστήριξη, με μεγάλες ροές ιδιωτικής και δημόσιας χρηματοδότησης που υποστηρίζουν εργασίες για νέες προσυμπτωματικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές. Το 2020, τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας θα δαπανήσουν περίπου 2,8 δισεκατομμύρια δολάρια για τη βασική έρευνα σχετικά με την ΝΑ και ενδέχεται να διατεθούν νέες θεραπείες για τη νόσο εάν οποιοδήποτε παράγοντες Φάσης III λάβουν ρυθμιστική έγκριση (Graham & James, 2014).

## Γενικό Μέρος

### Κεφάλαιο 1 Νόσος Alzheimer (NA)

Η νόσος Alzheimer είναι μια προοδευτική, εκφυλιστική διαταραχή που επηρεάζει τον εγκέφαλο και οδηγεί σε απώλεια μνήμης και άλλα γνωστικά και συμπεριφορικά προβλήματα. Αποτελεί την πιο κοινή αιτία άνοιας, ενός γενικού όρου που χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια πτώση των νοητικών ικανοτήτων αρκετά σοβαρή ώστε να παρεμβαίνει στην καθημερινή ζωή. Η νόσος Alzheimer προσβάλλει συνήθως άτομα άνω των 65 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε άτομα ηλικίας 40 και 50 ετών. Είναι σημαντικό είδος άνοιας διότι αφορά το 60-70% των περιπτώσεων, παρουσιάζει παθολογοανατομικές αλλαγές στο εγκέφαλο, οι οποίες είναι μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές αλλαγές λόγω γήρατος. Οι αλλαγές αυτές διαπιστώνονται κλινικά μόνο μετά τον θάνατο μέσω αυτοψίας του εγκεφάλου (Weller & Budson, 2018).

Ο όρος «νόσος Alzheimer» εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 1910. Η ραγδαία ανάπτυξη των επιστημών και των ιατρικών τεχνολογιών είχαν ως αποτέλεσμα την βελτίωση των τεχνικών διάγνωσης και θεραπείας της άνοιας. Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα φαίνεται τα αποτελέσματα της τρέχουσας συμπτωματικής θεραπείας να είναι ακόμη περιορισμένα, παρ'όλα αυτά αναμένεται δραματική βελτίωση στο μέλλον λόγω της συνεχούς έρευνας σχετικά με τις στρατηγικές τροποποίησης της θεραπείας στο αρχικό στάδιο της νόσου (Yang, Kim, Lee, & Young, 2016).

#### 1.1 Ορισμός – Ιστορική αναδρομή

Η νόσος Alzheimer αποτελεί την κυριότερη από τις νευροεκφυλιστικές νόσους που προκαλούν άνοια. Ο όρος άνοια αναφέρεται σε μια κατάσταση εξασθένησης των νοητικών λειτουργιών με επιρροή για ανεξάρτητη διαβίωση του ατόμου. Αναλυτικότερα η νόσος Alzheimer χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή ανάπτυξη παθολογικών διεργασιών σε τμήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), με αποτέλεσμα την καταστροφή των νευρικών κυττάρων και την ατροφία του εγκεφάλου. Καθώς οι διεργασίες αυτές προσβάλλουν μεγαλύτερες περιοχές, τα συμπτώματα αυξάνονται και εντείνονται, με συνηθέστερη τη διαταραχή της πρόσφατης αυτοβιογραφικής μνήμης (Bertios, 1990).

Η λέξη «άνοια» εμφανίστηκε πρώτη φορά στην ιστορία της ανθρωπότητας γύρω στο 600 μ.Χ.. Ο Άγιος Ισίδωρος (500-636 μ.Χ.), αρχιεπίσκοπος της Σεβίλλης,

χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο «άνοια» στο βιβλίο του «Ετυμολογίες». Η νόσος Alzheimer (ΝΑ) εμφανίστηκε ως η πιο διαδεδομένη μορφή ψυχικής ανεπάρκειας στο τέλος της ζωής των ανθρώπων. Η ΝΑ ανακαλύφθηκε πριν από περίπου 119 χρόνια, το 1901, όταν μια ασθενής η Auguste Deter σε ηλικία 51 ετών εισήχθη στο Ψυχιατρικό Νοσοκομείο της Φρακφούρτης, όπου και μελετήθηκε από τον Γερμανό νευρολόγο Alois Alzheimer (1864-1915), μέχρι τον θάνατο της το 1906 (Selkoe, 2001).

Στη συνέχεια ο εγκέφαλος και τα ιατρικά αρχεία στάλθηκαν στο Μόναχο, στο Βασιλικό Ψυχιατρικό Νοσοκομείο, όπου εργαζόταν ο Alzheimer με τον μέντορα του και φημισμένο Γερμανό ψυχίατρο της εποχής Emil Kraepelin (1856-1926). Μετά από εκτενείς νεκροψίες και με την βοήθεια των Ιταλών γιατρών Perusini και Bonfiglio, χρησιμοποιώντας τεχνικές χρώσης αργύρου ο Alzheimer διαπίστωσε ασυνήθη χαρακτηριστικά, όπως διαπλεκόμενες νευρικές ίνες. Η νόσος πήρε την ονομασία της από τον Dr. Alois Alzheimer (Εικόνα 1) γιατί πρώτος παρατήρησε τις αφύσικες αυτές αλλαγές στον ιστό του εγκεφάλου κάνοντας τες πλέον χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου.



Εικόνα 1. Dr.Alois Alzheimer

<https://www.landmarkmemorycare.com/alois-alzheimer-the-man-and-the-disease-he-named/>

Ωστόσο, το κλινικοπαθολογικό αυτό σύνδρομο που πλέον φέρει το όνομα του Γερμανού ψυχίατρου δεν είχε αναγνωρισθεί ούτε από τον ίδιο ούτε από το κοινό του ότι μπορεί να διακριθεί από την κοινή γεροντική άνοια. Πράγματι, μέχρι την δεκαετία του 1960 μετά από μελέτες που πραγματοποίησαν οι Blessed, Minson και Roth, στο Newcastle της Αγγλίας, έδειξαν ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ του αριθμού των γεροντικών πλακών στον εγκεφαλικό φλοιό και την σοβαρότητα της νοητικής στέρησης, ενώ δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα σε γεροντικές και προ-γεροντικές περιπτώσεις. Επίσης παρατήρησαν κάποιες κοινές ιστολογικές αλλοιώσεις στους

διάφορους τύπους άνοιας. Με τα δεδομένα αυτά, δημιούργησαν μια ξεχωριστή ενότητα, την άνοια τύπου Alzheimer. Αυτό βέβαια ξεκίνησε να αλλάζει με την έλευση της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας, επιτρέποντας στον Michael Kidd στην Αγγλία και στον Robert Terry στις Ηνωμένες Πολιτείες να περιγράψουν τις δυο βασικές βλάβες με τις οποίες ήταν συνδεδεμένη η νόσος, τις γεροντικές (νευριτικές) πλάκες και τους νευροϊνιδιακούς σωρούς. Μέχρι την δεκαετία του 1970, κάποιες εκφυλιστικές παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος περιγραφόντουσαν με τον όρο «προ-γεροντικές» με χαρακτηριστικά όπως απώλεια μνήμης, ξαφνική ή σταδιακή, και την προσβολή ατόμων πάνω από 50 ετών. Οι γιατροί θεωρούσαν πολύ σπάνιες τις παθήσεις αυτές με σπανιότερη την νόσο του Alzheimer (Selkoe, 2001).

Οι ανακαλύψεις της τελευταίας 20ετίας και η μεγαλύτερη γνώση της βιολογίας της νόσου Alzheimer από κάθε άλλη νευροψυχιατρική νόσο ή διαταραχή, μετέβαλαν την λανθασμένη αντίληψη της κοινωνίας και ο όρος άρχισε να γίνεται πιο οικείος στον σύγχρονο άνθρωπο. Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα παρατηρείται ότι εκτός των νευρολόγων και των ψυχιάτρων που έχουν εξειδικευτεί στην νευροψυχιατρική, υπάρχει σοβαρό έλλειμμα στην ενημέρωση των άλλων ειδικοτήτων για το μέγεθος και την σωστή αντιμετώπιση του προβλήματος (Holtzman, Mandelkow, & Selkoe, 2012).

## 1.2 Νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά

Τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου του Alzheimer (NA) περιλαμβάνουν «θετικές» βλάβες όπως πλάκες αμυλοειδούς και εγκεφαλική αμυλοειδή αγγειοπάθεια, νευροϊνιδικοί σωροί και νευρογαγγλιακές αποκρίσεις και «αρνητικές» βλάβες όπως νευρωνική και συναπτική απώλεια (Εικόνα 2) (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah, & Hyman, 2011; Elliott, Rojo, & Ribe, 2018).



Εικόνα 2. Απώλειες NA  
<https://medicalxpress.com/news/2018-05-alzheimer.html>



Οι απώλειες αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την ολική φλοιώδη ατροφία σε μεγάλα δείγματα ιστού με εμφάνιση την διεύρυνση αυλάκων, ατροφία των ελίκων, πάχυνση του φλοιού και αντιρροπιστική διεύρυνση των κοιλιών, που παρατηρούνται στα τελευταία στάδια της νόσου.

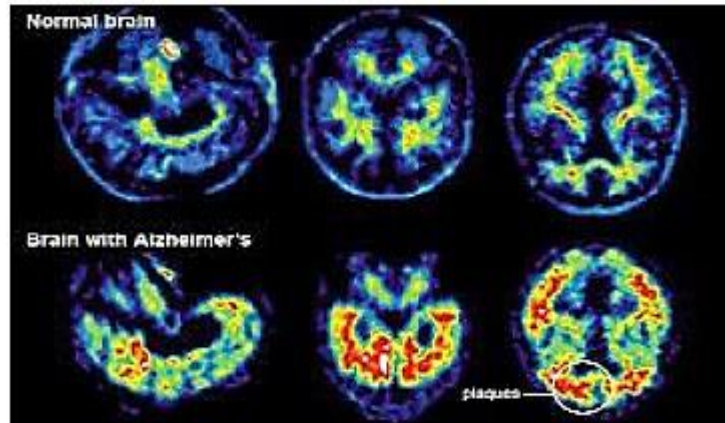
Ωστόσο, μπορεί να υπάρξει επιλεκτική συρρίκνωση του ινιακού πόλου και μια περισσότερο εμφανής διάταση του κροταφικού κέρατος της πλάγιας κοιλίας εξαιτίας της επιλεκτικής ατροφίας του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής. Η συναπτική απώλεια σε μικροσκοπικό επίπεδο θεωρείται από ορισμένους ερευνητές ως κρίσιμη παθολογική μεταβολή, λόγω της υψηλής συσχέτισής της με το επίπεδο σοβαρότητας της άνοιας, όπως αυτό έχει αξιολογηθεί από κλινικές μετρήσεις. Πέρα από την απώλεια κυττάρων, βασικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι αυτά που περιεγράφηκαν αρχικά από τον Alzheimer και σήμερα αναφέρονται ως γεροντικές ή νευριτικές πλάκες και νευροϊνιδιακές συσσωρεύσεις (βλάβες). Ο κοκκιωματώδης και κεντοπιώδης εκφυλισμός και η αμυλοειδή αγγειοπάθεια είναι παθολογίες της νόσου οι οποίες παρατηρούνται μικροσκοπικά. Τα μικροσκοπικά παθολογοανατομικά ευρήματα αποτελούν τα σπουδαιότερα χαρακτηριστικά και συνίστανται σε παθολογικές εναποθέσεις αδιάλυτων πρωτεϊνών στον εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο χώρο. Παρόλα αυτά αξίζει να σημειωθεί ότι η σχέση αυτών των ιστολογικών αλλαγών με την παθογένεια της νόσου παραμένει θεωρητική (Matthews, 2010). Αυτό συμβαίνει διότι σε γενικές γραμμές οι αλλαγές που παρατηρούνται και συνδέονται με την φύση της νόσου πολλές φορές είναι ίδιες με αυτές που παρατηρούνται σε ευρήματα εγκεφάλων ηλικιωμένων ατόμων με φυσιολογική λειτουργία εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της ζωής (Perl, 2010).

Οι γεροντικές ή νευριτικές πλάκες είναι αργυρού χρωματισμού και αποτελούνται από εξωκυττάρια εναποθέσεις αμυλοειδούς, κατανεμημένες στον φλοιό και στον ιππόκαμπο παρουσιάζοντας διάφορα στάδια ανάπτυξης (Εικόνα 3). Οι πλάκες αυτές περιέχουν ένα κεντρικό πυρήνα της πρωτεΐνης β-αμυλοειδούς (Αβ), ένα πεπτίδιο 40-42 αμινοξέων, τα οποία προέρχονται από την πρωτεολυτική διάχυση μιας μεγάλης διαμεμβρανικής προδρόμου πρωτεΐνης αμυλοειδούς APP<sup>1</sup>. Η Αβ αρχικά θεωρούνταν ως μια μη φυσιολογική πρωτεΐνη, παρόλα αυτά μετέπειτα στοιχεία έδειξαν ότι η Αβ παράγεται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού μεταβολισμού με την συνδρομή δυο

---

<sup>1</sup> amyloid precursor protein

πρωτεασών, της β-σεκρετάσης και γ-σεκρετάσης. Η Αβ συσσωρεύεται έξω από το κύτταρο κατά την επεξεργασία της APP. Η τριτοταγής διαμόρφωση του κλάσματος είναι η β-δομή (πτυχωτή επιφάνεια) που το καθιστά αδιάλυτο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να συσσωρεύεται αργά στον εξωκυττάριο χώρο έχοντα τοξική δράση για τις παρακείμενες συνάψεις και τους γειτονικούς νευρώνες, προκαλώντας καταστροφή των μεμβρανικών συνάψεων και τελικά κυτταρικό θάνατο (Elliott, Rojo, & Ribe, 2018).

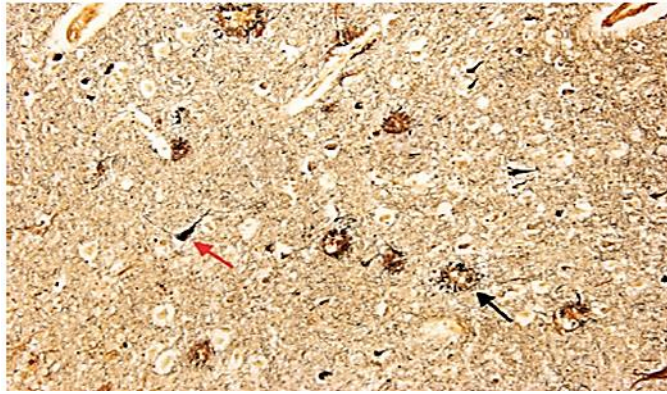


Εικόνα 3. Απεικόνιση νευριτιδικών πλακών σε εγκέφαλο με ΝΑ  
<https://www.alamy.com/stock-photo-normal-and-alzheimer-brains-pet-scans-135018144.html>

Οι νευρωνοϊδιακές συσσωρεύσεις<sup>2</sup> (NFTs) είναι εσωκυτταρικά κυτοπλάσμικά έγκλειστα, που αποτελούνται από υπερφωσφορυλιωμένη tau, μία φυσιολογική αξονική πρωτεΐνη σχετιζόμενη με το δεσμό και τη σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων. Το συγκεκριμένο εύρημα είναι λιγότερο ειδικό διότι οι σημαντικής πυκνότητας «συσσωρεύσεις» (tangles) σχηματίζονται κατά το γήρας και σε πολλές άλλες νευροεκφυλιστικές, τοξικές και τραυματικές βλάβες του εγκεφάλου. Η επιλεκτική ευπάθεια σε αυτή τη νευροπαθολογία αποδεικνύεται από την προβλέψιμη κατανομή των αρχών των NFTs στον ενδορρινικό φλοιό με επακόλουθη εξάπλωση στον υπόκαμπο, της περιοχής της αμυγδαλής και το νεοφλοιό (Εικόνα 4). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι ο NFT σχηματισμός συσχετίζεται με ειδικά ελλείμματα, όπως αυτό της απώλειας της μνήμης.

---

<sup>2</sup> neurofibrillary tangles



Εικόνα 4.Κροταφικός φλοιός ασθενούς με ΝΑ. Μαύρα βέλη υποδεικνύουν τις νευρίτιδικές πλάκες και κόκκινα βέλη οι νευρωινδιακές συσσωρεύσεις (NFTs).(*Brandy R. Matthews, Continuum Lifelong Learning Neurol 2010;16(2):15–30.*)

Ένα ακόμα βασικό χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer είναι η νευρωνική απώλεια που είναι τόσο ποσοτική όσο και ποιοτική και λόγω αυτής παρατηρείται μεγάλη εξασθένηση των φλοιικών λειτουργιών. Υποστηρίζεται ότι επηρεάζονται το 40% και το 46% των νευρών του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού αντίστοιχα, με έξαρση στον βασικό πυρήνα του Meyert, τον υπομέλανα τόπο και τον ιππόκαμπο. Η ποσοτική νευρωνική απώλεια εκτιμάται ότι προσεγγίζει το 46-49% και οφείλεται στην δραστηριοποίηση ενζύμων όπως οι κασπάσες και παρεμβαίνουν στην απόπτωση του κυττάρου. Ταυτόχρονα τα ένζυμα αυτά έχουν δραστικές συνέπειες και στην ποιοτική νευρωνική απώλεια, διότι έχει αποδειχθεί ότι η κασπάση-6 παρεμβαίνει στην απόπτωση του κυττάρου αλλά και στον μεταβολισμό της πρωτεΐνης APP. Πιο συγκεκριμένα η νευρωνική απώλεια σε ποιοτικό επίπεδο αντικατοπτρίζεται με εκφυλιστικές αλλοιώσεις στον αριθμό των δενδρικών ακάνθων και μείωση των συναπτικών σχηματισμών. Η απώλεια της νευρωνικής πυκνότητας έχει άμεση σχέση με τις γνωστικές διαταραχές του πάσχοντος. Τέλος, στην ποιοτική νευρωνική απώλεια συγκαταλέγεται ο κοκκιωματώδης και κενοτοπιώδης εκφυλισμός, μη ειδικά ιστολογικά ευρήματα που αποτελούν χαρακτηριστικά της νόσου και σπανίως του φυσιολογικού γήρατος. Οι προαναφερθείσες κυτταρικές αλλαγές αλλά και η απώλεια κυττάρων στο βασικό πυρήνα του Meynert, βασική δομή του προσθεγκεφάλου, ο οποίος σχετίζεται με τις περισσότερες φλοιώδεις χολινεργικές προβολές, καταλήγουν σε μείωση της ακετυλοχολίνης στο φλοιό της πιο αξιοσημείωτης νευροχημικής μεταβολής που σχετίζεται με την νόσο Alzheimer. Ωστόσο, ελλείψεις σε ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη και σεροτονίνη έχουν βρεθεί στους μεταθανάτιους εγκεφάλους ασθενών που πάσχουν από την νόσο.

### 1.3 Αίτια της νόσου

Για την νόσο Alzheimer δεν υπάρχει κάποια ένδειξη για συγκεκριμένες ομάδες ανθρώπων ως πιθανότερες να νοσήσουν. Ωστόσο υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα άτομα με υψηλό μορφωτικό επίπεδο κινδυνεύουν λιγότερο από αυτά με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο. Μετά από σύγκριση μεγάλων ομάδων ατόμων που φέρουν την νόσο Alzheimer με άλλες υγιών ατόμων, ορισμένοι ερευνητές κατέληξαν να προτείνουν πιθανούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι η ασθένεια μπορεί να οφείλεται σε έναν και μόνο παράγοντα. Ενδεικτικά, μερικοί από αυτούς τους παράγοντες αναφέρονται παρακάτω:

- Η ηλικία  
Αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για τη νόσο Alzheimer. Περίπου 1 στα 20 άτομα σε ηλικία άνω των 65 ετών πάσχει από τη νόσο, ενώ παρατηρείται για λιγότερο από 1 στα χίλια άτομα κάτω από αυτή την ηλικία. Προβλήματα τα οποία σχετίζονται με την ηλικία, όπως η αρτηριοσκλήρυνση συνεισφέρουν σημαντικά στην ανάπτυξη της νόσου. Στο παρελθόν είχε θεωρηθεί ότι η νόσος αυτή αποτελεί προχωρημένη μορφή γήρατος. Οι αλλαγές οι οποίες επέρχονται με το γήρας έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές, ωστόσο δεν έχουν βρεθεί ειδικά χαρακτηριστικά που να προκαλούν την νόσο Alzheimer. Τέλος, η αύξηση του μέσου όρου ζωής και η μείωση της θνησιμότητας δεν συνεπάγεται και μείωση της νοσηρότητας μιας και έχει διαπιστωθεί ότι τα τελευταία χρόνια δαπανώνται μεγάλα ποσά στην νοσηρότητα από νόσο Alzheimer.
- Το φύλο  
Έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από την νόσο σε σχέση με τους άντρες με την αναλογία να κυμαίνεται περίπου στο 2:1. Παρόλο που έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες ώστε να εξηγηθεί το φαινόμενο αυτό, όπως η μακροβιότητα των γυναικών, οι ορμονικοί παράγοντες ή η ύπαρξη περισσότερων προδιαθετικών γονιδίων στο χρωμόσωμα X, καμία από αυτές δεν έχει αποδειχθεί ώστε να εξηγεί την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στις γυναίκες.
- Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

Και για αυτόν τον παράγοντα δεν υπάρχουν επιβεβαιωμένα δεδομένα αν και έχει υποστηριχθεί ότι η ύπαρξη κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων αποτελούν παράγοντα κινδύνου ιδίως όταν αυτές συνοδεύονται από κώμα.

- Ενδοκρινικοί και ορμονικοί παράγοντες

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS ) έχουν προταθεί ότι σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο για τη νόσο του Alzheimer, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες. Έχει επίσης ότι η θεραπεία με οιστρογόνα κατά την κλιμακτηριακή περίοδο είναι δυνατό να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Alzheimer, πιθανόν διότι τα οιστρογόνα μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και οστεοπόρωσης, καταστάσεων που επηρεάζουν την ΝΑ (Gauthier, 2000).

- Γενετική

Αν και η ηλικία αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΝΑ πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η ύπαρξη της νόσου σε νεότερες ηλικίες αλλάζουν την κλινική έκφανση της νόσου. Έτσι οι γενετικοί παράγοντες αποτελούν την πρώτη επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης της ΝΑ με αποτέλεσμα το οικογενειακό ιστορικό να καθίσταται ο δεύτερος μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της. Μια έρευνα κληρονομικότητας έδειξε ότι το 80% της μεταβλητότητας στην ΝΑ σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες, ενώ το 20% φαίνεται να σχετίζεται με περιβαλλοντικές συνθήκες.

- Ο αγγειακός παράγοντας

Ο αγγειακός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου Alzheimer. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η στεφανιαία νόσος μετά από νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι αυξάνουν την συχνότητα της εμφάνισης της νόσου 6 φορές περισσότερο σε ηλικιωμένους άνδρες που έχουν εναποθέσεις αμυλοειδούς πρωτεΐνης στον εγκέφαλο τους. Ένας ακόμη αγγειακός παράγοντας είναι το γονίδιο της ApoE4 το οποίο μπορεί είτε να προκαλέσει απευθείας νόσο Alzheimer, είτε μέσω της αρτηριοσκλήρυνσης, ενώ θεωρείται ότι σχετίζεται σημαντικά και με το κάπνισμα. Λόγω αυτού οι καπνιστές έχουν περισσότερες πιθανότητες να προσβληθούν από νόσο Alzheimer. Η αρτηριοσκλήρυνση μεγαλώνει τον κίνδυνο εμφάνισης, ανάλογα με την βαρύτητα της. Επίσης έχει ενοχοποιηθεί και η αρτηριακή πίεση ως

επικίνδυνος παράγοντας έτσι τα άτομα με υπέρταση στην νεανική τους ηλικία έχουν περισσότερες πιθανότητες να προσβληθούν από νόσο Alzheimer όταν γεράσουν (κατά την εμφάνιση της άνοιας η αρτηριακή πίεση έχει πτωτική τάση). Άλλοι αγγειακοί παράγοντες που ενοχοποιούνται στην εμφάνιση άνοιας είναι: ο σακχαρώδης διαβήτης και η κοιλιακή μαρμαρυγή. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου Alzheimer είναι διπλάσιος σε διαβητικούς που παίρνουν ινσουλίνη ή αγωγή από το στόμα.

## 1.4 Στάδια της νόσου

Η νόσος Alzheimer παρουσιάζει μια προοδευτικά εκπρωτική πορεία των λειτουργιών του εγκεφάλου με ακαθόριστα στάδια. Οι ασθενείς της νόσου αναμένεται ότι θα ζήσουν κατά μέσο όρο 8 χρόνια από την στιγμή της διάγνωσης της νόσου, με το εύρος επιβίωσης να κυμαίνεται από 3 έως 20 χρόνια με εμφάνιση μεγάλης ποικιλίας συμπτωμάτων σε διαφορετικό χρόνο για κάθε ασθενή, ενώ ταυτόχρονα δεν είναι βέβαιο ότι όλοι οι ασθενείς θα βιώσουν τα συμπτώματα της νόσου. Μια μορφή σταδιοποίησης της νόσου αναπτύχθηκε από τον Reisberg το 1999 ο οποίος περιγράφει η νόσο σε 7 στάδια ξεκινώντας από την ανεπηρέαστη λειτουργία του εγκεφάλου μέχρι την νοητική έκπτωση, ωστόσο στο ίδιο μοντέλο εμπίπτουν και απλούστερες μορφές σταδιοποίησης όπως τα αρχικά, τα μεσαία και τα τελικά στάδια της νόσου Alzheimer (Graham & James, 2014).

### 1.4.1 Αρχικό στάδιο

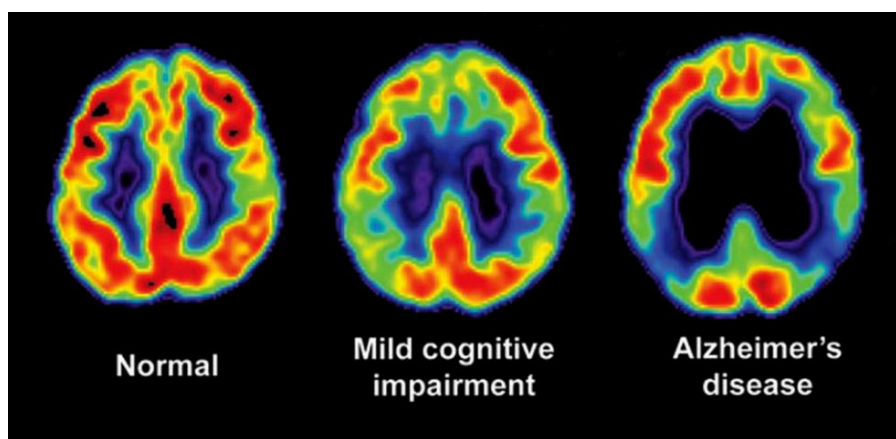
Θεωρείται αρκετά δύσκολο να αναγνωρισθούν τα πρώιμα στάδια της νόσου διότι η εκδήλωση της είναι αρκετά σταδιακή. Σε αρκετές περιπτώσεις η φάση αυτή παραβλέπεται και ο ασθενής συνειδητοποιεί ότι εμφανίστηκαν συμπτώματα, τα οποία αρχικά είχαν ερμηνευτεί ως στοιχεία φυσιολογικής γήρανσης, μόνο όταν κάποιος τον βοηθήσει να σκεφτεί γεγονότα του παρελθόντος. Ακόμη, παρατηρείται ότι το άτομο έχει σταδιακά αυξανόμενη σύγχυση σχετικά με το που βρίσκεται, ενώ παρουσιάζει την τάση να χάνεται εύκολα. Το άτομο ξεχνά πρόσφατα γεγονότα, χάνει την αίσθηση του χρόνου, αποφεύγει να ξεκινήσει νέες δραστηριότητες ή να αντιμετωπίσει μη οικείες καταστάσεις. Ταυτόχρονα παρατηρούνται καθυστερημένες αντιδράσεις μειωμένη ικανότητα εκμάθησης, αργός ρυθμός ομιλίας ενώ πολλές φορές παρατηρείται έντονη κυκλοθυμία, ενδείξεις κατάθλιψης, ενόχλησης και νευρικότητας (Εικόνα 5) (Graham & James, 2014).

### 1.4.2 Μεσαίο στάδιο

Στο στάδιο αυτό, είναι πλέον βέβαιο ότι το άτομο πάσχει από την νόσο και επηρεάζεται έντονα η καθημερινή του λειτουργικότητα και η ανεξαρτητοποίηση του. Έντονα εμφανείς είναι και οι αλλαγές στην προσωπικότητα και στη συμπεριφορά του ατόμου, με κύρια αλλαγή στην συναισθηματική κατάσταση του ατόμου με συμπτώματα κατάθλιψης και οξυθυμίας. Επιπλέον, ξεχνάει ονόματα συγγενών και φίλων, περιπλανιέται εκτός σπιτιού, δυσκολεύεται στη κατανόηση της διαφοράς ημέρας με νύχτας και εμφανίζει προβλήματα με τον νυχτερινό ύπνο. Το άτομο σε αυτό το στάδιο χρήζει βοήθειας όσον αφορά το πλύσιμο, το ντύσιμο αλλά και την υπενθύμιση για την χρήση τουαλέτας (Εικόνα 5).

### 1.4.3 Τελικό στάδιο

Τα άτομα στο τελικό στάδιο αντιμετωπίζουν πλέον μια πολύ σοβαρή απώλεια μνήμης και γίνονται πλήρως εξαρτημένα από την φροντίδα των άλλων. Παρατηρείται πολύ μεγάλη δυσκολία στην επικοινωνία, στην αναγνώριση της οικογένειας και στην αντίληψη του περιβάλλοντος. Τα άτομα που πάσχουν από την νόσο, σε αυτό το στάδιο χρειάζονται βοήθεια για την λήψη τροφής, για την αντιμετώπιση της ακράτειας καθώς και για προβλήματα ισορροπίας (πχ. βάδιση). Τέλος, αυτό το στάδιο μπορεί να συμβαίνει για μήνες ή ακόμη και για χρόνια, ανάλογα με την σωματική υγεία του ατόμου και την ποιότητα της φροντίδας που του παρέχεται (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Στάδια εξέλιξης της ΝΑ

<https://www.everydayhealth.com/alzheimers-disease/amyloid-pet-scans-may-drastically-change-alzheimers-diagnosis-care-study-finds/>

## 1.5 Διάγνωση – θεραπεία

Καθώς η νόσος Alzheimer είναι μια κλινική και νευροπαθολογική ασθένεια, η ακριβής διάγνωση της μπορεί να γίνει μόνο με βιοψία εγκεφάλου ή με αυτοψία. Η σημαντικότερη πρόοδος στη διάγνωση της νόσου είναι η δημοσίευση των

διαγνωστικών κριτηρίων για δυνατή ή πιθανή ασθένεια των ατόμων από ερευνητές του National Institute of Neurological and Related and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM-IV-TR) άλλα και κριτήρια τα οποία θεσπίστηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Με αυτά τα κριτήρια η κλινική διάγνωση της ΝΑ έχει επιβεβαιωθεί με την βιοψία στο 90% των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται ως μια διάγνωση αποκλεισμού βοηθώντας έτσι τον γιατρό να αξιολογήσει άλλες πιθανές αιτίες απώλειας μνήμης. Μια διαγνωστική αξιολόγηση περιλαμβάνει ένα πλήρες ιστορικό, νευρολογικές εξετάσεις, φυσική εξέταση και επιλεγμένες εργαστηριακές μελέτες και νεροαπεικονίσεις. Η χρήση υποστηρικτικών στοιχείων βιοδεικτών (απεικόνιση, ορός, και CSF) της παθολογίας της ΝΑ συμπεριλαμβάνεται για να βοηθήσει στην οριοθέτηση της νόσου από άλλες μορφές άνοιας με παρόμοια χαρακτηριστικά, όπως η άνοια με σώματα Lewy και μετωπική πρόωρη άνοια, αλλά και για την διάγνωση του δευτέρου σταδίου της νόσου (MCI) (Blennow & Zetterberg, 2018; Yeh, Kuo, & Chou, 2022), (Ntymenou, 2021).

Στις πιο άμεσα σχετιζόμενες νευρογνωστικές διαταραχές κατατάσσονται το παραλήρημα, η άνοια, αμνηστικές και άλλες γηριατρικές γνωστικές διαταραχές. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανάπτυξη μη επεμβατικής διαγνωστικής απεικόνισης οδήγησε πρόσφατα σε μια δοκιμή που αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια στη ΝΑ. Με χρήση ραδιοσημασμένου παράγοντα ιχνηθέτη, οι ασθενείς υποβάλλονται σε εξειδικευμένη σάρωση PET που ανιχνεύει την εναπόθεση πεπτιδίων β-αμυλοειδούς (Αβ) σε πλάκες στο ζωντανό εγκέφαλο. Το 2012, οι κλινικοί γιατροί μπόρεσαν να διαγνώσουν με ακρίβεια την ασθένεια (αργότερα αποδείχθηκε με βιοψία) χρησιμοποιώντας αυτήν τη μέθοδο με ευαισθησία έως και 96% και ειδικότητα 100%. Κατά το επόμενο έτος, το ίδιο τεστ έδειξε παρόμοια αποτελέσματα σε ασθενείς με ηπιότερη μορφή της νόσου (Weller & Budson, 2018).

Όσον αφορά το κομμάτι της θεραπείας της νόσου Alzheimer δεν υπάρχει φαρμακευτική αγωγή που να προλαμβάνει ή να ανακόπτει εντελώς την εξέλιξη της νόσου. Η αντιμετώπιση της νόσου είναι προς το παρόν αποκλειστικά συμπτωματική, με επιβράδυνση της εκφυλιστικής πορείας του εγκεφάλου. Η αγωγή αυτή εξασφαλίζει ότι οι ουσίες που εμπλέκονται στην επικοινωνία μεταξύ νευρικών κυττάρων διατηρούνται στα ίδια επίπεδα. Έχει αποδειχθεί ότι τα άτομα που υποφέρουν από τη νόσο έχουν ελαττωμένα επίπεδα ακετυλοχολίνης, ενός νευροδιαβιβαστή (χημική ουσία που είναι



υπεύθυνη για τη μεταβίβαση μηνυμάτων από ένα κύτταρο σε άλλο) που παίζει σημαντικό ρόλο στη μνημονική διαδικασία. Έχουν παρασκευαστεί συγκεκριμένα φάρμακα που μπορούν να αναστείλουν το ένζυμο που αποδομεί την ακετυλοχολίνη. Σε ορισμένους ασθενείς τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν τη μνήμη και τη συγκέντρωση. Υπάρχουν επιπρόσθετες ενδείξεις ότι έχουν τη δυνατότητα να επιβραδύνουν την επιδείνωση των συμπτωμάτων προσωρινά, αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι σταματούν ή αναστρέφουν τη διαδικασία της κυτταρικής καταστροφής. Παράλληλα συνίστανται και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, οι οποίες δίνουν έμφαση στην ασφάλεια του ασθενούς αλλά και του φροντιστή. Η πολυπλοκότητα των συμπτωμάτων του ανοϊκού συνδρόμου δεν επηρεάζει μόνο τον ασθενή, αλλά και τα άτομα που έχουν αναλάβει τη φροντίδα του, δηλαδή τους φροντιστές, που είναι συνήθως τα μέλη της οικογένειάς του. Διάφορες μη φαρμακευτικές μέθοδοι που προτείνονται είναι η ατομική ψυχοθεραπεία, η γνωστική θεραπεία, θεραπείες συμπεριφοράς, ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, θεραπείες μέσα από την τέχνη και την μουσική, λογοθεραπευτική παρέμβαση και άλλες (Matthews, 2010).

## 1.6 Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης

Οι απεικονιστικές εξετάσεις αποτελούν την πιο αξιόπιστη συμπληρωματική εξέταση για την διάγνωση του τύπου άνοιας. Κάθε ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται είτε σε Αξονική Τομογραφία (CT) είτε σε Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI). Ενώ ο τομογράφος εκπομπής μονού φωτονίου (SPECT) και ο τομογράφος εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι χρήσιμοι σε περιπτώσεις αβεβαιότητας. Οι στεφανιαίες εικόνες MR μπορούν να είναι χρήσιμες για την τεκμηρίωση ή τον ποσοτικό προσδιορισμό της ατροφίας του ιππόκαμπου και του ενδορρινικού φλοιού, και οι δύο που εμφανίζονται νωρίς στη διαδικασία της νόσου. Τόσο ογκομετρικές όσο και τεχνικές MR αφαίρεσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ποσοτικό προσδιορισμό και την παρακολούθηση της εξέλιξης της άνοιας και των ποσοστών της περιφερειακής ατροφίας. Η απεικόνιση MR χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την παρακολούθηση των επιδράσεων της θεραπείας σε κλινικές δοκιμές γνωστικών ενισχυτών και παραγόντων κατά της άνοιας (Chételat, 2018).

Συγκεκριμένα, με την Αξονική και την Μαγνητική Τομογραφία μπορούν να παρατηρηθούν οι αύλακες και οι σχισμές του εγκεφάλου, η ατροφία των ελίκων του μετωπιαίου, του κροταφικού και του ινιακού λοβού, ο ασαφής διαχωρισμός της φαιάς

από την λευκή ουσία και πολλαπλές υποπυκνωτικές περιοχές κυρίως στην περιοχή του ιππόκαμπου. Η απεικόνιση της ατροφίας του ιππόκαμπου με MRI ίσως αποτελεί στοιχείο για την διαφοροποίηση της ΝΑ από την πολυεμφραγματική άνοια και την φυσιολογική γεροντική ατροφία του εγκεφάλου. Τέλος μια ακόμη σημαντική απεικονιστική μέθοδος είναι η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI). Μια τεχνική η οποία χαρτογραφεί ταυτόχρονα με τις ανατομικές δομές του εγκεφάλου και τις τοπικές αιμοδυναμικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την εγκεφαλική λειτουργία. Η τοπική αύξηση της αιματικής ροής κατά την νευρωνική δραστηριότητα είναι αποτέλεσμα ελάττωσης της δεοξυαιμοσφαιρίνης στην περιοχή. Αυτή η απεικόνιση οφείλεται στις μαγνητικές ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης, η δεοξυαιμοσφαιρίνη έχει παραμαγνητικές ιδιότητες ενώ η οξυαιμοσφαιρίνη διαμαγνητικές. Σημαντικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι δεν χρησιμοποιεί εξωγενές ραδιενεργό ή σκιαγραφικό, ο χρόνος σάρωσης είναι μικρός και έχει καλή ανάλυση εικόνας (Chételat, 2018).

## Κεφάλαιο 2 Απεικονιστικές τεχνικές

Τα τελευταία 120 χρόνια με αφετηρία την ανακάλυψη των ακτινογραφιών η ιατρική απεικόνιση παρουσιάζει αξιοσημείωτη εξέλιξη. Η επιστήμη εκμεταλλευόμενη τις αρχές αλληλεπίδρασης διαφόρων μορφών ενέργειας με την ύλη συνέβαλλε στην κατασκευή ολοκληρωμένων συστημάτων μη επεμβατικής απεικόνισης και ανακατασκευής εικόνας των τομών του υπό εξέταση οργάνου. Σήμερα οι ακτινολόγοι μπορούν να απεικονίσουν το ανθρώπινο σώμα με περίπλοκες λεπτομέρειες χρησιμοποιώντας υπολογιστική τομογραφία (CT), απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού εγκεφάλου (MRI), τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), υπερήχους και διάφορες άλλες μεθόδους. Αυτό καθιστά τις απεικονιστικές τεχνικές το σημαντικότερο μέσο της ιατρικής για την διάγνωση και την πρόληψη διαφόρων ασθενειών αλλά και για την μελέτη και απεικόνιση διαφόρων μορφολογικών χαρακτηριστικών του ανθρώπινου σώματος. Οι διάφορες μέθοδοι απεικόνισης του εγκεφάλου έχουν βοηθήσει στο να γίνεται μία εκτίμηση του εκφυλισμού που έχουν υποστεί οι περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο ιππόκαμπος και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέθοδοι πρόβλεψης της εξέλιξης της νόσου Alzheimer.

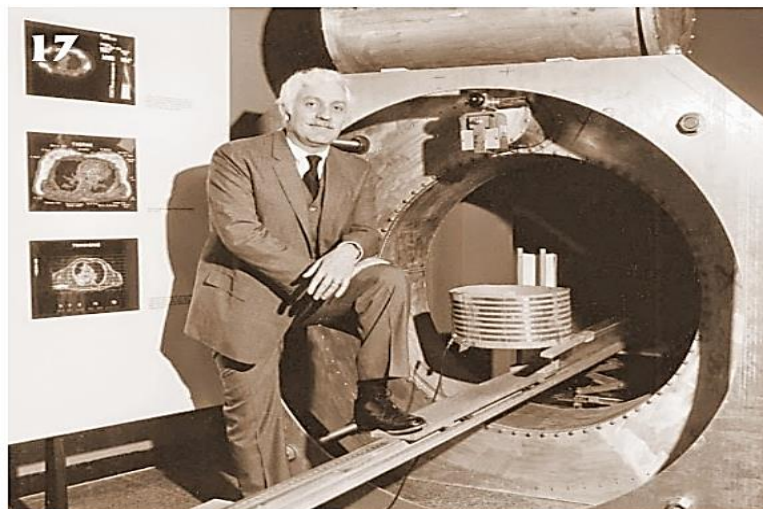
### 2.1 MRI

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή αλλιώς μαγνητική τομογραφία είναι μια μέθοδος απεικόνισης του εσωτερικού ενός οργανισμού χρησιμοποιώντας σαρωτές Μαγνητικού Συντονισμού. Τα μαγνητικά πεδία που χρησιμοποιούνται είναι 10-60 χιλιάδες φορές ισχυρότερα από το μαγνητικό πεδίο της γης. Η μαγνητική τομογραφία βασίζεται στο φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR). Η εικόνα του MRI δημιουργείται λόγω της ικανότητας των πρωτονίων του σώματος του εξεταζόμενου να απορροφούν τα ραδιοκύματα και να επανεκπέμπουν την ενέργειά τους μετά από σύντομο χρονικό διάστημα.

#### 2.1.1 Ιστορική αναδρομή μαγνητικής τομογραφίας

Η εξέλιξη της μαγνητικής τομογραφίας βασίστηκε στους ομώνυμους μετασχηματισμούς Φουριέ αλλά και στις εφευρέσεις του Νίκολα Τέσλα σχετικά με τον ηλεκτρομαγνητισμό. Οι πρώτες μελέτες σχετικά με τις μαγνητικές ιδιότητες των πυρήνων ξεκίνησαν την δεκαετία του 1930 από τους Gorter και Rabi, με τον Gorter να χρησιμοποιεί πρώτος τον όρο «πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός» το 1942 σε δημοσίευση του στην Ολλανδία (Katti, Ara, & Shireen, 2011).

Το 1946 ανακαλύφθηκε επίσημα το φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού από τους Purcell και Bloch, το οποίο αναφέρεται στην ικανότητα διέγερσης ενός δείγματος πυρήνων εντός μαγνητικού πεδίου. Ο Bloch τοποθετώντας το δάχτυλό του στο πηνίο λήψης της αρχικής του συσκευής παρατήρησε ένα ισχυρό σήμα NMR. Οι δυο επιστήμονες για αυτή την ανακάλυψη τιμήθηκαν με βραβείο Νόμπελ το 1952. Το 1971 σε δημοσίευση τους στο περιοδικό Science, ο Raymond Damadian ανέφερε διαφορές μεταξύ των σημάτων NMR από καρκινικούς και από φυσιολογικούς ιστούς. Τα ευρήματα αυτά έπαιξαν βασικό ρόλο στην ενίσχυση του ενδιαφέροντος του NMR ως πιθανή διαγνωστική τεχνική. Έπειτα ο Paul Lauterbur ανέπτυξε την ιδέα χρήσης μαγνητικού πεδίου με διαβαθμίσεις για να χαρτογραφήσει τα διάφορα σήματα που έπαιρνε από τις διάφορες περιοχές του σώματος. Χρησιμοποιώντας αυτή την προσέγγιση το 1973 κατάφερε να δημοσιεύσει την πρώτη εικόνα NMR στο Nature. Ακολούθησαν βασικές ερευνητικές εξελίξεις το επόμενο διάστημα καταλήγοντας το 1974 ο Peter Mansfield να δημιουργήσει τις πρώτες εικόνες NMR ανθρώπινου δαχτύλου και το 1978 ο Ian Young τις πρώτες εικόνες κεφαλής. Το 1977 ο Damadian ανέπτυξε το πρώτο σύστημα απεικόνισης NMR ολόκληρου σώματος.



Εικόνα 6. Ο πρώτος σαρωτής MRI ολόκληρου του σώματος από τον Damadian.  
[www.starimagingindia.com/blog/history-of-the-mri-machine/](http://www.starimagingindia.com/blog/history-of-the-mri-machine/)

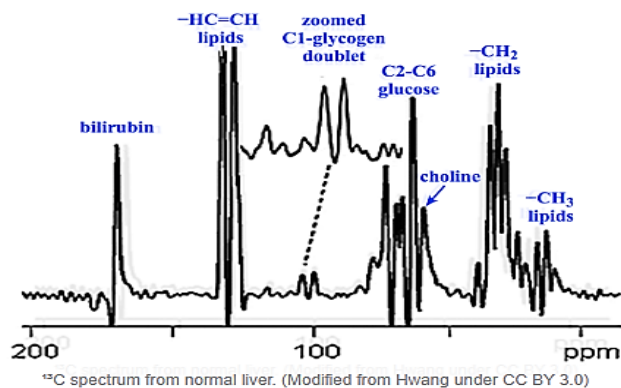
Στη συνέχεια, ο John Mallard ανέπτυξε την τεχνική spin-warp που αποτελεί την βάση όλων των σύγχρονων μαγνητικών τομογράφων. Στις αρχές του 1980, επιστήμονες και κατασκευαστές ιατρικού εξοπλισμού ιατρική απεικόνισης άρχισαν να αναγνωρίζουν τις δυνατότητες του NMR και τα πρώτα πρωτότυπα εγκαταστάθηκαν σε νοσοκομεία. Επειδή η λέξη «πυρηνική» προκάλεσε αντιδράσεις στο κοινό και έτσι αντικαταστάθηκε στο εμπόριο ως «μαγνητική τομογραφία». Σήμερα υπάρχουν πάνω από 17.000

συστήματα σε νοσοκομεία παγκοσμίως με τις δυνατότητες και τις εφαρμογές τους να αυξάνονται με εκπληκτικό ρυθμό καινοτομίας (Hae'n, 2001).

### 2.1.2 Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός (ΠΜΣ, NMR)

Το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού είναι ένα φαινόμενο το οποίο σχετίζεται με την επίδραση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας με την ύλη. Το φαινόμενο αυτό συμβαίνει όταν ένα δείγμα πυρήνων τοποθετείται εντός ομογενούς στατικού μαγνητικού πεδίου και ένα δεύτερο ταλαντευόμενο μαγνητικό πεδίο προκαλεί την διέγερσή τους, αυτό έχει ως αποτέλεσμα το δείγμα πυρήνων να απορροφά και να επανεκπέμπει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία (Pykett, 1982).

Οι περισσότεροι πυρήνες εμφανίζουν το φαινόμενο NMR, αλλά υπάρχει και ένα μικρό ποσοστό πυρήνων οι οποίοι δεν επηρεάζονται. Η εμφάνιση του φαινομένου, η απορρόφηση και η επανεκπομπή ενέργειας εξαρτώνται από τους πυρήνες και τις μαγνητικές ιδιότητες τους. Το σήμα που λαμβάνεται προέρχεται από την διέγερση των πυρήνων μέσω ραδιοκυμάτων. Αρχικά, το σήμα NMR που λαμβάνεται βρίσκεται στο πεδίο του χρόνου, με κατάλληλο μετασχηματισμό Fourier, το σήμα μετατρέπεται στο πεδίο της συχνότητας με σκοπό να μελετηθεί. Η τελική μορφή του NMR φάσματος αποτελείται από πληθώρα κορυφών συντονισμένες στις διάφορες συχνότητες (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Φάσμα NMR <sup>12</sup>C από υγιές ήπαρ.  
<http://mriquestions.com/carbon-mrs.html>

Οι μετρητικές και διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούν το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού στηρίζονται στη μετατόπιση της μαγνήτισης από την θέση παραλληλισμού με το εξωτερικό πεδίο B<sub>0</sub>. Πιο συγκεκριμένα, η μέθοδος NMR χρησιμοποιείται για την ανίχνευση πυρήνων με συγκεκριμένες τιμές ιδιοστροφορμής (spin). Πυρήνες όπως αυτοί των <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C<sub>6</sub>, <sup>15</sup>N<sub>7</sub> και <sup>27</sup>Al<sub>13</sub> με μη μηδενικές τιμές spin μπορούν να μελετηθούν με την μέθοδο NMR, ενώ άλλοι όπως οι

$^{12}\text{C}_6$ ,  $^{16}\text{O}_8$  και  $^{56}\text{Fe}_{28}$  που έχουν μηδενικές τιμές spin δεν είναι κατάλληλοι να ανιχνευθούν. Για την λήψη των φασμάτων NMR χρησιμοποιείται υπεραγωγίσιμος μαγνήτης φασματογράφου από τον οποίο παράγεται το μαγνητικό πεδίο. Η ομοιογένεια και η σταθερότητα του πεδίου που δημιουργείται είναι καθοριστικοί παράγοντες της επιτυχούς λήψης των φασμάτων, η οποία εξετάζεται με την εκπομπή και την λήψη μιας προκαθορισμένης συχνότητας αναφοράς. Ωστόσο, η ένταση του μαγνητικού πεδίου είναι αυτή που καθορίζει το πόσο ευδιάκριτα είναι τα φάσματα που λαμβάνονται (Mansfiel & Pykett, 1978).

Η μέθοδος NMR βασίζεται στον συντονισμό, δηλαδή την ταυτόχρονη διέγερση όλων των πυρήνων του δείγματος που βρίσκεται εντός του μαγνητικού πεδίου. Αυτό επιτυγχάνεται σε ένα συγκεκριμένο τμήμα του φασματογράφου που ονομάζεται αισθητήρας ή probe. Ο αισθητήρας διαθέτει συντονιζόμενα κυκλώματα τα οποία χρησιμοποιούνται για την παραγωγή παλμοσειρών, οι οποίες περιλαμβάνουν ένα πιθανό εύρος συχνοτήτων στο οποίο θα διεγερθούν οι παρατηρούμενοι πυρήνες και θα γίνει λήψη της αντίστοιχης κυματομορφής αποδιέγερσης. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση του μαγνητικού τομογράφου του οποίου η αρχή λειτουργίας βασίζεται στο φαινόμενο του πυρηνικού συντονισμού, η πληροφορία προέρχεται από την ένταση του σήματος στα πηνία λήψης. Η ιατρική απεικόνιση ασχολείται κυρίως με το πρωτόνιο των υδρογόνων ( $^1\text{H}$ ) του μορίου του νερού ( $\text{H}_2\text{O}$ ) διότι το 90% των πρωτονίων που βρίσκονται εντός του ανθρωπίνου σώματος εντοπίζονται σε μόρια νερού. Έτσι όταν ένα στοιχείο όπως το H τοποθετηθεί στο εσωτερικό ισχυρού μαγνητικού πεδίου ( $B_0$ ), οι μαγνητικές ροπές δεν θα έχουν τυχαίες κατευθύνσεις αλλά θα γίνουν παράλληλες της κατεύθυνσης του διανύσματος της έντασης του  $B_0$ . Σε ένα ογκοστοιχείο (voxel) στο οποίο υπάρχει νερό, χωρίς να λαμβάνουμε υπόψιν τα φαινόμενα χαλάρωσης, η ένταση του σήματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, στην περίπτωση του ανθρώπινου εγκεφάλου λόγω πολύ μεγάλης περιεκτικότητας σε νερό, η απεικόνισή του να αποδεικνύει που βρίσκεται αυτό και με τι συγκέντρωση (Κανδαράκης & Καρατόπης, 2007).

### 2.1.3 Χρόνοι χαλάρωσης

Το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού συμβάλει σε πολλές μετρητικές και διαγνωστικές μεθόδους οι οποίες στηρίζονται στη μετατόπιση της μαγνήτισης από τη θέση παραλληλισμού της με το εξωτερικό πεδίο  $B_0$  η οποία πραγματοποιείται με την εφαρμογή πρόσθετου εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, με διεύθυνση κάθετη στο  $B_0$ .

Το πρόσθετο μαγνητικό πεδίο συνήθως αναφέρεται ως ηλεκτρομαγνητικός παλμός ή παλμός ραδιοσυχνότητας (RF) και συμβολίζεται ως  $B_1$ . Το μαγνητικό πεδίο  $B_0$  και η αρχική μαγνήτιση  $M$  βρίσκονται στον άξονα  $z$ , ενώ το  $B_1$  κινείται στο επίπεδο  $xy$  (Katti, Ara, & Shireen, 2011).

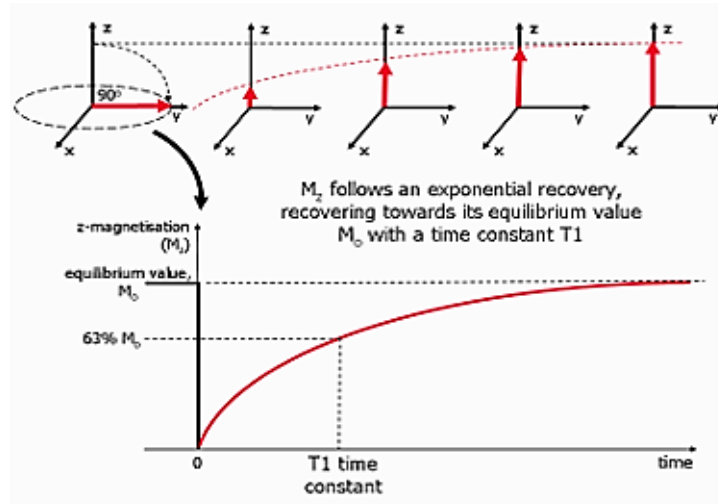
Πολύ σημαντικός παράγοντας στην απεικόνιση και στη φασματοσκοπία με μαγνητικό τομογράφο είναι η έννοια της χαλάρωση ή αλλιώς μαγνητική αποκατάσταση. Κατά το φαινόμενο του συντονισμού οι παλμοί ραδιοσυχνότητας (RF) του πεδίου  $B_1$  προσφέρουν ενέργεια στα πρωτόνια με αποτέλεσμα αυτά να εξαναγκάζονται σε μεταπτωτική κίνηση. Η διαδικασία απελευθέρωσης αυτής της ενέργειας των πρωτονίων και η επαναφορά τους στην αρχική ενεργειακή κατάσταση και θέση ονομάζεται χαλάρωση. Η αντίθεση των δομών στις εικόνες MR βασίζεται στις τοπικές διαφορές της πυκνότητας των πρωτονίων ή στους χρόνους χαλάρωσης. Στην fMRI, οι χρόνοι χαλάρωσης αναφέρονται στο χρόνο που χρειάζονται τα πρωτόνια στον εγκεφαλικό ιστό για να επιστρέψουν στην κατάσταση ισορροπίας τους μετά από έναν παλμό ραδιοσυχνότητας. Υπάρχουν δύο πρωταρχικοί χρόνοι χαλάρωσης που μετρώνται στην fMRI: οι χρόνοι χαλάρωσης  $T_1$  (διαμήκης) και  $T_2$  (εγκάρσιος). (Messroghli, και συν., 2010).

Ο χρόνος χαλάρωσης  $T_1$  γνωστός και ως διαμήκης χρόνος χαλάρωσης ή χρόνος χαλάρωσης σπιν πλέγματος<sup>3</sup>, χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη συμπεριφορά της διαμήκους μαγνήτισης  $M_z$ , και συγκεκριμένα την ταχύτητα με την οποία αυτή γίνεται μέγιστη ( $M_L = M$ ) (Tang, και συν., 2018). Ουσιαστικά, αναφέρεται στο χρόνο που χρειάζεται που χρειάζεται για να επανέλθει η διαμήκης μαγνήτιση των πρωτονίων στο 63% της μέγιστης τιμής της μετά την εφαρμογή ενός παλμού ραδιοσυχνότητας. Οι εικόνες με βάρος  $T_1$  χρησιμοποιούνται συχνά στη δομική μαγνητική τομογραφία για να παρέχουν υψηλή αντίθεση μεταξύ διαφορετικών τύπων ιστών, όπως η φαιά και η λευκή ουσία. (Κανδαράκης & Καρατόπης, 2007). Η έννοια αυτή περιλαμβάνει το ρυθμό μεταφοράς της ενέργειας μεταξύ των σπιν και του περιβάλλοντος, με

---

<sup>3</sup> spin-lattice relaxation time

αποτέλεσμα ο χρόνος  $T_1$  να εξαρτάται από το μέγεθος των μορίων στα οποία είναι δεσμευμένα τα πρωτόνια και από το μοριακό τους περιβάλλον (Tang, και συν., 2018).



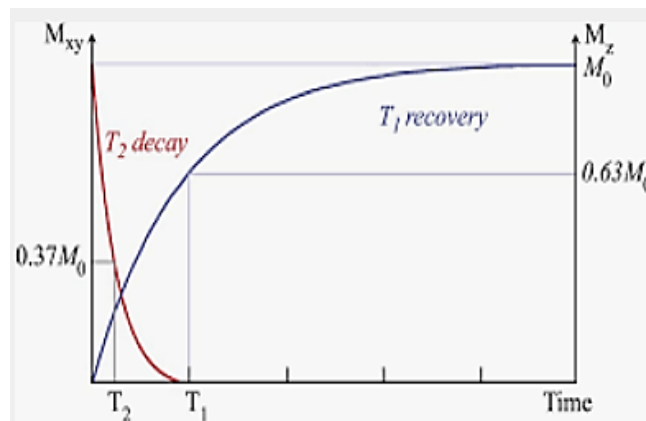
Εικόνα 8. Ο χρόνος που χρειάζεται το σύστημα των πυρήνων να επιστρέψει στην κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας μετά από διέγερση λόγω παλμού ραδιοσυχνότητας (RF) δηλαδή να ανακτήσει το 63% της τιμής της διαμήκους μαγνήτισης (Tang, και συν., 2018)

Όσον αφορά τα υγρά και τους ιστούς οι διεργασίες που συμβαίνουν την χρονική διάρκεια  $T_1$ , οφείλονται στα τοπικά μεταβαλλόμενα πεδία ραδιοσυχνότητας που προέρχονται από περιοδικές κινήσεις μορίων, με συχνότητα κινήσεων ίση με την συχνότητα Larmor. Στην συχνότητα Larmor η απόδοση της μαγνητικής αποκατάστασης είναι η μέγιστη, ενώ σε περίπτωση απόκλισης η απόδοση μειώνεται και ο χρόνος  $T_1$  αυξάνεται. Κατά την διάρκεια της μέτρησης ο χρόνος  $T_1$  εξαρτάται από το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και από την θερμοκρασία και συνήθως κυμαίνεται από 100 ms έως 3000 ms. Πρακτικά για την μέτρηση του  $T_1$  θα πρέπει να διαταραχθεί ο διαμήκης μαγνητισμός και στην συνέχεια να αναλυθεί η επιστροφή στην ισορροπία. Η καλύτερη προσέγγιση μέτρησης του  $T_1$  είναι η πολλαπλή διέγερση και επιστροφή στην ισορροπία διότι δεν παρουσιάζει ευαισθησία στην ανομοιογένεια του κύριου μαγνητικού πεδίου  $B_0$  και του πεδίου μετάδοσης RF ( $B_1$ ), παρόλα αυτά είναι μια πολύ χρονοβόρα μέθοδος.

Η χρονική παράμετρος  $T_2$  χρησιμοποιείται για να περιγράψει την συμπεριφορά της εγκάρσιας μαγνήτισης  $M_{xy}$ , και ονομάζεται εγκάρσιος χρόνος χαλάρωσης ή χρόνος χαλάρωσης spin – spin. Σε αντίθεση με τον  $T_1$  ο χρόνος  $T_2$  αναφέρεται στην ταχύτητα με την οποία η εγκάρσια μαγνήτιση μηδενίζεται ( $M_T = 0$ ). Η εγκάρσια χαλάρωση οφείλεται κυρίως στην αλληλεπίδραση των πυρηνικών μαγνητικών ροπών μεταξύ τους και αναφέρεται στο χρονικό διάστημα κατά το οποίο οι οριζόντιες συνιστώσες των



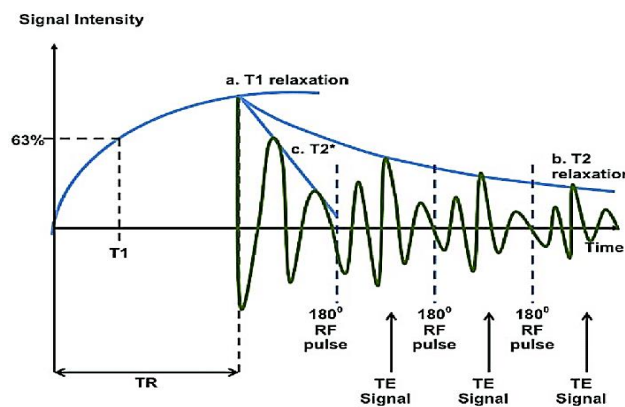
μαγνητικών ροπών παύουν να είναι συμφασικές (Tang, και συν., 2018). Πρακτικά είναι η φάση λίγο πριν το παραλληλισμό της μαγνήτισης  $M$  με το πεδίο  $B_0$ . Η απώλεια της συμφασικής κίνησης και άρα ο μηδενισμός της εγκάρσιας μαγνήτισης είναι αποτέλεσμα του γεγονότος ότι κάθε πυρήνας βρίσκεται σε διαφορετικό χημικό περιβάλλον με διαφορετική ένταση μαγνητικού πεδίου και συχνότητα μεταπτωτικών κινήσεων. Ο χρόνος  $T_2$  είναι ο χρόνος που χρειάζεται η εγκάρσια μαγνήτιση των πρωτονίων για να υποχωρήσει στο 37% της μέγιστης τιμής της μετά την εφαρμογή ενός παλμού ραδιοσυχνότητας (RF). (Κανδαράκης & Καρατόπης, 2007).



Εικόνα 9. Χρόνοι  $T_1$  και  $T_2$ . Πηγή: (McRobbie, Moore, Graves, & Prince, 2017)

Σε περιβάλλον με ελαφρά και ταχέως κινούμενα μόρια οι ανομοιογένειες εξουδετερώνονται και οι χρόνοι  $T_2$  είναι μεγάλοι, αντιθέτως όταν τα μόρια είναι μεγάλα και κινούνται αργά οι ανομοιογένειες είναι εμφανείς οι χρόνοι  $T_2$  είναι μικροί. Αυτό σημαίνει πως οι χρόνοι εγκάρσιας χαλάρωσης είναι άμεσα εξαρτώμενοι από την ανομοιογένεια του πεδίου στο οποίο βρίσκεται το προς μέτρηση δείγμα. Η ιδιότητα του χρόνου  $T_2$  να διαφοροποιεί παθολογίες βασίζεται στην άμεση εξάρτησή του από την παρουσία, την πυκνότητα και την συμπεριφορά διαφόρων μακρομορίων. Για παράδειγμα, πρωτόνια ιστών με μεγάλη περιεκτικότητα σε λιπίδια και πρωτεΐνες χαρακτηρίζονται από μικρούς χρόνους  $T_2$ . Συνήθως οι παθολογίες περιέχουν μεγάλες ποσότητες ύδατος με αποτέλεσμα οι χρόνοι  $T_1$  και  $T_2$  να έχουν μεγάλες τιμές. Οι χρόνοι  $T_1$  και  $T_2$  έχουν την δυνατότητα να χαρακτηρίζουν τον τύπο του ιστού, επίσης συνήθως πέρα από την διάκριση ομαλού και μη ομαλού ιστού είναι δυνατή και η εξακρίβωση της έκτασης μιας αλλοίωσης (Tang, και συν., 2018).

Ένας ακόμα παράγοντας για την απώλεια της συμφασικής κίνησης είναι οι τοπικές ανομοιογένειες του εξωτερικού στατικού μαγνητικού πεδίου  $B_0$ , οι οποίες είναι διαφορετικές για τον κάθε μαγνήτη και ανεξάρτητες από το υπό μελέτη δείγμα. Λαμβάνοντας υπόψιν αυτόν τον παράγοντα ο συνολικός χρόνος  $T_2$  μειώνεται και συμβολίζεται με  $T_2^*$ . Ο χρόνος χαλάρωσης  $T_2^*$  είναι ο χρόνος που χρειάζεται η εγκάρσια μαγνήτιση των πρωτονίων στον εγκεφαλικό ιστό για να υποχωρήσει στο 37% της μέγιστης τιμής της μετά την εφαρμογή ενός παλμού ραδιοσυχνότητας παρουσία ανομοιογενειών μαγνητικού πεδίου. Αποτελεί βασική παράμετρο διάκρισης των ιστών που μελετώνται και μέσω αυτού μπορεί να υπολογισθεί το εύρος της φασματικής κορυφής στο μισό ύψος της (FWHM).



Εικόνα 10.Χρόνοι  $T_1$ ,  $T_2$  και  $T_2^*$ . Πηγή : (Currie, Hoggard, Craven, Hadjivassiliou, & Wilkinson, 2013)

Χαλάρωση  $T_1$ ,  $T_2$  και  $T_2^*$ : συγκεκριμένα:

(Α) Καμπύλη  $T_1$ : Η σχεδίαση της ανάκτησης της διαμήκουσ μαγνήτισης με την πάροδο του χρόνου μετά την απενεργοποίηση ενός παλμού ραδιοσυχνοτήτων (RF) οδηγεί σε μια καμπύλη  $T_1$ .

(Β) Καμπύλη  $T_2$ : Ένας παλμός επαναεστίασης  $180^\circ$  δρα για να «καταπολεμήσει» τις επιδράσεις της ανομοιογένειας του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου επαναφέροντας τη φάση των πρωτονίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα προσωρινό κέρδος στην ένταση του σήματος στο χρόνο ηχούς (TE) που ονομάζεται ηχώ περιστροφής. Μια ακολουθία παλμών  $180^\circ$  έχει ως αποτέλεσμα μια αλυσίδα από ηχούς περιστροφής. Κάθε επόμενη ηχώ θα είναι χαμηλότερης έντασης λόγω των επιδράσεων  $T_2$ . Μια καμπύλη που συνδέει τις εντάσεις ηχούς σπιν είναι η καμπύλη  $T_2$ .

(Γ) Καμπύλη  $T_2^*$ : Αυτή η καμπύλη προκύπτει όταν δεν χρησιμοποιούνται παλμοί επαναεστίασης  $180^\circ$ . Το σήμα εξασθενεί πολύ πιο γρήγορα λόγω των εφέ  $T_2^*$ . TR: χρόνος επανάληψης(Currie, Hoggard, Craven, Hadjivassiliou, & Wilkinson, 2013; Tang, και συν., 2018).

### 2.1.4 Δομή μαγνητικού τομογράφου

Από την κατασκευή του πρώτου μαγνητικού τομογράφου παρατηρείται συνεχής εξέλιξη στις δυνατότητες και στα τεχνολογικά χαρακτηριστικά του συστήματος τα οποία ποικίλλουν για τον εκάστοτε εμπορικά διαθέσιμο μαγνητικό τομογράφο. Παρόλα αυτά, υπάρχουν βασικά τμήματα που διαθέτουν όλα τα συστήματα. Το βασικό τμήμα του συστήματος είναι ο κύριος μαγνήτης που παράγει το ομοιογενές στατικό πεδίο  $B_0$ . Τα σύγχρονα συστήματα απεικόνισης χρησιμοποιούν τρία είδη μαγνητών οι οποίοι είναι οι μόνιμοι, οι υπεραγώγιμοι και οι μαγνήτες αντιστάσεως. Όσον αφορά τους μόνιμους μαγνήτες είναι κατασκευασμένοι από υλικό μόνιμα μαγνητισμένο το οποίο συνήθως είναι κράμα κοβαλτίου ή σπάνιων γαίων. Αντιθέτως, οι υπεραγώγιμοι μαγνήτες και οι μαγνήτες αντιστάσεως αποτελούνται από πηνία ή σωληνοειδή τα οποία διαρρέονται από ρεύμα. Η λειτουργία τους βασίζεται στην αρχή παραγωγής μαγνητικού πεδίου στο περιβάλλον ενός ρευματοφόρου αγωγού με αποτέλεσμα να δημιουργούνται ισχυρά και ομοιογενή μαγνητικά πεδία με σχετικά μικρή κατανάλωση ενέργειας. Ειδικότερα, στην περίπτωση των υπεραγώγιμων μαγνητών επιλέγεται το υλικό κατασκευής ώστε να ισχύει το φαινόμενο της υπεραγωγιμότητας, δηλαδή ο μηδενισμός της ηλεκτρικής αντίστασης σε χαμηλές θερμοκρασίες (Κανδαράκης & Καρατόπης, 2007).

Πέρα από τον βασικό μαγνήτη ένα σύστημα απεικόνισης διαθέτει και πηνία τα οποία διαρρέονται από ρεύμα για την παραγωγή μαγνητικού πεδίου. Υπάρχουν τέσσερα είδη πηνίων τα οποία χρησιμοποιούνται στους μαγνητικούς τομογράφους. Τα πηνία βαθμίδας<sup>4</sup>, τα πηνία εξομάλυνσης<sup>5</sup>, τα πηνία RF<sup>6</sup> και τα πηνία επιφάνειας<sup>7</sup> (Εικόνα 11). Τα πηνία βαθμίδας χρησιμοποιούνται για τον χωρικό προσδιορισμό της απεικονιζόμενης περιοχής. Κατά την διάρκεια της εξέτασης μεταβάλλουν το κυρίως μαγνητικό πεδίο με γραμμικό και προβλέψιμο τρόπο κατά μήκος των τριών αξόνων στο χώρο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μεταβολή της συχνότητας Larmor, βοηθώντας τον προσδιορισμό της θέσης των πρωτονίων, του κυρίως μαγνητικού πεδίου, στο χώρο. Η ομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου είναι βασική παράμετρος για την αύξηση της ποιότητας των εικόνων του μαγνητικού τομογράφου. Για την εξομάλυνση των τοπικών

---

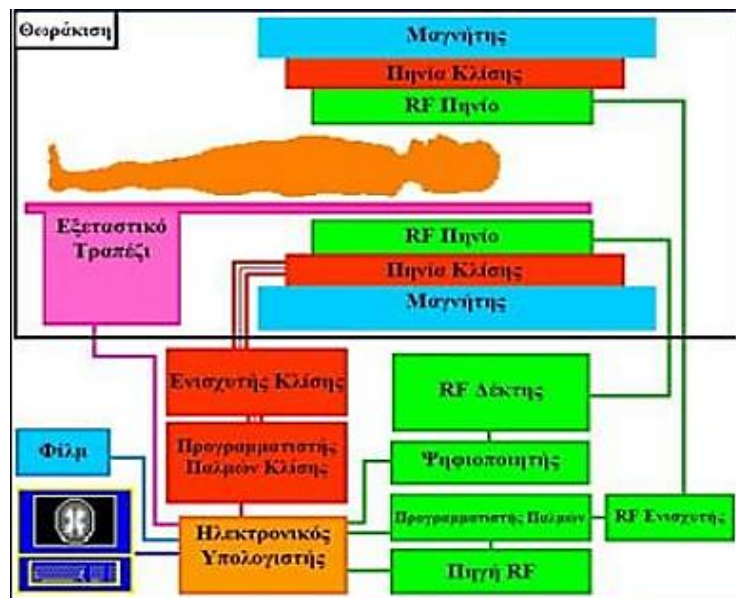
<sup>4</sup> gradient coils

<sup>5</sup> shim coils

<sup>6</sup> RF coils

<sup>7</sup> surface coils

ανομοιογενειών του στατικού μαγνητικού πεδίου χρησιμοποιούνται τα πηνία εξομάλυνσης. Όσον αφορά τα πηνία επιφάνειας χρησιμοποιούνται για την διέγερση πυρήνων υδρογόνου συγκεκριμένης περιοχής του ανθρώπινου σώματος που επιλέγεται κατά την εξέταση. Τέλος, τα πηνία ραδιοσυχνότητας RF χρησιμοποιούνται για την παραγωγή παλμών RF και την ανίχνευση σημάτων FID. Ένα σύστημα μαγνητικού τομογράφου διαθέτει και μια λυχνία παραγωγής ραδιοσυχνοτήτων. Είναι μια πολύπλοκη ηλεκτρονική διάταξη η οποία αποτελείται από ένα synthesizer, έναν προγραμματιστή παλμών, έναν προενισχυτή και έναν ενισχυτή ισχύος. Τέλος, βασικό κομμάτι του συστήματος απεικόνισης είναι ένας ηλεκτρονικός υπολογιστής υψηλών επιδόσεων για την ταχεία ανακατασκευή των εικόνων και μια σειρά ηλεκτρονικών διατάξεων όπως πομπός, δέκτης, αναλογικοί-ψηφιακοί μετατροπείς, για την μετατροπή του αναλογικού σήματος FID σε ψηφιακό (Εικόνα 11) (Κανδαράκης & Καρατόπης, 2007).



Εικόνα 11. Δομή μαγνητικού τομογράφου. Πηγή: (Κουτσούρης & Παυλόπουλος, 2004)

Το σύστημα του μαγνήτη και τα 4 πηνία βρίσκονται στο βασικό σώμα (gantry) του μηχανήματος, το οποίο έχει ορθογώνιο παραλληλεπίπεδο σχήμα με ένα άνοιγμα σήραγγας (tunnel) στο μέσον της πρόσοψής τους, στο οποίο εισάγεται ο ασθενής. Αρκετοί σύγχρονοι μαγνητικοί τομογράφοι είναι συστήματα ανοιχτού μαγνήτη (open magnets), των οποίων το βασικό σώμα του μηχανήματος έχει την μορφή δυο κυλινδρικών δακτυλίων. Είναι κατασκευασμένοι έτσι ώστε ανάμεσα στους δακτυλίους να υπάρχει επαρκής χώρος για να διευκολύνονται επεμβατικές διεργασίες, αλλά και

για διευκόλυνση κλειστοφοβικών ασθενών (Εικόνα 12) (Κανδαράκης & Καρατόπης, 2007)



Εικόνα 12. Μαγνητικός τομογράφος  
<https://mriscanslondon.com/self-referral-mri-scan-london/>

### 2.1.5 Λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI)

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι μια τεχνική ανίχνευσης της δυναμικής δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου χωρίς έκθεση του οργανισμού σε ραδιενεργές ουσίες ή υψηλής ενέργειας ακτινοβολία. Το fMRI χρησιμοποιεί την μαγνητική τομογραφία για τη μέτρηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας μετρώντας τις αλλαγές στην τοπική οξυγόνωση του αίματος, η οποία μεταφράζεται σε τοπική εγκεφαλική δραστηριότητα. Η ανάλυση των δεδομένων του fMRI απαιτεί την χρήση τεχνικών όπως η επεξεργασία σήματος και εικόνας και η στατιστική με σκοπό την χαρτογράφηση των περιοχών του εγκεφάλου που ανταποκρίθηκαν σε έναν συγκεκριμένο χειρισμό των νοητικών ή αντιληπτικών λειτουργιών. Η μέθοδος fMRI εκμεταλλεύεται το γεγονός ότι στην περιοχή όπου ενεργοποιούνται οι νευρώνες, η ποσότητα του αίματος αυξάνεται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η αύξηση της ροής του αίματος λόγω νευρωνικής δραστηριότητας να οδηγεί σε σχετικό πλεόνασμα του τοπικού οξυγόνου του αίματος. Το σήμα που μετράει το fMRI εξαρτάται από αυτή την αλλαγή στην οξυγόνωση και αναφέρεται ως σήμα εξαρτώμενο από το επίπεδο του οξυγόνου στο αίμα (BOLD).

### 2.1.6 Το σήμα BOLD

Η ενεργοποίηση των νευρώνων δημιουργεί αύξηση της αιματικής ροής ή αλλιώς αιμοδυναμική απόκριση. Κατά το φαινόμενο της αιμοδυναμικής απόκρισης, στην

συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου παρατηρείται πλεόνασμα της τοπικής ποσότητας οξυγόνου, το οποίο εκμεταλλεύεται το fMRI και το μεταφράζει ως σήμα εξαρτώμενο από το επίπεδο του οξυγόνου στο αίμα (BOLD). Η αιμοσφαιρίνη έχει το χαρακτηριστικό ότι παρουσιάζει μαγνητικές ιδιότητες. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (HbO<sub>2</sub>) είναι διαμαγνητική, αυτό σημαίνει ότι δεν διαθέτει αδέσμευτα ηλεκτρόνια, άρα η μαγνητική διπολική ροπή της είναι μηδενική. Αντιθέτως, η μη οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb) έχει παραμαγνητικές ιδιότητες, δηλαδή διαθέτει αδέσμευτα ηλεκτρόνια με αποτέλεσμα να παρουσιάζει σημαντική μαγνητική διπολική ροπή. Η τεχνική του fMRI χρησιμοποιεί ένα πολύ ισχυρό μαγνητικό πεδίο και έτσι μπορεί να ανιχνεύει τη διαφορά των μαγνητικών ιδιοτήτων των δυο μορφών της αιμοσφαιρίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μπορούν να απεικονισθούν οι μαγνητικές διαφορές των περιοχών του εγκεφάλου που βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας ή σε ενεργή κατάσταση. Συμπερασματικά, στην νευροαπεικόνιση η περιοχή με εξασθενημένο MR σήμα είναι αποτέλεσμα υψηλής συγκέντρωσης δεοξυαιμοσφαιρίνης και αποτυπώνεται στην απεικόνιση ως σκοτεινότερο εικονοστοιχείο διότι υπάρχει υψηλή συγκέντρωση δεοξυαιμοσφαιρίνης και λόγω των παραμαγνητικών ιδιοτήτων της, η εξασθένηση του χρόνου T<sub>2</sub><sup>\*</sup> είναι μεγαλύτερη.

## 2.2 PET

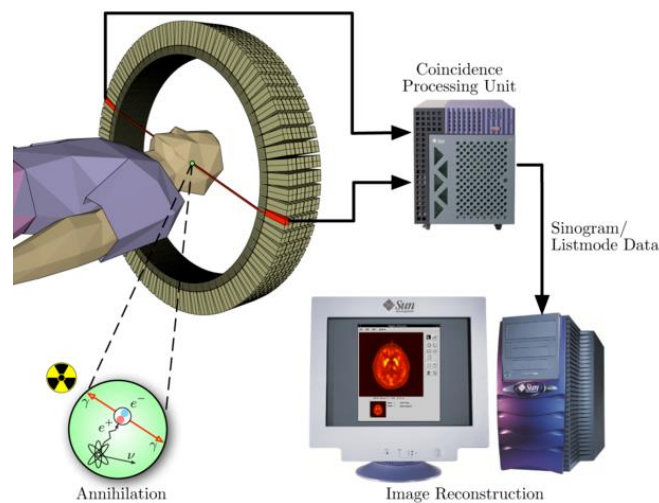
Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων<sup>8</sup> (PET) είναι μια μη επεμβατική μέθοδος ιατρικής απεικόνισης που βασίζεται σε δυο θεμελιώδη φυσικά φαινόμενα. Το φαινόμενο της ραδιενέργειας β<sup>+</sup>, δηλαδή την εκπομπή ποζιτρονίου από ατομικούς πυρήνες με ανεπαρκή αναλογία νετρονίων προς πρωτόνια, και στο φαινόμενο της εξαΰλωσης ποζιτρονίου – ηλεκτρονίου με δύο φωτόνια, τα οποία ανιχνεύονται σε σύμπτωση από μια ανιχνευτική διάταξη. Επιπλέον, η μέθοδος PET χρησιμοποιεί χημικές ενώσεις σημασμένες με ραδιοϊσότοπα οι οποίες εκπέμπουν σωματίδια, τα ποζιτρόνια, τα οποία είναι μοριακοί σηματοδότες με σκοπό την ποσοτική εκτίμηση των νευροφυσιολογικών διεργασιών, όπως η αιματική ροή και ο όγκος του αίματος σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου καθώς και ο ρυθμός μεταβολισμού του οξυγόνου (CMRO<sub>2</sub>) και της γλυκόζης (CMRGlu).

---

<sup>8</sup> positron emission tomography

### 2.2.1 Λειτουργία και εφαρμογές της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων είναι μια τεχνική απεικόνισης πυρηνικής ιατρικής η οποία απεικονίζει τις λειτουργικές διεργασίες του σώματος. Παρουσιάζει την ίδια ευαισθησία με την αξονική τομογραφία (CT) αλλά μεγαλύτερη ειδικότητα. Η λειτουργία της βασίζεται στην χορήγηση ραδιοφαρμάκων επισημασμένα με ραδιενεργά ισότοπα εκπομπούς σωματίων  $\beta^+$  στο υπό απεικόνιση βιολογικό σύστημα. Το ραδιοφάρμακο μετά την χορήγηση μεταφέρεται με την κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή ενδιαφέροντος. Η πορεία του στο βιολογικό σύστημα παρακολουθείται μέσω της καταγραφής των σωματίων  $\beta^+$ . Για κάθε σωματίο  $\beta^+$  προκύπτουν δυο φωτόνια υψηλής ενέργειας που οδεύουν προς αντίθετες κατευθύνσεις. Για την καταγραφή αυτών των φωτονίων χρησιμοποιούνται δύο ανιχνευτές τοποθετημένοι αντιδιαμετρικά και συνδεδεμένοι με ένα κύκλωμα σύμπτωσης το οποίο απορρίπτει τις μετρήσεις των φωτονίων που δεν προέρχονται από το φαινόμενο εξαύλωσης λόγω του ραδιοφαρμάκου (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Σχήμα τεχνικής PET

<http://large.stanford.edu/courses/2015/ph241/krishnamurthi1/>

Το πιο διαδεδομένο ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιεί η PET είναι το  $^{18}\text{F}$ -FDG (Φθόριο-18-φθόριο-δεοξυ-γλυκόζη), ραδιοϊσότοπο το  $^{18}\text{F}$  και ιχνηθέτη το FDG. Το  $^{18}\text{F}$  έχει χρόνο ημιζωής 110 λεπτά και εκπέμπει ποζιτρόνια, ενώ το FDG είναι ανάλογο της γλυκόζης και χρησιμοποιείται ως δείκτης του μεταβολισμού. Το ραδιοφάρμακο αφού εισαχθεί στον οργανισμό μεταφέρεται μέσα στα κύτταρα με τις πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης και φωσφορυλιώνεται. Το FDG έχει την ιδιότητα να μεταβολίζεται αρχικά όπως η γλυκόζη, όμως μετά την φωσφορυλίωση δεν

μεταβολίζεται προς γλυκόλυση ή σύνθεση γλυκογόνου. Έτσι, το φωσφορυλιωμένο FDG εγκλωβίζεται μέσα στα κύτταρα, αδιάσπαστο καθώς δεν μεταβολίζεται από το διοξείδιο του άνθρακα και το νερό. Άρα, τα κύτταρα με αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα χαρακτηρίζονται και από αυξημένη συγκέντρωση του  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Η PET χρησιμοποιείται στους τομείς της Ιατρικής και της Βιολογίας ως μέθοδος μέτρησης και ποσοτικοποίησης βιοχημικών διεργασιών. Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος της στον τομέα της ογκολογίας. Την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιείται για την διάγνωση, την σταδιοποίηση, την παρακολούθηση της θεραπείας και την εκτίμηση της επανεμφάνισης του καρκίνου. Ο ιχνηθέτης FDG που χρησιμοποιεί εγκλωβίζεται κυρίως σε κύτταρα με υψηλό μεταβολισμό όπως το ήπαρ, ο εγκέφαλος και τα καρκινικά κύτταρα. Επομένως, η  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET χρησιμοποιεί την αυξημένη γλυκόλυση των καρκινικών κυττάρων για να απεικονίσει τις δομικές πληροφορίες και την μεταβολική δραστηριότητα.

### 2.2.2 Ραδιοφάρμακα απεικόνισης

Για την πραγματοποίηση της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων είναι απαραίτητη η χρήση συγκεκριμένων ραδιοφαρμάκων και ραδιονουκλιδίων. Κάθε ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται έχει ενσωματωμένα στο μόριο του συγκεκριμένα ραδιονουκλίδια. Τα ραδιονουκλίδια είναι μόρια που συμμετέχουν στον φυσιολογικό μεταβολισμό του υπό μελέτη οργάνου ή ιστού και έχουν την ιδιότητα να εκπέμπουν ποζιτρόνια με μικρές ενέργειες. Ο λόγος που επιλέγονται μικρές ενέργειες είναι γιατί το ποζιτρόνιο που εκπέμπεται πρέπει να διανύσει όσο το δυνατόν μικρότερη απόσταση εντός του ιστού ώστε να υπολογισθεί το σημείο εξαΰλωσης του. Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα ραδιονουκλίδια για την απεικόνιση PET είναι:

Πίνακας 1. Ευρέως χρησιμοποιούμενα ραδιονουκλίδια

Ραδιονουκλίδιο	Χρόνος ημιζωής (min)	Μέγιστη ενέργεια (MeV)
$^{15}\text{O}$	2,07	1,72
$^{13}\text{N}$	9,96	1,19
$^{11}\text{C}$	20,4	0,96
$^{18}\text{F}$	109,7	0,635
$^{82}\text{Rb}$	1,27	3,15

Τα ραδιοφάρμακα όταν εισαχθούν στον οργανισμό απορροφούνται από διάφορα όργανα και λόγω της ακτινοβόλιας που εκπέμπουν μπορούν να απεικονισθούν με την



τεχνική PET. Όμως, λόγω της ραδιενέργειας που παράγουν είναι σημαντικό να επιλέγονται ραδιοφάρμακα με μικρό χρόνο ημιζωής ώστε να εξασθενούν γρήγορα και ο ασθενής να απορροφήσει την λιγότερη ραδιενέργεια.

Το συνηθέστερο ραδιοφάρμακο είναι η Φθοριοδεοξυγλυκόζη (F-18 FDG), διότι συμπεριφέρεται όπως η κανονική γλυκόζη στο σώμα. Παρέχει πληροφορίες για τον συνολικό μεταβολισμό της γλυκόζης και ενδείκνυται για την μελέτη καρκινικών κυττάρων διότι είναι κύτταρα που παρουσιάζουν αυξημένο μεταβολισμό. Η Μεθειονίνη  $^{11}\text{C}$  και η Τυροσίνη  $^{18}\text{F}$  ως ραδιοεπισημασμένα αμινοξέα χρησιμοποιούνται για την μελέτη παρουσίας όγκων στον εγκέφαλο. Τέλος με τα  $^{15}\text{O}$  και  $^{11}\text{C}$  μπορεί να μελετηθεί η ροή και ο όγκος του αίματος στον εγκέφαλο.

### 2.2.3 Κύκλοτρο

Τα ραδιονουκλεΐδια βρίσκουν εφαρμογές σε πολλά πεδία. Η κύρια χρήση τους, ωστόσο, είναι στην ιατρική, τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία. Η παραγωγή ραδιονουκλεϊδίων πραγματοποιείται με τη χρήση πυρηνικών αντιδραστήρων όπως το κύκλοτρο. Τα ραδιονουκλίδια που παράγονται από έναν αντιδραστήρα είναι κατά βάση νουκλεΐδια με περίσσεια νετρονίων και διασπώνται κυρίως από  $\beta$  εκπομπή. Αντιθέτως, τα ραδιονουκλίδια που παράγονται από κύκλοτρα, συχνά έχουν έλλειψη νετρονίων και διασπώνται κυρίως από την εκπομπή  $\beta^+$  και είναι ιδιαίτερα κατάλληλα για διαγνωστικές μελέτες. Παρόλα αυτά η παραγωγή ραδιονουκλεϊδίων τόσο στους αντιδραστήρες όσο και στα κύκλοτρα έχει ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά, όπως η χημική επεξεργασία του ακτινοβολημένου υλικού και ο ποιοτικός έλεγχος του διαχωρισμένου προϊόντος, υπάρχουν αρκετές πτυχές που είναι σαφώς ειδικές για την παραγωγή σε ένα κύκλοτρο που σχετίζονται με δεδομένα πυρηνικής αντίδρασης και ακτινοβολίες υψηλού ρεύματος (Qaim, 2011).

Το κύκλοτρο είναι ένας τύπος φασματόμετρου μάζας που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των μαζών των ιόντων. Λειτουργεί με τη χρήση μαγνητικού πεδίου που προκαλεί την κίνηση των ιόντων σε κυκλικές διαδρομές και στη συνέχεια μετρά τη συχνότητα με την οποία ταλαντώνονται.

Πιο συγκεκριμένα, είναι ένας κυκλικός επιταχυντής σωματιδίων, ο οποίος χρησιμοποιεί διαρκώς το ίδιο ηλεκτρικό πεδίο, μειώνοντας έτσι την απαιτούμενη ηλεκτρική τάση του επιταχυντή. Δύο σημαντικά χαρακτηριστικά του κύκλοτρο που σχετίζονται με την παραγωγή  $^{18}\text{F}$  είναι η ενέργεια δέσμης πρωτονίων και η ένταση του

ρεύματος δέσμης που χρησιμοποιείται. Αυτοί οι δύο παράγοντες, μαζί με τον στόχο, καθορίζουν πόσο  $^{18}\text{F}$  φθόριο μπορεί να παραχθεί σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. Επομένως, όσο υψηλότερη είναι η ενέργεια και η ένταση της δέσμης, τόσο μεγαλύτερη είναι η παραγωγή φθορίου.



Εικόνα 14. Κύκλοτρο

<https://www.iaea.org/newscenter/news/increasing-radiopharmaceutical-production-with-cyclotrons>

Μια δέσμη πρωτονίων εξάγεται με την αποδέσμευση των ηλεκτρονίων των ιόντων  $\text{H}$  και τη δημιουργία ενός ιόν  $\text{H}^+$ , το οποίο κινείται προς την αντίθετη κατεύθυνση εντός του μαγνητικού πεδίου και, ως εκ τούτου, ωθείται από ένα μηχάνημα. Αυτός ο τύπος εξαγωγής είναι πολύ αποτελεσματικός, και υπάρχει μικρή εναπομένουσα ενέργεια των σωματιδίων του εσωτερικού μιας μηχανής. Οι στόχοι είναι η κύρια πηγή δόσης ακτινοβολίας στα κύκλοτρα. Ο στόχος της  $^{18}\text{F}$  μπορεί να κατασκευαστεί από ασήμι, τιτάνιο, νιόβιο ή ταντάλιο. Η παραγωγή FDG είναι μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων που αρχίζει με ένα σωματίδιο επιταχυντή (συνήθως ένα μικρό ή μεσαίο κύκλοτρο ενέργειας) που παράγει  $^{18}\text{F}$  ραδιονουκλεΐδια φθορίου μέσω ακτινοβολίας πρωτονίων του οξυγόνου-18 εμπλουτισμένο με νερό (υλικό-στόχος) σε μικρό κλειστό όγκο (συνήθως, 0,5–2,5 mL). Μετά τον επαρκή χρόνο ακτινοβολίας (συνήθως όχι περισσότερο από τρεις ώρες), το ραδιενεργό  $^{18}\text{F}$  μεταφέρεται σε εργαστήριο ραδιοφαρμακευτικής παραγωγής για περαιτέρω επεξεργασία σε FDG για να είναι κατάλληλο για χορήγηση. Το φθόριο  $^{18}\text{F}$  συλλέγεται μέσα σε ένα synthesizer του FDG σε ένα hot cell (θάλαμο υψηλής ακτινοβολίας). Αρκετοί αυτοματοποιημένοι χημικοί χειρισμοί πραγματοποιούνται μέσα στο synthesizer, προϊόν το οποίο τελικά διαμορφώνεται σε διάλυμα και υποβάλλεται είτε σε αποστείρωση με διήθηση είτε σε αποστείρωση με ατμό. Το τελικό προϊόν FDG, μπορεί στη συνέχεια να συλλεχθεί απευθείας σε αποστειρωμένο φιαλίδιο ή σύριγγες.

#### 2.2.4 Τεχνική PET και NA

Οι τομογραφίες εκπομπής ποζιτρονίων (PET) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer και άλλων μορφών άνοιας. Η σάρωση PET είναι ένας τύπος απεικονιστικής εξέτασης που χρησιμοποιεί μια μικρή ποσότητα ραδιενεργού υλικού και μια ειδική κάμερα για να παράγει λεπτομερείς εικόνες του εγκεφάλου.

Στο πλαίσιο της διάγνωσης της νόσου Alzheimer, η σάρωση PET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση της κατανομής ορισμένων βιολογικών δεικτών, όπως οι πλάκες αμυλοειδούς και οι δεσμίδες tau, στον εγκέφαλο. Αυτοί οι δείκτες πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου Alzheimer και η παρουσία τους στον εγκέφαλο μπορεί να αποτελέσει ένδειξη της νόσου. Η συναπτική δραστηριότητα στον εγκέφαλο βασίζεται στον μεταβολισμό της γλυκόζης, ο οποίος συσχετίζεται με την εγκεφαλική αιμάτωση. Οι λειτουργίες αυτές έχουν μελετηθεί με την τεχνική PET με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση της NA.

Παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο NA η πρόσληψη FDG ήταν χαμηλότερη στους κροταφικούς και βρεγματικούς φλοιούς σε σύγκριση με ασθενείς με γεροντική άνοια και σε υγιή άτομα. Επιπλέον, την διάγνωση της ασθένειας μπορεί να βοηθήσει και η απεικόνιση τόσο της θέσης όσο και του πλήθους των αμυλοειδών πλακών του εγκεφάλου καθώς και των νευροινιδιακών αλλοιώσεων μέσω της τεχνικής PET με F18-FDG.

Οι σαρώσεις PET μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με άλλες διαγνωστικές εξετάσεις, όπως οι γνωστικές εξετάσεις και οι εξετάσεις μνήμης, για να παρέχουν μια πληρέστερη εικόνα των συμπτωμάτων ενός ατόμου και να βοηθήσουν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου Alzheimer.

## Κεφάλαιο 3

### Τεχνικές τεχνητής νοημοσύνης – ΒΜ

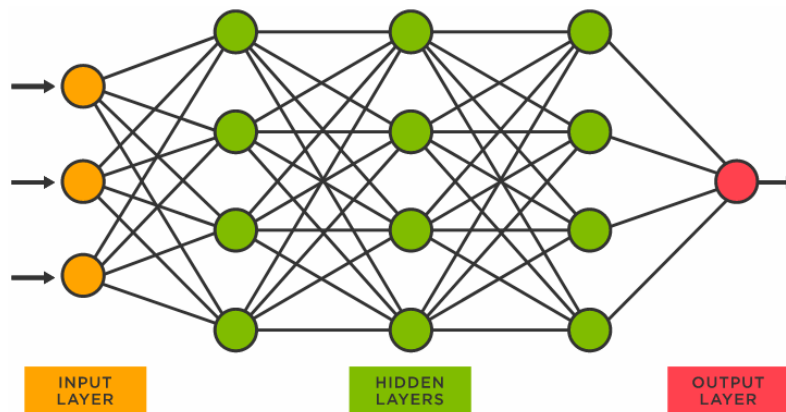
#### 3.1 Γενικά

Η τεχνητή νοημοσύνη φαίνεται να εισέρχεται στον κόσμο της επιστήμης περίπου το 1956, αν και συμπληρώνει σχεδόν μισό αιώνα ζωής, εξακολουθεί να είναι μια από τις πιο μοντέρνες ερευνητικές περιοχές. Ωστόσο, η μελέτη της νοημοσύνης είναι ένα από τα πιο παλιά θέματα ανθρώπινης αναζήτησης. Για περισσότερο από 2000 χρόνια φιλόσοφοι όπως ο Αριστοτέλης, ο Ηράκλειτος και άλλοι, προσπάθησαν να περιγράψουν το μηχανισμό της μάθησης, της απομνημόνευσης, της όρασης, της αντίληψης και του συλλογισμού. Η τεχνητή νοημοσύνη περιλαμβάνει πλήθος ερευνητικών πεδίων γενικού σκοπού όπως η αντίληψη και η συλλογιστική μέχρι πιο συγκεκριμένα όπως το σκάκι και γενικότερα τα παίγνια ικανοτήτων, η απόδειξη θεωρημάτων, η διάγνωση ασθενειών και άλλα. Συχνά χρησιμοποιείται για την αυτοματοποίηση λογικών βημάτων διαφόρων ερευνών αλλά και σε περιοχές όπου απαιτείται ανθρώπινη ευφυή προσπάθεια.

Πρόκειται για τον προσδιορισμό της συμπεριφοράς ενός προγράμματος όταν εισάγονται σε αυτό ένα σύνολο πραγματικών δεδομένων. Η Βαθιά Μάθηση (ΒΜ) είναι μόνο μία από τις πολλές δημοφιλείς μεθόδους για την επίλυση προβλημάτων μηχανικής μάθησης. Χάρη σε σημαντικές επενδύσεις στην τεχνολογία υπολογιστών, τα σύγχρονα συστήματα τεχνητής νοημοσύνης (ΤΝ) μπορούν πλέον να είναι εξοπλισμένα με πολλά δισεκατομμύρια στοιχειώδη υπολογιστικά στοιχεία. Όταν αυτά τα στοιχεία αρχικοποιηθούν σωστά και στη συνέχεια «εκπαιδευτούν», η ΤΝ μπορεί να ολοκληρώσει εργασίες που κάποτε θεωρούνταν τόσο περίπλοκες που οι φιλόσοφοι είχαν υποστηρίξει ότι μόνο τα φυσικά συστήματα νοημοσύνης - δηλαδή οι άνθρωποι - θα μπορούσαν να τις εκτελέσουν. Πίσω από μεγάλο μέρος αυτής της επιτυχίας στην τεχνητή νοημοσύνη βρίσκεται η ΒΜ.

Η ΒΜ χρησιμοποιεί τεχνητά νευρωνικά δίκτυα ως υποκείμενο μοντέλο για την τεχνητή νοημοσύνη: ενώ τα μοντέλα εργασίας βασίζονται σε βιολογικά νευρωνικά δίκτυα όπως ο ανθρώπινος εγκέφαλος. Στην ουσία, το νευρωνικό δίκτυο είναι ένας τρόπος υπολογισμού μιας συνάρτησης που βασίζεται σε πολλά υπολογιστικά στοιχεία (μπλοκ) που ονομάζονται νευρώνες (Εικόνα 15). Κάθε νευρώνας είναι ο ίδιος μια πολύ απλή

συνάρτηση που εξετάζει ένα σταθμισμένο άθροισμα εισερχόμενων σημάτων και στη συνέχεια πυροδοτεί με χαρακτηριστικό τρόπο συγκρίνοντας την τιμή αυτού του αθροίσματος έναντι κάποιου ορίου. Στη συνέχεια, οι νευρώνες οργανώνονται παράλληλα σε επίπεδα και τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα είναι αυτά που αποτελούνται από πολλαπλά επίπεδα στη σειρά. Το δίκτυο παραμετροποιείται από τα κατώφλια πυροδότησης και τις σταθμισμένες συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων και, για να δοθεί μια αίσθηση της δυναμικής κλίμακας, τα τρέχοντα νευρωνικά δίκτυα τελευταίας τεχνολογίας μπορούν να έχουν πάνω από 100 δισεκατομμύρια παραμέτρους (Fabrizio, Termine, Caltagirone, & Sancesario, 2021).



Εικόνα 15. Τεχνητό νευρωνικό δίκτυο

<https://www.tibco.com/reference-center/what-is-a-neural-network>

Η πραγματική δύναμη του πλαισίου ΒΜ προέρχεται από βαθιά νευρωνικά δίκτυα, με πολλούς νευρώνες παράλληλα οργανωμένους σε διαδοχικά υπολογιστικά επίπεδα, που «μαθαίνουν» χρήσιμες αναπαραστάσεις του κόσμου. Συγκεκριμένα, αντί να προγραμματίζεται μια υπολογιστική μηχανή με ένα συγκεκριμένο σύνολο οδηγιών για την άμεση επίλυση ενός προβλήματος (αλγόριθμος), τα μοντέλα ΒΜ εκπαιδεύονται σε δεδομένα από τον πραγματικό κόσμο και «μαθαίνουν» πώς να επιλύουν προβλήματα. Αυτή η εκμάθηση αναπαράστασης μετατρέπει τα δεδομένα σε ολοένα και πιο εκλεπτυσμένες μορφές που είναι χρήσιμες για την επίλυση μιας υποκείμενης εργασίας και θεωρείται ότι είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της επιτυχίας στη νοημοσύνη, τόσο την τεχνητή όσο και την βιολογική. Παρά αυτές τις επιτυχίες και το έντονο ενδιαφέρον που δημιούργησε, η θεωρία της ΒΜ είναι ακόμα στα σπάργανα. Ουσιαστικά υπάρχει μια σοβαρή απόκλιση μεταξύ θεωρίας και πράξης: οι επαγγελματίες έχουν φτάσει σε εκπληκτικά ορόσημα, έχοντας ξεπεράσει κατά πολύ τους θεωρητικούς, των οποίων οι αναλύσεις συχνά περιλαμβάνουν υποθέσεις τόσο μη ρεαλιστικές που οδηγούν σε συμπεράσματα που είναι άσχετα με την κατανόηση των βαθιών νευρωνικών δικτύων.

Το πιο σημαντικό είναι ότι πολύ λίγη θεωρητική εργασία αντιμετωπίζει άμεσα τη ΒΜ, παρά το πλήθος των εμπειρικών στοιχείων για τη σημασία της στην επιτυχία του πλαισίου εφαρμογής της (Roberts, Yaida, & Hanin, 2022).

Ως εκ τούτου, η πρόωπη διάγνωση της ΝΑ μπορεί να μοντελοποιηθεί ως πρόβλημα ταξινόμησης πολλαπλών τάξεων. Μερικές προηγούμενες μελέτες απλοποίησαν το πρόβλημα σε μια εργασία δυαδικής ταξινόμησης (LeCun, Bottou, Bengio, & Haffner, 1998; LeCun, Bengio, & Hinton, Deep learning, 2015).

### 3.2 Βασικά Στοιχεία

Τα βασικά στοιχεία που είναι απαραίτητα, ανεξάρτητα από το είδος του προβλήματος μηχανικής μάθησης που αντιμετωπίζουμε είναι:

1. Τα δεδομένα από τα οποία μπορούμε να μάθουμε
2. Ένα μοντέλο για τον τρόπο μετατροπής των δεδομένων
3. Μια αντικειμενική συνάρτηση που ποσοτικοποιεί πόσο αποτελεσματικά (ή μη) αποδίδει το μοντέλο και
4. Ένας αλγόριθμος για την προσαρμογή των παραμέτρων του μοντέλου για τη βελτιστοποίηση της αντικειμενικής συνάρτησης.

Προκειμένου να επεξεργαστούμε τα δεδομένα με επιτυχία, πρέπει συνήθως να καταλήξουμε σε μια κατάλληλη αριθμητική αναπαράσταση. Κάθε παράδειγμα (ή σημείο δεδομένων, παράδειγμα δεδομένων, δείγμα) τυπικά αποτελείται από ένα σύνολο χαρακτηριστικών που ονομάζονται χαρακτηριστικά (ή συμμεταβλητές), από τα οποία το μοντέλο πρέπει να κάνει τις προβλέψεις του. Στα παραπάνω εποπτευόμενα μαθησιακά προβλήματα που σχετίζονται με την πρόγνωση της ΝΑ, πρέπει να προβλεφθεί ένα ειδικό χαρακτηριστικό που ορίζεται ως ετικέτα (ή στόχος). Όταν έχουμε περισσότερα δεδομένα, μπορούμε να εκπαιδύσουμε πιο ισχυρά μοντέλα και να βασιζόμαστε λιγότερο σε προκατασκευασμένες υποθέσεις. Η αλλαγή του καθεστώτος από (συγκριτικά) μικρά σε μεγάλα σύνολα δεδομένων συμβάλλει σημαντικά στην επιτυχία της σύγχρονης ΒΜ.

Πολλά από τα πιο επιτυχημένα μοντέλα στη ΒΜ δεν λειτουργούν χωρίς μεγάλα σύνολα δεδομένων. Κάποια άλλα λειτουργούν στο καθεστώς μικρών δεδομένων, αλλά δεν είναι καλύτερα από τις παραδοσιακές προσεγγίσεις. Τέλος, δεν αρκεί να έχεις πολλά δεδομένα και να τα επεξεργάζεσαι έξυπνα. Χρειάζονται τα σωστά δεδομένα. Εάν τα

δεδομένα είναι γεμάτα λάθη ή εάν τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά δεν είναι προγνωστικά για την ποσότητα-στόχο ενδιαφέροντος, η μάθηση θα αποτύχει. Επιπλέον, η κακή προγνωστική απόδοση δεν είναι η μόνη πιθανή συνέπεια. Ένας συνηθισμένος τρόπος αποτυχίας εμφανίζεται σε σύνολα δεδομένων όπου ορισμένες ομάδες ατόμων δεν αντιπροσωπεύονται στα δεδομένα εκπαίδευσης. Αποτυχία μπορεί επίσης να συμβεί όταν τα δεδομένα δεν υποεκπροσωπούν απλώς ορισμένες ομάδες, αλλά αντικατοπτρίζουν τις κοινωνικές προκαταλήψεις. Για παράδειγμα, εάν χρησιμοποιούνται προηγούμενες αποφάσεις πρόσληψης για την εκπαίδευση ενός προγνωστικού μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί για την εξέταση βιογραφικών, τότε τα μοντέλα μηχανικής μάθησης θα μπορούσαν ακούσια να καταγράψουν και να αυτοματοποιήσουν ιστορικές αδικίες. Σημειώστε ότι όλα αυτά μπορούν να συμβούν χωρίς ο επιστήμονας δεδομένων να συνωμοτήσει ενεργά ή ακόμη και να το γνωρίζει.

Για να αναπτυχθεί ένα επίσημο μαθηματικό σύστημα μηχανών μάθησης, πρέπει να υπάρχουν επίσημες μετρήσεις για την απόδοση των προτεινόμενων μοντέλων. Στη μηχανική μάθηση και γενικότερα στη βελτιστοποίηση, αυτά τα συστήματα ονομάζονται αντικειμενικές συναρτήσεις ή συναρτήσεις απώλειας. Συνήθως, η συνάρτηση απώλειας ορίζεται σε σχέση με τις παραμέτρους του μοντέλου και εξαρτάται από το σύνολο δεδομένων. Μαθαίνουμε τις καλύτερες τιμές των παραμέτρων του μοντέλου ελαχιστοποιώντας την απώλεια που προκύπτει σε ένα σύνολο που αποτελείται από ορισμένα παραδείγματα που συλλέγονται για εκπαίδευση. Ωστόσο, η καλή απόδοση των δεδομένων εκπαίδευσης δεν εγγυάται την βέλτιστη απόδοση με τα «αόρατα» δεδομένα. Επομένως, τα διαθέσιμα δεδομένα κατηγοριοποιούνται σε δύο υποσύνολα: το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης (ή σύνολο εκπαίδευσης, για προσαρμογή παραμέτρων μοντέλου) και το σύνολο δεδομένων δοκιμής (ή σύνολο δοκιμής, το οποίο διατηρείται για αξιολόγηση), αναφέροντας πώς λειτουργεί το μοντέλο και στα δύο υποσύνολα. Ωστόσο, η απόδοση της δοκιμής μπορεί να αποκλίνει σημαντικά από την απόδοση του μοντέλου κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής του. Όταν ένα μοντέλο έχει καλή απόδοση στο σετ εκπαίδευσης αλλά αποτυγχάνει να γενικεύσει σε μη ορατά δεδομένα<sup>9</sup>, λέμε ότι είναι υπερμοντέλο και η κατάσταση ονομάζεται υπερμοντελοποίηση (Hawkins, 2004).

---

<sup>9</sup> Τα ορατά δεδομένα είναι τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για εκπαίδευση και τα αόρατα ή μη ορατά είναι τα πραγματικά δεδομένα στα οποία εφαρμόζεται το μοντέλο ΒΜ για να τα αξιολογήσει.

Εφόσον υπάρχουν ως προϋποθέσεις δεδομένα όπως κάποια πηγή δεδομένων, ένα μοντέλο και μια καλά καθορισμένη αντικειμενική συνάρτηση, χρειαζόμαστε έναν αλγόριθμο ικανό να αναζητά τις καλύτερες δυνατές παραμέτρους για την ελαχιστοποίηση της συνάρτησης απώλειας που λέγεται αλγόριθμος βελτιστοποίησης. Οι δημοφιλείς αλγόριθμοι βελτιστοποίησης για την ΒΜ βασίζονται σε μια προσέγγιση που ονομάζεται κάθοδος κλίσης. Εν ολίγοις, σε κάθε βήμα, αυτή η μέθοδος ελέγχει για κάθε παράμετρο, με ποιον τρόπο θα κινούνταν η απώλεια των ορατών δεδομένων εκπαίδευσης εάν αλλάξει ελάχιστα η τιμή της παραμέτρου αυτής. Στη συνέχεια ενημερώνει την παράμετρο προς την κατεύθυνση που μπορεί να μειώσει την προκύπτουσα απώλεια (Zhang, Lipton, Li, & Smola, 2022).

### 3.3 Εποπτευόμενη μάθηση

Η εποπτευόμενη μάθηση είναι απλώς μια επισημοποίηση της ιδέας της μάθησης από δείγματα που εποπτεύονται. Στην εποπτευόμενη μάθηση, στο εκπαιδευόμενο σύστημα μάθησης (συνήθως, ένα πρόγραμμα υπολογιστή) παρέχονται δύο σετ δεδομένων, ένα σετ εκπαίδευσης και ένα σύνολο δοκιμών. Η ιδέα είναι το εκπαιδευόμενο σύστημα να «μάθει» από ένα σύνολο παραδειγμάτων με σήμανση<sup>10</sup> στο σετ εκπαίδευσης, ώστε να μπορεί να αναγνωρίσει παραδείγματα χωρίς σήμανση στο σύνολο δοκιμών με την υψηλότερη δυνατή ακρίβεια. Δηλαδή, ο στόχος του εκπαιδευόμενου αλγόριθμου είναι να αναπτύξει έναν κανόνα, ένα πρόγραμμα ή μια διαδικασία που ταξινομεί νέα παραδείγματα (στο σύνολο δοκιμών) αναλύοντας παραδείγματα που έχουν δοθεί και έχουν ήδη σήμανση τάξης. Για παράδειγμα, ένα σετ εκπαίδευσης μπορεί να αποτελείται από εικόνες διαφορετικών τύπων φρούτων όπου η ταυτότητα του φρούτου σε κάθε εικόνα δίνεται στον εκπαιδευόμενο αλγόριθμο. Το σετ δοκιμής θα αποτελείται τότε από περισσότερα άγνωστα κομμάτια φρούτων, αλλά από τις ίδιες κατηγορίες. Ο στόχος είναι ο εκπαιδευόμενος αλγόριθμος να αναπτύξει έναν κανόνα που να μπορεί να προσδιορίσει τα στοιχεία στο σετ δοκιμής. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές προσεγγίσεις που προσπαθούν να δημιουργήσουν την καλύτερη δυνατή μέθοδο ταξινόμησης παραδειγμάτων του συνόλου δοκιμών χρησιμοποιώντας τα δεδομένα που δίνονται στο σετ εκπαίδευσης. Ουσιαστικά η μέθοδος αυτή αναλαμβάνει το έργο της πρόβλεψης της σήμανσης που δίνονται στα χαρακτηριστικά εισόδου. Κάθε ζεύγος χαρακτηριστικών-σήμανσης ονομάζεται παράδειγμα. Μερικές φορές, όταν το πλαίσιο

---

<sup>10</sup> tags



είναι ξεκάθαρο, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τον όρο παραδείγματα για να αναφερθούμε σε μια συλλογή εισροών, ακόμη και όταν οι αντίστοιχες ετικέτες σήμανσης είναι ακόμη ακαθόριστες. Στόχος μας είναι να δημιουργήσουμε ένα μοντέλο που να αντιστοιχίζει οποιαδήποτε είσοδο σε μια πρόβλεψη ετικέτας σήμανσης.

Στο συγκεκριμένο παράδειγμα της πρόβλεψης/διάγνωσης της ΝΑ στόχος του αλγορίθμου είναι να προβλεφθεί εάν ένας ασθενής θα νοσήσει από την ΝΑ ή όχι ή αν έχει ήδη νοσήσει ή όχι. Οι αντίστοιχες ετικέτες σήμανσης θα είναι, «ΝΑΙ νόσησης» ή «ΟΧΙ νόσησης» και αντίστοιχα «ΝΑΙ πρόβλεψης» ή «ΟΧΙ πρόβλεψης». Τα χαρακτηριστικά εισόδου μπορεί να είναι ζωτικά σημεία όπως τα λάθη κατά την ομιλία. Η εποπτεία συνίσταται στην επιλογή των παραμέτρων, που οι επόμενες παρέχουν στο μοντέλο ένα σύνολο δεδομένων που αποτελείται από παραδείγματα με ετικέτα σήμανσης, όπου κάθε παράδειγμα αντιστοιχίζεται με πιθανολογικούς όρους, συνήθως πρέπει να εκτιμηθεί η υπό όρους πιθανότητα επαλήθευσης μιας ετικέτας σήμανσης με δεδομένα χαρακτηριστικά εισόδου. Ενώ είναι μόνο ένα από τα πολλά παραδείγματα της μηχανικής μάθησης, η εποπτευόμενη μάθηση αντιπροσωπεύει την πλειονότητα των επιτυχημένων εφαρμογών της μηχανικής μάθησης στη βιομηχανία. Εν μέρει, αυτό οφείλεται στο ότι πολλές σημαντικές εργασίες μπορούν να περιγραφούν με σαφήνεια ως εκτίμηση της πιθανότητας για κάτι άγνωστο, δεδομένου ενός συγκεκριμένου συνόλου διαθέσιμων δεδομένων. Για παράδειγμα, πρόβλεψη καρκίνου δεδομένης μιας εικόνας τομογραφίας υπολογιστή ή πρόβλεψη της τιμής μιας μετοχής τον επόμενο μήνα με βάση τα δεδομένα οικονομικών αναφορών αυτού του μήνα. Ακόμη και με την απλή περιγραφή «πρόβλεψη ετικετών σήμανσης που δίνονται χαρακτηριστικά εισόδου», η εποπτευόμενη μάθηση μπορεί να λάβει πολλές μορφές και να απαιτήσει πάρα πολλές αποφάσεις μοντελοποίησης, ανάλογα με (μεταξύ άλλων) τον τύπο, το μέγεθος και τον αριθμό των εισροών και εξόδων.

Η μαθησιακή διαδικασία μοιάζει με την ακόλουθη. Αρχικά, λαμβάνεται μια μεγάλη συλλογή παραδειγμάτων για τα οποία είναι γνωστά τα χαρακτηριστικά και επιλέγεται από αυτά ένα τυχαίο υποσύνολο, αποκτώντας τις ετικέτες σήμανσης βασικής αλήθειας για το καθένα. Μερικές φορές αυτές οι ετικέτες μπορεί να είναι διαθέσιμα δεδομένα που έχουν ήδη συλλεχθεί (π.χ. νόσησε ένας συγκεκριμένος ασθενής από ΝΑ μέσα στο προηγούμενο έτος;) και άλλες φορές μπορεί να χρειαστεί να χρησιμοποιήσουμε ανθρώπινους σχολιαστές για την επισήμανση των δεδομένων, (π.χ. αντιστοίχιση MRI σε κατηγορίες). Μαζί, αυτές οι εισοδοί και οι αντίστοιχες ετικέτες αποτελούν το σετ

εκπαίδευσης. Τροφοδοτούμε το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης σε έναν εποπτευόμενο αλγόριθμο μάθησης, μια συνάρτηση που λαμβάνει ως είσοδο ένα σύνολο δεδομένων και εξάγει μια άλλη συνάρτηση: το μοντέλο εκμάθησης. Τέλος, μπορούμε να τροφοδοτήσουμε προηγουμένως απαραίτητες εισόδους στο μοντέλο που μαθαίνουμε, χρησιμοποιώντας τις εξόδους του ως προβλέψεις της αντίστοιχης ετικέτας (Shimoda, Li, Hayashi, & Kondo, 2021).

### 3.4 Μοντέλα BM

Η ιεραρχική ή δομημένη BM είναι ένας σύγχρονος κλάδος της μηχανικής μάθησης που είναι μια προσομοίωση της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Αυτή η τεχνική έχει αναπτυχθεί με βάση πολύπλοκους αλγόριθμους που μοντελοποιούν χαρακτηριστικά υψηλού επιπέδου και εξάγουν συμπεράσματα από δεδομένα χρησιμοποιώντας αρχιτεκτονική νευρωνικών δικτύων που είναι παρόμοια αλλά πολύ πιο περίπλοκη. Οι νευροεπιστήμονες ανακάλυψαν ότι ο νεοφλοιός, ο οποίος είναι μέρος του εγκεφαλικού φλοιού που ασχολείται με την όραση και την ακοή στα θηλαστικά, επεξεργάζεται τα αισθητήρια σήματα διαδίδοντάς τα μέσω μιας πολύπλοκης ιεραρχίας με την πάροδο του χρόνου. Αυτό χρησίμευσε ως το κύριο κίνητρο για την ανάπτυξη βαθιάς μηχανικής μάθησης που εστιάζει σε υπολογιστικά μοντέλα για αναπαράσταση πληροφοριών που εμφανίζουν παρόμοια χαρακτηριστικά με εκείνα του νεοφλοιού (Arel, Rose, & Karnowski, 2010; Jia, και συν., 2014).

Όσον αφορά τα μοντέλα BM, η μηχανική μάθηση κυρίως περιλαμβάνει τον μετασχηματισμό των δεδομένων κατά κάποιο τρόπο. Με ένα μοντέλο, υποδηλώνουμε τον υπολογιστικό μηχανισμό για την απορρόφηση δεδομένων ενός τύπου και την έξοδο προβλέψεων ενός πιθανώς διαφορετικού τύπου. Συγκεκριμένα, μας ενδιαφέρουν στατιστικά μοντέλα που μπορούν να εκτιμηθούν από δεδομένα. Ενώ τα απλά μοντέλα είναι απόλυτα ικανά να αντιμετωπίσουν κατάλληλα απλά προβλήματα, τα προβλήματα στα οποία εστιάζουμε στην BM – όπως το πρόβλημα της πρόγνωσης της ΝΑ - εκτείνουν τα όρια των κλασικών μεθόδων. Η BM διαφοροποιείται από τις κλασικές προσεγγίσεις κυρίως από το σύνολο των ισχυρών μοντέλων στα οποία εστιάζει. Αυτά τα μοντέλα αποτελούνται από πολλούς διαδοχικούς μετασχηματισμούς των δεδομένων που είναι αλληλοσυνδεδεμένοι μεταξύ τους από πάνω προς τα κάτω.

Η αρχική ιδέα των μοντέλων BM έχει μακρά ιστορία που χρονολογείται τουλάχιστον δύο δεκαετίες με στόχο τη χρήση της ιδέας των πολλαπλών επιπέδων επεξεργασίας

(δηλαδή, πολλαπλών επιπέδων αφαίρεσης) (LeCun, Bengio, & Hinton, 2015). Ωστόσο, ήταν ανέφικτο για εφαρμογές μεγάλης κλίμακας στην αρχή λόγω του έντονου υπολογιστικού χρόνου που απαιτείται για την εκτέλεση της εργασίας. Μετά την εμφάνιση των GPU γύρω στο 2009, πολλαπλά επίπεδα επεξεργασίας σε μοντέλα βαθιάς εκμάθησης μπορούν στη συνέχεια να υπολογιστούν τουλάχιστον 10 έως 20 φορές πιο γρήγορα (Raina, Madhavan, & Ng, 2009).

Έκτοτε, τα μοντέλα BM έχουν γίνει το επίκεντρο της προσοχής σε μια μεγάλη ποικιλία ερευνητικών τομέων. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα μοντέλα BM τελευταίας τεχνολογίας ενσωματώνουν τους τομείς της όρασης υπολογιστών και της επεξεργασίας φυσικής γλώσσας όπου έχουν επιτευχθεί τεράστια επιτεύγματα ειδικά στην πρόγνωση της ΝΑ (Voulodimos, Doulamis, Doulamis, & Protopapadakis, 2018). Λόγω του γεγονότος ότι μια πληθώρα ερευνών έχει διεξαχθεί χρησιμοποιώντας μια μεγάλη ποικιλία από παραλλαγές μοντέλων BM σε διάφορους τομείς της επιστήμης και της μηχανικής, είναι δύσκολο το έργο της πλήρους ανασκόπησης με κριτήριο την χρονολογική σειρά (LeCun, Bengio, & Hinton, Deep learning, 2015).

### 3.4.1 Πλεονεκτήματα

Τα μοντέλα BM παρέχουν τα ακόλουθα πλεονεκτήματα. Πρώτον, σε σχέση με τα εμπειρικά πειράματα, τα μοντέλα BM συνήθως προσφέρουν καλύτερη απόδοση από τις παραδοσιακές προσεγγίσεις μηχανικής μάθησης. Δεύτερον, τα μοντέλα BM μπορούν να εκτελούν εργασίες δειγματοληψίας ταυτόχρονα με την επεξεργασία τους<sup>11</sup>. Ως αποτέλεσμα, συμβάλλουν σε σημαντική επιτάχυνση για την επεξεργασία μεγάλων δεδομένων (δηλαδή, εφαρμογές μεγάλης κλίμακας). Τρίτον, τα μοντέλα BM μπορούν να επεξεργάζονται φυσικά δεδομένα στην αρχική τους μορφή χωρίς να τα μετατρέπουν σε εσωτερικές αναπαραστάσεις (LeCun, Bengio, & Hinton, Deep learning, 2015)<sup>12</sup>. Επιπλέον, τα μοντέλα BM μπορούν κανονικά να παρέχουν τη λειτουργικότητα της εξαγωγής χαρακτηριστικών στο ίδιο το μοντέλο BM (Tanveer, και συν., 2020).

Τα μοντέλα BM μπορούν να εφαρμοστούν σε ένα ευρύ φάσμα ερευνητικών τομέων, συμπεριλαμβανομένης της όρασης υπολογιστή (computer vision), της επεξεργασίας εικόνας, της επεξεργασίας φυσικής γλώσσας, της επεξεργασίας ομιλίας και της

---

<sup>11</sup> Δίνουν ανά πάσα στιγμή την εικόνα των δεδομένων ενώ αυτή ακόμη εξελίσσεται - κάτι που είναι αδύνατο με άλλες μεθόδους.

<sup>12</sup> Η μετατροπή έχει ήδη γίνει μέσω της διανυσματικής αναπαράστασης.

επεξεργασίας βίντεο, για να αναφέρουμε μερικά (LeCun, Bengio, & Hinton, Deep learning, 2015; Guo, και συν., 2016; Voulodimos, Doulamis, Doulamis, & Protoparadakis, 2018; Shrestha & Mahmood, 2019; Zhou, και συν., 2021).

### 3.4.2 Παραλλαγές μοντέλων BM

Υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία μοντέλων που βασίζονται στην BM. Σε αυτήν την υποενότητα, παρουσιάζονται οι ακόλουθες έξι παραλλαγές BM: πλήρως συνδεδεμένα νευρωνικά δίκτυα (FNN), συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN), παραγωγικά ανταγωνιστικά δίκτυα (GANs), αυτόματα κωδικοποιητές, δίκτυα βαθιάς πεποίθησης (DBN) και επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα (RNNs). Αυτές οι παραλλαγές χρησιμοποιήθηκαν από τις έρευνες που απεικονίζονται σε αυτήν την ανασκόπηση. Σε ορισμένες περιπτώσεις στη ροή εργασίας συνδυάζονται χαρακτηριστικά από πολλαπλές βιοϊατρικές μεθόδους χρησιμοποιώντας έναν ταξινομητή SVM πολλαπλών πυρήνων (Khan, και συν., 2021). Ωστόσο, είναι δύσκολο για το SVM να ταξινομήσει θέματα με περισσότερες από δύο τάξεις σε ένα περιβάλλον. Ορισμένες μέθοδοι ενσωμάτωσαν την προηγούμενη γνώση στο σχεδιασμό του μοντέλου (Lin, Lin, & Lane, Relevant applications of generative adversarial networks in drug design and discovery, 2020; Ali, και συν., 2020).

Πίνακας 2. Παραλλαγές μοντέλων BM

CNNs	Συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα
DBNs	Δίκτυα βαθιάς πεποίθησης
FNNs	Πλήρως συνδεδεμένα νευρωνικά δίκτυα
GANs	Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα
RNNs	Επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα

Για παράδειγμα προτάθηκε, ένας βελτιστοποιημένος αλγόριθμος αποκοπής γραφήματος με παραμέτρους προσαρμοσμένες που αντιστοιχούν στην κατανομή συγκεκριμένων κλάσεων στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης. Η εξάρτηση της προηγούμενης γνώσης μπορεί επίσης να είναι ευαίσθητη στις αλλαγές του συνόλου δεδομένων και δύσκολο να διαμορφωθεί. Στοχεύοντας στους περιορισμούς σε προηγούμενες μελέτες, πιστεύουμε ότι οι υπάρχουσες ροές εργασίας μπορούν να βελτιστοποιηθούν αποτελεσματικά (Lin, Lin, & Lane, Relevant applications of generative adversarial networks in drug design and discovery, 2020).

#### 3.4.2.1 Πλήρως συνδεδεμένα νευρωνικά δίκτυα (FNN)

Το μοντέλο FNN είναι η βάση μοντέλων BM που αποτελούνται κυρίως από πλήρως συνδεδεμένα (ή πυκνά) επίπεδα, όπου κάθε μονάδα / νευρώνας σε ένα επίπεδο

συνδέεται με κάθε μονάδα / νευρώνα στο επόμενο επίπεδο (Janke, Castelli, & Popovιc, 2019).

### 3.4.2.2 Συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN)

Τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolutional neural networks - CNN) που είναι εμπνευσμένα από το ανθρώπινο οπτικό σύστημα είναι παρόμοια με τα κλασικά νευρωνικά δίκτυα. Αυτή η αρχιτεκτονική έχει σχεδιαστεί ειδικά με βάση τη ρητή υπόθεση ότι τα ακατέργαστα δεδομένα αποτελούνται από δισδιάστατες εικόνες που μας επιτρέπουν να κωδικοποιούμε ορισμένες ιδιότητες και επίσης να μειώνουμε ποσότητα υπερπαραμέτρων<sup>13</sup>. Αρχικά, το μοντέλο CNN εφαρμόστηκε στις εργασίες αναγνώρισης και ταξινόμησης αντικειμένων για είσοδο εικόνας, ομιλίας ή ήχου στα πεδία της όρασης υπολογιστή και της επεξεργασίας φυσικής γλώσσας (Anwar, Majid, Qayyum, Awais, & Khan, 2018). Το υπολειπόμενο μοντέλο CNN, μια παραλλαγή του CNN, υιοθετεί μια υπολειπόμενη συνάρτηση για τη λήψη υπολειπόμενων διανυσματικών αναπαραστάσεων / διανυσμάτων και ως εκ τούτου για να αποκτήσει βελτιωμένη απόδοση. Οι οπτικές εφαρμογές, είναι πιο αποτελεσματικές στην επεξεργασία υπολειπόμενων διανυσματικών αναπαραστάσεων από τις αρχικές διανυσματικές αναπαραστάσεις (He, Zhang, Ren, & Sun, 2016).

Η τοπολογία του CNN χρησιμοποιεί χωρικές σχέσεις για να μειώσει τον αριθμό των παραμέτρων που πρέπει να μαθευτούν και έτσι η διαδικασία βελτιώνεται με τη γενική εκπαίδευση μετάδοσης ανατροφοδότησης. Στα CNN, μικρά τμήματα της εικόνας (μεταγλωττισμένα τοπικά δεκτικά πεδία) αντιμετωπίζονται ως είσοδοι στο χαμηλότερο επίπεδο της ιεραρχικής δομής. Ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά του CNN είναι ότι η σύνθετη αρχιτεκτονική παρέχει ένα επίπεδο αμετάβλητης μετατόπισης, κλίμακας και περιστροφής, καθώς το τοπικό δεκτικό πεδίο επιτρέπει στον νευρώνα ή τη μονάδα επεξεργασίας πρόσβαση σε στοιχειώδη χαρακτηριστικά, όπως προσανατολισμένες ακμές ή γωνίες. Το μοντέλο CNN είναι ένας κλάδος μοντέλων BM που αποτελείται κυρίως από ένα επίπεδο εισόδου, κρυφά επίπεδα και τέλος ένα επίπεδο εξόδου. Το δίκτυο είναι βασικά κατασκευασμένο από νευρώνες που έχουν μαθησιακά βάρη και σχηματίζουν ένα συνελκτικό επίπεδο. Στο μοντέλο του CNN, υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι επιπέδων: συνελκτικά επίπεδα, επίπεδα συγκέντρωσης και πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα. Τα συνελκτικά επίπεδα είναι σε θέση να εξάγουν διάφορα

---

<sup>13</sup> Υπερμοντελοποιημένων παραμέτρων

χαρακτηριστικά από μια εικόνα. Τα επίπεδα συγκέντρωσης είναι κατάλληλα για τη μείωση του μεγέθους της αναπαράστασης χαρακτηριστικών. Τα πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα είναι ικανά να παρέχουν τους μη γραμμικούς συνδυασμούς του χαρακτηριστικού (Anwar, Majid, Qayyum, Awais, & Khan, 2018).

Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει ένα επίπεδο συγκέντρωσης, ένα επίπεδο κανονικοποίησης και ένα πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο ως κατωτέρω. Το Συνελικτικό Επίπεδο (CONV), υπολογίζει την έξοδο των νευρώνων που συνδέονται με τοπικές περιοχές στην είσοδο. Κάθε ένα υπολογίζει ένα εσωτερικό γινόμενο μεταξύ του βάρους του και της περιοχής στην οποία είναι συνδεδεμένο στον τόμο εισόδου. Το Pooling Layer<sup>14</sup> (POOL), εκτελεί μια λειτουργία δειγματοληψίας προς τα κάτω κατά μήκος των χωρικών διαστάσεων. Το επίπεδο κανονικοποίησης ή RELU, εφαρμόζει μια συνάρτηση ενεργοποίησης βάσει στοιχείων, όπως το μέγιστο  $(0, x)$ , όριο στο μηδέν. Αυτό το επίπεδο δεν αλλάζει το μέγεθος του όγκου της εικόνας. Το Πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο, ή FC, υπολογίζει τις βαθμολογίες των κλάσεων, με αποτέλεσμα να υπολογίζει και τον όγκο του αριθμού των κλάσεων. Όπως συμβαίνει με τα συνηθισμένα νευρωνικά δίκτυα, και όπως υποδηλώνει το όνομα, κάθε νευρώνας σε αυτό το επίπεδο συνδέεται με όλους τους αριθμούς που έχουν καταγραφεί στον προηγούμενο τόμο (Arel, Rose, & Karnowski, 2010).

Το Συνελικτικό επίπεδο (CONV) παίζει σημαντικό ρόλο στην αρχιτεκτονική του CNN και είναι το βασικό δομικό στοιχείο σε αυτό το δίκτυο. Οι παράμετροι των επιπέδων CONV αποτελούνται από ένα σύνολο φίλτρων με δυνατότητα εκμάθησης. Κάθε φίλτρο είναι χωρικά μικρό αλλά εκτείνεται σε όλο το βάθος του όγκου δεδομένων εισόδου. Κατά τη διάρκεια της διέλευσης προς τα εμπρός, κάθε φίλτρο περιπλέκεται σε όλο το πλάτος και το ύψος του όγκου εισόδου, δημιουργώντας έναν διδιάστατο χάρτη ενεργοποίησης αυτού του φίλτρου. Κατά τη διάρκεια αυτής της συνένωσης, το δίκτυο μαθαίνει ποια φίλτρα ενεργοποιούνται όταν βλέπουν κάποιο συγκεκριμένο τύπο χαρακτηριστικού σε κάποια χωρική θέση στην είσοδο. Στη συνέχεια, συντάσσονται χάρτες ενεργοποίησης στους οποίους κατατάσσονται όλα τα φίλτρα κατά μήκος της διάστασης βάθους, η οποία σχηματίζει τον πλήρη όγκο εξόδου. Έτσι, κάθε καταχώρηση στον τόμο εξόδου μπορεί επίσης να ερμηνευτεί ως έξοδος ενός νευρώνα που κοιτάζει μόνο μια μικρή περιοχή στην είσοδο και μοιράζεται παραμέτρους με

---

<sup>14</sup> Επίπεδο κεντρικού συστήματος συγκέντρωσης. Δεν υπάρχει ακριβής όρος στην ελληνική.

νευρώνες στον ίδιο χάρτη ενεργοποίησης. Ένα επίπεδο συγκέντρωσης συνήθως εισάγεται μεταξύ διαδοχικών συνελκτικών επιπέδων στην αρχιτεκτονική ConvNet. Η λειτουργία του είναι να μειώσει<sup>15</sup> το χωρικό μέγεθος της αναπαράστασης προκειμένου να ελεγχθεί ο όγκος των υπερπαραμέτρων δικτύου, και ως εκ τούτου να ελέγξει επίσης τον υπερμοντελισμό. Το Pooling Layer λειτουργεί ανεξάρτητα σε κάθε τμήμα βάθους της εισόδου και αλλάζει το μέγεθός του χωρικά χρησιμοποιώντας τη λειτουργία MAX. Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί πιο επιτυχημένα CNN, όπως τα LeNet, AlexNet, ZF Net, GoogleNet, VGGNet και ResNet. Το κύριο σημείο συμφόρησης στην κατασκευή της αρχιτεκτονικής ConvNet είναι οι περιορισμοί μνήμης της μονάδας γραφικής επεξεργασίας (GPU) (Arel, Rose, & Karnowski, 2010; Jia, και συν., 2014).

Το LeNet-5 σχεδιάστηκε για πρώτη φορά από τους Y. LeCun και συν. (1998), και αυτό το διάσημο δίκτυο ταξινομήσε με επιτυχία ψηφία όταν εφαρμόστηκε σε χειρόγραφους αριθμούς επιταγών. Η εφαρμογή αυτού του δικτύου επεκτάθηκε σε πιο περίπλοκα προβλήματα και οι υπερπαραμέτροι προσαρμόστηκαν για νέα ζητήματα. Πιο εξελιγμένες εκδόσεις του LeNet έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία (LeCun, Bottou, Bengio, & Haffner, 1998; LeCun, Bengio, & Hinton, Deep learning, 2015).

### 3.4.2.3 Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα (GAN)

Οι Goodfellow και συν. (2014) δημιούργησαν το μοντέλο GAN για να εκτελέσει μια αντιπαλική λειτουργία χρησιμοποιώντας μια μορφή παραγωγικών μοντέλων. Στη συνέχεια, το μοντέλο GAN εξελίχτηκε σε ένα από τους πιο εξέχοντες ερευνητικούς τομείς στη ΒΜ και εφαρμόζεται κυρίως στον τομέα της όρασης με υπολογιστή και της επεξεργασίας εικόνας (όπως η παραγωγή εικόνων) (Lan, και συν., 2020). Εν συντομία, το μοντέλο GAN αποτελείται από δύο βασικά στοιχεία, δηλαδή ένα δίκτυο παραγωγής και ένα δίκτυο διακρίσεων (Goodfellow, και συν., 2014).

Ενώ το δίκτυο παραγωγής εκπαιδεύεται να παράγει πλαστά δεδομένα σε συμμόρφωση με μια λανθάνουσα μεταβλητή, το διακριτικό δίκτυο αποκτά τόσο πραγματικά όσο και πλαστά δεδομένα για να αποφασίσει εάν τα δεδομένα είναι πραγματικά ή όχι. Τόσο τα δίκτυα παραγωγής όσο και τα δίκτυα διακρίσεων πραγματοποιούν ταυτόχρονα ένα παιχνίδι αντιπάλου μεταξύ τους. Για να αντιμετωπίσουν την αστάθεια της εκπαίδευσης GAN, οι Arjovsky και συν. (2017) πρότειναν το μοντέλο Wasserstein GAN το οποίο

---

<sup>15</sup> downsample

χρησιμοποιεί μια νέα μετρική συνάρτηση απόστασης που ονομάζεται απόσταση Wasserstein. Από την άλλη πλευρά, το αρχικό μοντέλο GAN χρησιμοποιεί την απόκλιση Jensen-Shannon, η οποία είναι θεωρητικά μη πρακτική για την αξιολόγηση της απόστασης μεταξύ δύο κατανομών εάν οι κατανομές δεν επικαλύπτονται (Arjovsky, Chintala, & Bottou, 2017).

#### 3.4.2.4 Αυτόματοι κωδικοποιητές

Στην ουσία, το μοντέλο αυτόματου κωδικοποιητή αποτελείται από μια μονάδα κωδικοποιητή και μια μονάδα αποκωδικοποιητή, όπου αυτές οι δύο μονάδες γενικά υλοποιούνται χρησιμοποιώντας πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα. Το μοντέλο μεταβλητού αυτόματου κωδικοποιητή αποτελεί παράδειγμα μιας παραλλαγής του μοντέλου αυτόματου κωδικοποιητή. Βασικά, το μοντέλο μεταβλητού αυτόματου κωδικοποιητή περιλαμβάνει μόνο μια μονάδα κωδικοποιητή και μια μονάδα αποκωδικοποιητή, χωρίς αντίθετο δίκτυο. Ο εκπαιδευτικός στόχος της μονάδας κωδικοποιητή είναι να παράγει τον μέσο όρο και τη συνδιακύμανση της κατανομής Gauss για να απεικονίσει τη μεταβλητή κατανομή στο μοντέλο μεταβλητού αυτόματου κωδικοποιητή (Kingma & Welling, 2013).

Το μοντέλο μεταβλητού αυτόματου κωδικοποιητή δεν είναι παραλλαγή του μοντέλου GAN. Το μοντέλο αντιπαλικού αυτόματου κωδικοποιητή (Makhzani, Shlens, Jaitly, Goodfellow, & Frey, 2015) αποτελεί επίσης παράδειγμα μιας παραλλαγής του μοντέλου του αυτόματου κωδικοποιητή και αντιπροσωπεύει ένα πιθανολογικό / παραγωγικό μοντέλο. Ουσιαστικά, το μοντέλο του αντιπαλικού αυτόματου κωδικοποιητή αποτελείται από έναν συμβατικό αυτόματο κωδικοποιητή και ένα ανταγωνιστικό δίκτυο. Γενικά, ο εκπαιδευτικός στόχος στο μοντέλο αυτόματου κωδικοποιητή αντιπάλου είναι να αντιστοιχίσει τα λανθάνοντα δεδομένα που παράγονται από τη μονάδα παραγωγής δικτύου με μια συγκεκριμένη προηγούμενη λανθάνουσα κατανομή. Το μοντέλο αντιπαλικού αυτόματου κωδικοποιητή μπορεί να συνδυαστεί με το μοντέλο αυτόματου κωδικοποιητή παραλλαγής για να σχηματίσει το μοντέλο αυτο-κωδικοποιητή αντίθετης παραλλαγής. Αυτά τα τρία μοντέλα που βασίζονται σε αυτόματο κωδικοποιητή (δηλαδή τα μοντέλα αυτόματου κωδικοποιητή παραλλαγής, αντιπαλικού αυτόματου κωδικοποιητή και αυτόματου κωδικοποιητή αντίθετης παραλλαγής) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αλγόριθμοι συγκριτικής αξιολόγησης κατά την εφαρμογή του μοντέλου αυτόματου κωδικοποιητή. Θα πρέπει



να σημειωθεί ότι αυτά τα τρία μοντέλα που βασίζονται σε αυτόματο κωδικοποιητή δεν αποτελούν το επίκεντρο αυτής της ανασκόπησης (Lin, Mukherjee, & Kannan, 2020).

#### **3.4.2.5 Δίκτυα βαθιάς πεποίθησης (DBN)**

Στον τομέα της ΒΜ, το μοντέλο DBN είναι ένας κλάδος μοντέλων ΒΜ που αποτελείται από πολλαπλά επίπεδα κρυφών / λανθανουσών μεταβλητών και κάθε επίπεδο συλλέγει τις πληροφορίες συσχέτισης μεταξύ των δραστηριοτήτων των κρυφών / λανθανουσών μεταβλητών από το προηγούμενο επίπεδο. Το δομικό στοιχείο για κάθε επίπεδο μπορεί να είναι μια περιορισμένη μηχανή Boltzmann, η οποία είναι ένα αμφίδρομο μη κατευθυνόμενο γραφικό μοντέλο (Hinton, 2018). Μια παραλλαγή του DBN, που αναφέρεται ως δίκτυο βαθιάς πεποίθησης αραϊής απόκρισης, προτάθηκε υιοθετώντας τη θεωρία παραμόρφωσης ρυθμού, η οποία κωδικοποιεί τα αρχικά δεδομένα σε ένα αραϊό σύνολο δεδομένων με λίγα bit για να αποκτήσει καλύτερη απόδοση (Ji, Zhang, & Zhang, 2014).

#### **3.4.2.6 Επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα (RNNs)**

Στον τομέα της ΒΜ, το μοντέλο RNN είναι ένας κλάδος μοντέλων ΒΜ, που είναι ικανός να επεξεργάζεται μετρήσεις χρονοσειρών ή διαδοχικά δεδομένα όπως ακολουθίες DNA. Τα RNN μπορεί να χρειάζονται περισσότερο υπολογιστικό χρόνο από τα CNN καθώς είναι δύσκολο για αυτά να λειτουργούν παράλληλα (Eraslan, Avsec, Gagneur, & Theis, 2019).

#### **3.4.2.7 Η τεχνολογία Freesurfer ROI**

Η τμηματοποίηση της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου είναι πρωταρχικής σημασίας στη νευροαπεικόνιση, καθώς αποτελεί προϋπόθεση για πολλές μεταγενέστερες αναλύσεις. Αν και η χειροκίνητη τμηματοποίηση θεωρείται το ιδανικό πρότυπο εργασίας, υποφέρει από σοβαρά προβλήματα αναπαραγωγιμότητας και είναι εξαιρετικά κουραστική, γεγονός που περιορίζει την εφαρμογή της σε μεγάλα σύνολα δεδομένων. Ως εκ τούτου, υπάρχει σαφής ανάγκη για αυτοματοποιημένα εργαλεία που επιτρέπουν τη γρήγορη και ακριβή κατάτμηση της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου. Οι πρόσφατες μέθοδοι βασίζονται σε συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN). Ενώ τα CNN λαμβάνουν ακριβή αποτελέσματα στον τομέα εκπαίδευσής τους, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στις αλλαγές, στην ανάλυση και στην αντίθεση MRI. Αν και οι τεχνικές αύξησης δεδομένων και προσαρμογής τομέα μπορούν να αυξήσουν τη γενίκευση των CNN, αυτές οι μέθοδοι πρέπει να επανεκπαιδεύονται για κάθε νέο

τομέα, κάτι που απαιτεί δαπανηρή επισήμανση εικόνων. Μια εναλλακτική στρατηγική εκμάθησης είναι η μετατροπή των CNN σε αγνωστικά στην αντίθεση, την ανάλυση και τα πολυάριθμα τεχνουργήματα που ερμηνεύουν οπτικά τα χαρακτηριστικά του CNN που δίνονται σε ένα σύνολο εικόνων δημιουργώντας αντίστοιχες εικόνες που απεικονίζουν τα πιο κατατοπιστικά χαρακτηριστικά ενός συγκεκριμένου επιπέδου. Συγκεκριμένα, ένα δίκτυο εκπαιδεύεται με συνθετικά δεδομένα δειγματοληπτικά από ένα παραγωγικό μοντέλο που εξαρτάται από τμηματοποιήσεις. Κυρίως, υιοθετείται μια προσέγγιση τυχαιοποίησης τομέα όπου όλες οι παράμετροι παραγωγής αντλούνται για κάθε παράδειγμα από ομοιόμορφες προτεραιότητες. Ως αποτέλεσμα, το δίκτυο αναγκάζεται να μάθει αγνωστικά χαρακτηριστικά στον τομέα και μπορεί να τμηματοποιήσει πραγματικές δοκιμαστικές σαρώσεις χωρίς επανεκπαίδευση<sup>16</sup>. Η προτεινόμενη μέθοδος επιτυγχάνει σχεδόν την ακρίβεια των εποπτευόμενων CNN στον τομέα εκπαίδευσής τους και ξεπερνά ουσιαστικά τις υπερσύγχρονες μεθόδους προσαρμογής τομέα. Τέλος, με βάση αυτή τη στρατηγική μάθησης, προκύπτει μια σουίτα τμηματοποίησης για ισχυρή ανάλυση ετερογενών κλινικών σαρώσεων. Συνολικά, η εν λόγω προσέγγισή επιτρέπει την εφαρμογή της μορφομετρίας σε εκατομμύρια κλινικές σαρώσεις, οι οποίες τελικά έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν τη διάγνωση και τον χαρακτηρισμό των νευρολογικών διαταραχών.

Το FreeSurfer είναι ένα πακέτο λογισμικού ανοιχτού κώδικα που περιλαμβάνει αυτοματοποιημένα εργαλεία για την αναδόμηση της φλοιώδους επιφάνειας του εγκεφάλου και την ανατομική κατάτμηση των δομών του εγκεφάλου από δομικά δεδομένα MRI. Οι λειτουργίες που εκτελεί το FreeSurfer είναι απαιτητικές σε πόρους, καταναλώνοντας μεγάλες ποσότητες χρόνου επεξεργαστή, μνήμης και χώρου μνήμης. Το FreeSurfer επιτρέπει στους ερευνητές να δημιουργούν στιβαρές δισδιάστατες αποδόσεις των επιφανειών των φλοιών, οι οποίες επιτρέπουν υψηλής ακρίβειας αναλύσεις της αναδίπλωσης του φλοιού. Το FreeSurfer θα ποσοτικοποιεί επίσης μια ποικιλία μορφομετρικών μετρήσεων του εγκεφάλου, όπως τον όγκο ολόκληρου του εγκεφάλου, το πάχος του φλοιού (σφαιρικό και περιφερειακό) και τη λευκή ουσία ή τον όγκο της κοιλίας. Οι ερευνητές χρησιμοποιούν εργαλεία FreeSurfer για να λάβουν

---

<sup>16</sup> Η εξερεύνηση χαρακτηριστικών με αυτόν τον αγνωστικιστικό τρόπο επιτρέπει μεγαλύτερη εστίαση στον εξαγωγέα χαρακτηριστικών των CNN. Η μέθοδος χρησιμοποιεί μεγιστοποίηση ενεργοποίησης διπλού στόχου και απώλεια ελαχιστοποίησης απόστασης, χωρίς να απαιτείται δίκτυο γεννήτριας ούτε τροποποιήσεις στο αρχικό μοντέλο. Αυτό περιορίζει τον αριθμό των FLOP σε αυτόν του αρχικού δικτύου με την ίδια ποιότητα οπτικοποίησης σε αρχιτεκτονικές που χρησιμοποιούνται ευρέως.

εκτιμήσεις όγκου και πάχους μιας υποπεριοχής ενδιαφέροντος<sup>17</sup> (π.χ. όγκος υπόκαμπου, πάχος μετωπιαίου φλοιού). Δεδομένων αυτών των χαρακτηριστικών, το FreeSurfer είναι ένα πολύ χρήσιμο ερευνητικό εργαλείο για την καθοδήγηση της ανάλυσης της δομής του εγκεφάλου (Fischl, και συν., 2004; Kruthika, Rajeswari, & Maheshappa, 2018; Jain, Jain, Aggarwal, & Hemanth, 2019).

#### **3.4.2.8 Δεδομένα από μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS)**

Περισσότεροι από 130 τόποι ευαισθησίας που σχετίζονται με την ΝΑ έχουν ταυτοποιηθεί από μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS), ενώ μελέτες αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS) και αλληλουχίας ολικού εξώματος (WES) έχουν ταυτοποιήσει σπάνιες παραλλαγές που σχετίζονται με την ΝΑ. Αυτές οι παραλλαγές είναι εμπλουτισμένες σε γονίδια APOE, TREM2, CR1, CD33, CLU, BIN1, CD2AP, PILRA, SCIMP, PICALM, SORL1, SPI1, RIN3 και άλλα. Δεδομένου ότι η γήρανση είναι ο μοναδικός μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για ΝΑ όψιμης έναρξης (LOAD), η συσσώρευση σωματικών μεταλλάξεων στον εγκέφαλο και το αίμα ασθενών με ΝΑ έχει επίσης διερευνηθεί. Συλλογικά, αυτά τα γενετικά ευρήματα εμπλέκουν το ρόλο της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας στην παθογένεση LOAD και υποδηλώνουν ότι μια συστηματική αποτυχία της κυτταρομεσολαβούμενης κάθαρσης του αμυλοειδούς-β (Αβ) συμβάλλει στην έναρξη και την εξέλιξη της ΝΑ. Οι παραλλαγές που σχετίζονται με την ΝΑ είναι ιδιαίτερα εμπλουτισμένες σε ειδικές για το μυελοειδή ρυθμιστικές περιοχές. Η πρόκληση της ΝΑ με έκπτωση της έμφυτης ανοσίας και η θεραπεία με τα εργαλεία της προσαρμοστικής ανοσίας αναδεικνύεται ως ένα νέο παράδειγμα εργασίας για την ΝΑ, αλλά η ανοσοθεραπεία που ενισχύει τις εγγενείς ανοσολογικές λειτουργίες των μυελοειδών κυττάρων αναμένεται να ρυθμίσει την εξέλιξη της νόσου σε ασυμπτωματικό στάδιο (Andrews, Fulton-Howard, & Goate, 2020; Li, και συν., 2021).

#### **3.4.2.9 Αλγόριθμοι ταξινόμησης**

Τα δεδομένα που θα εξεταστούν στο πλαίσιο της ΒΜ πρέπει να περάσουν από μια δέσμη βημάτων προεπεξεργασίας προκειμένου να μετατραπούν τα ακατέργαστα δεδομένα σε αναγνώσιμα από μηχανή δεδομένων και να προετοιμαστούν για την

---

<sup>17</sup> ROI

εξαγωγή χαρακτηριστικών. Η ανάλυση των δεδομένων που έχουν συλλεχθεί γίνεται με βάση ορισμένα χαρακτηριστικά. Τα χαρακτηριστικά που εξετάζονται πρέπει να έχουν τη δυνατότητα διάκρισης και να μην είναι περιττά. Με αυτόν τον τρόπο ο χρόνος εκπαίδευσης και τα προβλήματα υπερπροσαρμογής μειώνονται. Μετά την εξαγωγή των χαρακτηριστικών, τα δεδομένα μπορούν να επισημανθούν. Η μέθοδος με την οποία το μηχάνημα λαμβάνει αποφάσεις για την επισήμανση δεδομένων ονομάζεται ταξινόμηση. Με άλλα λόγια, μια μηχανή χρησιμοποιεί διαφορετικούς αλγόριθμους ταξινομητή για την ταξινόμηση δεδομένων. Η ΒΜ σχηματίζει ένα ολόκληρο δίκτυο εμπνευσμένο από ένα βιολογικό νευρωνικό δίκτυο προκειμένου να εκτελέσει ολόκληρη τη διαδικασία. Χρησιμοποιεί πολλά επίπεδα μη γραμμικών μονάδων επεξεργασίας. Η έξοδος μιας μονάδας τροφοδοτείται ως είσοδος στην επόμενη μονάδα. Σε όλη την ιεραρχική δομή της κίνησης των δεδομένων, κάθε επίπεδο μετατρέπει τα δεδομένα που λαμβάνει σε πιο αφηρημένα δεδομένα που θα τροφοδοτηθούν στο επόμενο επίπεδο.

Η ταξινόμηση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε δομημένα ή μη δομημένα δεδομένα. Η ταξινόμηση είναι μια τεχνική κατηγοριοποίησης των δεδομένων σε έναν δεδομένο αριθμό κλάσεων. Ο κύριος στόχος ενός προβλήματος ταξινόμησης είναι να προσδιορίσει την κατηγορία/κλάση στην οποία θα εμπίπτουν τα νέα δεδομένα. Ταξινομητής είναι ένας αλγόριθμος που αντιστοιχίζει τα δεδομένα εισόδου σε μια συγκεκριμένη κατηγορία. Ένα μοντέλο ταξινόμησης προσπαθεί να βγάλει κάποιο συμπέρασμα από τις τιμές εισόδου που δίνονται για την εκπαίδευση. Θα προβλέψει τις ετικέτες/κατηγορίες κλάσεων για τα νέα δεδομένα. Ένα χαρακτηριστικό είναι μια μεμονωμένη μετρήσιμη ιδιότητα ενός φαινομένου που παρατηρείται. Η Δυαδική Ταξινόμηση είναι μια εργασία ταξινόμησης με δύο πιθανά αποτελέσματα ενώ η Ταξινόμηση πολλαπλών τάξεων γίνεται με περισσότερες από δύο κατηγορίες. Στην ταξινόμηση πολλαπλών κατηγοριών, κάθε δείγμα αντιστοιχίζεται σε μία και μόνο ετικέτα στόχο. Η Ταξινόμηση πολλαπλών ετικετών είναι μια εργασία ταξινόμησης όπου κάθε δείγμα αντιστοιχίζεται σε ένα σύνολο ετικετών-στόχων (περισσότερες από μία κλάσεις). Για τη δημιουργία ενός μοντέλου ταξινόμησης απαιτούνται τα παρακάτω βήματα:

- Αρχικοποίηση του ταξινομητή που θα χρησιμοποιηθεί.
- Εκπαίδευση του ταξινομητή: Όλοι οι ταξινομητές στο scikit-learn (python) χρησιμοποιούν μια μέθοδο  $\text{fit}(X, y)$  για να προσαρμόσουν το μοντέλο (εκπαίδευση) με τα δεδομένα  $X$  και την ετικέτα  $y$ .
- Πρόβλεψη του στόχου: Δεδομένης μιας μη επισημασμένης παρατήρησης  $X$ , το  $\text{predict}(X)$  επιστρέφει την προβλεπόμενη ετικέτα  $y$ .

Για την πρόγνωση της ΝΑ χρησιμοποιούνται οι εξής τύποι ταξινομητών:

- Perceptron (Αντίληπτρο)
- Naive Bayes
- Δέντρο απόφασης
- RF (Random Forest)
- Logistic Regression
- k-NN (k-πλησιέστερου γείτονα)
- Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα ΒΜ
- SVM (διανυσματική μηχανή υποστήριξης) (Soofi & Awan, 2017)

## Ειδικό Μέρος

### Κεφάλαιο 4 Μεθοδολογία

Η ΒΜ, μια προσέγγιση μηχανικής μάθησης αιχμής, έχει δείξει εξαιρετική απόδοση σε σχέση με την παραδοσιακή μηχανική μάθηση στον εντοπισμό περίπλοκων δομών σε πολύπλοκα δεδομένα υψηλών διαστάσεων, ειδικά στον τομέα της όρασης υπολογιστών. Η εφαρμογή της ΒΜ στην έγκαιρη ανίχνευση και στην αυτοματοποιημένη ταξινόμηση της νόσου του Alzheimer (ΝΑ) έχει πρόσφατα κερδίσει μεγάλη προσοχή, καθώς η ταχεία πρόοδος στις τεχνικές νευροαπεικόνισης έχει δημιουργήσει δεδομένα πολυτροπικής νευροαπεικόνισης μεγάλης κλίμακας.

#### 4.1 Διαθέσιμοι πόροι δεδομένων για έρευνα της ΝΑ

Η τεράστια οικονομική και ψυχολογική επιβάρυνση, καθώς και η σοβαρή ζημιά που έχει κάνει η ΝΑ δεν μπορούν να αγνοηθούν. Επί δεκαετίες, οι ερευνητικές κοινότητες έχουν συλλέξει δεδομένα από ΝΑ ή ασυμπτωτικούς ασθενείς με ΝΑ για να διερευνήσουν παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο. Στον **Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.**, παρέχουμε μια περίληψη των διαθέσιμων πόρων δεδομένων για την έρευνα της ΝΑ. Αυτή δεν είναι μια εξαντλητική συλλογή, αλλά ένας κατάλογος ορισμένων κοινώς χρησιμοποιούμενων πηγών δεδομένων για την παροχή κάποιων παραπομπών σε ερευνητές που είναι νέοι στο πεδίο. Για να διευκολυνθεί η ταυτοποίηση ποικίλων θεραπευτικών στόχων, διάφορες πλατφόρμες δεδομένων omics, συμπεριλαμβανομένων των AMP-AD, M2OVE-AD, Psych-AD και ROSMAP, παρέχουν μεταγραφικές και γονιδιωματικές παραλλαγές που λαμβάνονται από ζωικά μοντέλα και ανθρώπινες κοόρτες. Η Agora είναι μια πλατφόρμα δεδομένων όπου οι ερευνητές ΝΑ ορίζουν τέτοιους θεραπευτικούς στόχους. Οι πόροι δεδομένων επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων, όπως το AD Atlas και το DRINA, παρέχουν διαδικτυακό εργαλείο για τον εντοπισμό επαναχρησιμοποιήσιμων φαρμάκων εγκεκριμένων από τον FDA μέσω ανάλυσης δικτύου και ανάλυσης εμπλουτισμού. Τα πιθανά φάρμακα που προσδιορίζονται με τη γονιδιωματική προσέγγιση πρέπει να ελέγχονται χρησιμοποιώντας μοντέλα in vivo ή in vitro και το AlzPED είναι η βάση δεδομένων που αποθηκεύει την in vivo αποτελεσματικότητα των υποψηφίων φαρμάκων. Από κλινική άποψη, αρκετές κοινοπραξίες, όπως το ADNI και το NACC, έχουν συλλέξει δεδομένα πραγματικού κόσμου γνωστικών φυσιολογικών, πρόδρομων

και ΝΑ ασθενών με απεικόνιση, βιοδείκτες με βάση το αίμα και νευροψυχολογικές εξετάσεις.

Πίνακας 3. Διαθέσιμοι πόροι δεδομένων για έρευνα ΝΑ: Πηγές ανά τύπο δεδομένων

Τύπος δεδομένων	Πηγές
Ομική	Διαδικτυακή πύλη πληροφοριών ΝΑ: AMP-AD, M2OVE-AD, Psych-AD, ROSMAP, National Institute on Aging Genetics of Alzheimer's Disease Data Storage Site (NIAGADS) of GSE5281, GSE36980
Ορισμένος στόχος και επαναπροσδιορισμός φαρμάκων	Agora, AD Atlas, DRIAD
Προκλινικά δεδομένα αποτελεσματικότητας	AlzPED
Πραγματικά δεδομένα ασθενών (νευροψυχολογικά τεστ και απεικόνιση)	ADNI, National Alzheimer's Coordinating Center or NACC, OASIS, DementiaBank, CCC, TADPOLE
Αποθετήριο γνώσης	AMP-AD, AlzForum

## 4.2 Η διαδικασία

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση των δημοσιεύσεων που χρησιμοποιούν προσεγγίσεις ΒΜ και δεδομένα νευροαπεικόνισης για τη διαγνωστική ταξινόμηση της ΝΑ. Χρησιμοποιήθηκε μια αναζήτηση PubMed και Google Scholar για τον εντοπισμό εγγράφων ΒΜ για το ΝΑ που δημοσιεύθηκαν μεταξύ Ιανουαρίου 2018 και Μαΐου 2022. Ένα άρθρο θα δημοσιευτεί τον Απρίλιο 2023 (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Πλήθος και έτος δημοσίευσης των της βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Έτος δημοσίευσης	Πλήθος
2018	7
2019	11
2020	7
2021	2
2022	8
2023	1

Από ένα σύνολο 389 επισκέψεων στο Google Scholar και στην αναζήτηση PubMed, 36 άρθρα συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

#### 4.2.1 Λέξεις Κλειδιά

Στον ιστότοπο Google Scholar πραγματοποιήθηκε αναζήτηση χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά και προέκυψαν 358 αποτελέσματα (Alzheimer's" Ή "NA"), ("deep Learning" Ή "Deep Neural Network" Ή "CNN" Ή "Autoencoder" Ή "RMV"), ("Neuroimaging" Ή "MRI" Ή "multimodal").

Στον ιστότοπο PubMed: Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση του Google Scholar επαναχρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση στο PubMed και απέδωσαν 31 αποτελέσματα αναζήτησης. Μεταξύ των 389 σχετικών εγγραφών, αφαιρέθηκαν 25 επικαλυπτόμενες εγγραφές.

#### 4.2.2 Διαλογή με βάση τον τύπο άρθρου

Αρχικά αποκλείστηκαν 38 εργασίες ποιοτικής μελέτης (survey study), 22 διατριβές, 19 προδημοσιεύσεις, 34 κεφάλαια βιβλίων, 20 περιλήψεις συνεδρίων, και 28 εργασίες που ήταν σε μη Αγγλική γλώσσα. Εξαιρέσαμε επίσης 11 εργασίες από τις οποίες δεν ήταν προσβάσιμο το πλήρες κείμενο. Τα υπόλοιπα 226 άρθρα λήφθηκαν για έλεγχο.

#### 4.2.3 Έλεγχος καταλληλότητας

Από τις 226 δημοσιεύσεις που ανακτήθηκαν, 165 άρθρα αποκλείστηκαν επειδή ήταν παλαιότερα από το 2018 (δημοσίευση) ή οι συγγραφείς εισήγαγαν ή ανέφεραν μόνο τη βαθιά μάθηση αλλά δεν τη χρησιμοποίησαν στη μελέτη. Από τις 47 εναπομείνουσες δημοσιεύσεις, (1) 18 άρθρα εξαιρέθηκαν επειδή δεν εκτέλεσαν προσεγγίσεις βαθιάς μάθησης για την ταξινόμηση NA και / ή την πρόβλεψη της μετατροπής MCI σε NA. (2) 5 άρθρα αποκλείστηκαν επειδή τα δεδομένα νευροαπεικόνισης τους δεν περιγράφονταν ρητά. και (3) 3 άρθρα εξαιρέθηκαν επειδή δεν δόθηκαν σαφή αποτελέσματα απόδοσης. Οι υπόλοιπες 36 εργασίες συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν την ανασκόπηση για ταξινόμηση NA και/ή πρόβλεψη μετατροπής MCI σε NA. Όλες οι τελικές επιλεγμένες και συγκρίσιμες εργασίες χρησιμοποίησαν δεδομένα της βάσης δεδομένων ADNI και από άλλες βάσεις δεδομένων. Οι 36 μελέτες που επιλέχθηκαν εξετάστηκαν, αξιολογήθηκαν και ταξινομήθηκαν κατά αλγόριθμο και τύπο νευροαπεικόνισης και τα ευρήματα συνοψίστηκαν.



## Κεφάλαιο 5 Ερευνητικές Μελέτες για την Πρόβλεψη της NA με χρήση της BM

### 5.1 Γενικά - Κατηγοριοποίηση

Η BM έχει χρησιμοποιηθεί την τελευταία δεκαετία για την ανίχνευση των βιοδεικτών MRI της NA. Πολλές μέθοδοι BM χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για τη βελτίωση του προσδιορισμού και της πρόβλεψης της νόσου. Μια ακριβής κατηγοριοποίηση της σταθερής MCI έναντι της προοδευτικής MCI επιτεύχθηκε από τους Haller και συν. (2010) με την ανάλυση 35 περιπτώσεων κανονικών ελέγχων και 67 περιπτώσεων MCI με μηχανή διανυσματικής υποστήριξης (SVM) (Haller, Nguyen, Rodriguez, & Giannakopoulos, 2010). Στη τμηματοποίηση έχει δοθεί έμφαση στις περισσότερες διεργασίες BM για ταξινόμηση βιοεικόνων (Affonso, Rossi, Vieira, & Carvalho, 2017), ενώ η ανάκτηση ισχυρών περιγραφών υφής (Larroza, Bodí, & Moratal, 2016) έχει γενικά παραμεληθεί. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις, η ανάκτηση σημαντικών χαρακτηριστικών από μια πλήρη εικόνα μπορεί να παρακάμψει την ανάγκη για τμηματοποίηση εικόνας (Gamarra, Mitre-Ortiz, & Escalante, 2019).

Οι περισσότερες από τις πρώτες έρευνες χρησιμοποιούσαν κλασικούς περιγραφείς υφής, όπως τα φίλτρα Gabor και τα χαρακτηριστικά υφής Haralick (Haralick, Shanmugam, & Dinstein, 1973). Η BM έχει περιγραφεί ως ένας νέος τομέας έρευνας, ο οποίος εισήχθη με στόχο να φέρει την BM πιο κοντά σε έναν από τους αρχικούς της στόχους: την τεχνητή νοημοσύνη. Η δομή της BM τυπικά περιλαμβάνει περισσότερα από δύο επίπεδα αφαίρεσης και αναπαράστασης για να βοηθήσει στην κατανόηση των δεδομένων κειμένου, ήχου και εικόνας (Deng, 2014).

Η BM μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο ενότητες, δηλαδή, γενετική αρχιτεκτονική και διακριτική αρχιτεκτονική. Η γενετική αρχιτεκτονική μπορεί να υποδιαιρεθεί σε τέσσερις ενότητες Επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα (RNN), Αρχιτεκτονική βαθιάς αυτο-κωδικοποίησης (DAE), Βαθιά Μηχανή Boltzmann (DBM) και Δίκτυα βαθιάς πεποίθησης (DBN), ενώ η διακριτική αρχιτεκτονική μπορεί να χωριστεί σε Συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN) και Επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα (RNN) (Wassan, Zheng, & Wang, 2021).

## 5.2 Ανασκόπηση εξέλιξης της χρήσης βιοεικόνων σε συνδυασμό με την BM

Πολλοί ερευνητές στο πρόσφατο παρελθόν έχουν προσδιορίσει τον μετασχηματισμό χαρακτηριστικών ανεξαρτήτως κλίμακας και τα τοπικά δυαδικά μοτίβα ως τους σύγχρονους περιγραφείς υφής για την ανάλυση βιοεικόνων (Barker, Hoogi, Depeursinge, & Rubin, 2015). Καθώς αυτοί οι περιγραφείς έχουν αναπτυχθεί από ανθρώπους για την ανάκτηση χαρακτηριστικών από εικόνες, ονομάζονται χειροποίητα χαρακτηριστικά. Ένα βασικό σημείο στη χρήση αυτών των περιγραφικών παραμέτρων είναι ο εντοπισμός ενός τμήματος μιας εικόνας χρησιμοποιώντας ένα διάνυσμα, από το οποίο ανακτάται η χειροποίητη υφή. Ως τύπος ταξινομητή, το SVM λαμβάνει στη συνέχεια τις περιγραφές που ανακτήθηκαν από τη χειροκίνητη διαδικασία. Οι πιο κατάλληλοι περιγραφείς ανακτούν περιγραφές από ένα σύνολο δεδομένων και πολλοί από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους και συμπαγείς περιγραφείς χρησιμοποιούν την BM για να επιτύχουν τον επιθυμητό στόχο (Feng, και συν., 2019).

Για το σκοπό αυτό, το CNN που χρησιμοποιείται για την ανάκτηση των περιγραφών από τις εικόνες, λειτουργεί ιδιαίτερα ως ανακτητής γενικών χαρακτηριστικών. Μόλις εκπαιδευτεί ένα βαθύ δίκτυο σε μεγάλο όγκο εικόνων, παράγονται πολλαπλά επίπεδα αναπαραστάσεων. Τα χαρακτηριστικά του πρώτου επιπέδου, για παράδειγμα, μοιάζουν με φίλτρα Gabor ή χρωματικές σταγόνες που είναι συχνά γενικεύσιμα σε πολλά άλλα προβλήματα εικόνας και σύνολα δεδομένων (Yosinski, Clune, Bengio, & Lipson, 2014). Τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα μπορούν να χρησιμοποιηθούν με σύνολα δεδομένων βιοεικόνων, αλλά αυτή η προσέγγιση απαιτεί τεράστιες ποσότητες δεδομένων, που στις περισσότερες περιπτώσεις είναι δύσκολο να ληφθούν (Sarraf & Tofghi, 2016).

Η διαδικασία αύξησης δεδομένων είναι η λύση σε αυτό το ζήτημα, καθώς υπάρχει η δυνατότητα σε αυτή τη μέθοδο να αναπτυχθούν τα δεδομένα προσαρμόζοντας τα αρχικά δεδομένα μέσω της εφαρμογής της ίδιας διαδικασίας. Μερικές από τις γνωστές διαδικασίες αύξησης δεδομένων είναι η αντανάκλαση, η μετάφραση και η περιστροφή των αρχικών εικόνων για την παραγωγή αντιθέσεων απεικονίσεων. Επιπλέον, μπορούν να ληφθούν διαφορετικές εικόνες προσαρμόζοντας τη φωτεινότητα, τον κορεσμό και την αντίθεση της εικόνας (Cedazo-Minguez & Winblad, 2010).

Εκτός από την αύξηση δεδομένων, η άλλη πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η ανάλυση κυρίων συνιστωσών (PCA). Στην ανάλυση κυρίων συνιστωσών PCA, ορισμένα θεμελιώδη τμήματα προστίθενται καθώς πολλαπλασιάζονται με έναν μικρότερο αριθμό. Ο κύριος λόγος πίσω από αυτή τη διαδικασία είναι να δείχνει μόνο τα πιο συμβατά χαρακτηριστικά μιας εικόνας. Στην πιο πρόσφατη έρευνα, τα Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα (GAN) χρησιμοποιούνται για την ανάμειξη εικόνων που έρχονται σε αντίθεση με τις μη επεξεργασμένες εικόνες (Frid-Adar, και συν., 2018).

Οι προαναφερθείσες μελέτες επικεντρώνονται στην εύρεση μιας ενιαίας βέλτιστης αρχιτεκτονικής CNN προκειμένου να αυξηθεί η απόδοση για ένα δεδομένο πρόβλημα. Ωστόσο, υπάρχει μια εναλλακτική που περιλαμβάνει τη χρήση συνόλων δεδομένων μοντέλων. Τα σύνολα δεδομένων μοντέλων<sup>18</sup> είναι μια απλή ιδέα που συνίσταται στο συνδυασμό της παραγωγής πολλών μοντέλων προκειμένου να παραχθεί ένα μόνο αποτέλεσμα (Thomas, και συν., 2018; Ma & Chu, 2019). Τα σύνολα δεδομένων έχουν διερευνηθεί καλά με άλλους αλγόριθμους μηχανικής μάθησης, ειδικά με τα δέντρα αποφάσεων, οδηγώντας σε γνωστές τεχνικές όπως τυχαία δάση (random forests) από εξαιρετικά τυχαιοποιημένες δομές δέντρων (Baldominos, Sáez, & Isasi, 2019).

Στις εργασίες ταξινόμησης, τα σύνολα δεδομένων αποδίδουν γενικά καλύτερη απόδοση από έναν μεμονωμένο ταξινομητή για τον ακόλουθο λόγο: παρέχουν αξιόπιστη γενίκευση, ενώ μειώνεται ο κίνδυνος επιλογής ταξινομητών με κακή απόδοση και συνακόλουθα περιττής επέκτασης του πιθανού χώρου υποθέσεων. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη BM υποδηλώνουν ότι η χρήση συνόλων δεδομένων CNN μπορεί να βελτιώσει την απόδοση σε εργασίες τμηματοποίησης και ταξινόμησης εικόνων (Pons & Masip, 2018; Khan, Sohail, Zahoora, & Qureshi, 2020).

Ένας άλλος τρόπος εκμετάλλευσης των μεθόδων της BM είναι η μικρορρύθμιση ενός προ-εκπαιδευμένου μοντέλου BM, όπως τα CNN, σε ένα νέο σύνολο δεδομένων που αντιπροσωπεύει ένα νέο πρόβλημα. Αυτή η προσέγγιση εκμεταλλεύεται τα πιο ρηχά επίπεδα ενός προ-εκπαιδευμένου CNN. Η μικρορρύθμιση είναι μια διαδικασία που συνεχίζει τη διαδικασία εκπαίδευσης σε ένα νέο σύνολο δεδομένων εικόνας. Αυτή η μέθοδος μειώνει σημαντικά το υπολογιστικό κόστος που συνεπάγεται η διαδικασία

---

<sup>18</sup> model ensemble

εκπαίδευσης νέων συνόλων δεδομένων και είναι κατάλληλη για σχετικά μικρά σύνολα δεδομένων. Δεδομένου του μειωμένου υπολογιστικού κόστους, ένα άλλο όφελος από τη χρήση της μικρορύθμισης είναι η παροχή ευκαιριών στους ερευνητές να διερευνήσουν εύκολα τα σύνολα δεδομένων των CNN. Αυτά τα σύνολα δεδομένων μπορούν να κατασκευαστούν χρησιμοποιώντας περισσότερα από ένα προ-εκπαιδευμένα CNN και πολλά διαφορετικά παραμετρικά σύνολα δεδομένων. Άλλες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει CNN απλώς ως εξαγωγείς χαρακτηριστικών (Sarraf & Tofighi, 2016). Οι ταξινομητές που απλώς επεξεργάζονταν χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από το CNN συγκρίθηκαν από τους Shmulev και συν. (2018) και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της προ-ρύθμισης λειτουργεί πιο αποτελεσματικά.

Η σάρωση CNN χρησιμοποιείται σε προ-εξαγόμενα χαρακτηριστικά αντί να εφαρμόζεται απευθείας σε δεδομένα εικόνας. Αυτή η περίπτωση ισχύει ιδιαίτερα όταν το CNN εφαρμόζεται απευθείας στις εξόδους διαφόρων μοντέλων παλινδρόμησης ή όταν οι κλινικές βαθμολογίες συγκρίνονται με άλλες υπερ-παραμέτρους και χαρακτηριστικά που βασίζονται σε μαγνητική τομογραφία. Επιπλέον, τα CNN μπορούν να εφαρμοστούν σε μη ευκλείδειους χώρους, όπως γραφήματα ασθενών ή εικόνες φλοιικής επιφάνειας. Άλλες αρχιτεκτονικές μπορούν επίσης να εφαρμοστούν σε ανατομικές μαγνητικές τομογραφίες. Τόσο οι εποπτευόμενες (βαθιά πολυωνυμικά δίκτυα) όσο και οι μη εποπτευόμενες (βαθιά μηχανή Boltzmann) έχουν χρησιμοποιηθεί από άλλες μελέτες για την εξαγωγή αναπαραστάσεων υψηλού επιπέδου των χαρακτηριστικών, ενώ τα SVM χρησιμοποιούνται κυρίως για ταξινόμηση (Suk, Lee, & Shen, 2014).

Εκτεταμένη προ-επεξεργασία, η οποία συνήθως συμβαίνει σε αρχιτεκτονικές που δεν ανήκουν στο CNN, εφαρμόζονται σε χαρακτηριστικά απεικόνισης, όπως η υφή, τα σχήματα ή το πάχος του φλοιού και τα τοπικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, συχνά απαιτείται ενσωμάτωση ή επιλογή χαρακτηριστικών για περαιτέρω μείωση των διαστάσεων. Ωστόσο, οι προσεγγίσεις ταξινόμησης που βασίζονται σε BM δεν περιορίζονται μόνο σε ανατομικές μαγνητικές τομογραφίες εγκάρσιας τομής. Οι διαχρονικές μελέτες μπορούν να χρησιμοποιήσουν πληροφορίες που λαμβάνονται από διαφορετικά χρονικά σημεία κατά τη μελέτη του ίδιου θέματος.

Ο κυρίαρχος τρόπος για τη μέτρηση της απόδοσης ενός μοντέλου στη μηχανική μάθηση και τη βαθιά μάθηση είναι η χρήση ειδικών παραμέτρων. Η επιλογή της παραμέτρου εξαρτάται από το πρόβλημα που επιλύεται, τον τύπο των δεδομένων και τα κριτήρια αξιολόγησης. Ωστόσο, ορισμένες από τις πιο κοινές παραμέτρους ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται για να αποδώσουν την αποτελεσματικότητα των μοντέλων βαθιάς μάθησης περιλαμβάνουν την ακρίβεια, την ευαισθησία, την ειδικότητα και την καμπύλη ROC-AUC (Hasan, 2016).

Η ακρίβεια ορίζεται συνήθως ως το ποσοστό των σωστών προβλέψεων που κάνει ένα μοντέλο σε ένα δεδομένο σύνολο δεδομένων δοκιμής, εκφρασμένο ως ποσοστό. Μπορεί να αναπαρασταθεί μαθηματικά ως εξής:

$$\text{Ακρίβεια} = (\text{Αριθμός σωστών προβλέψεων}) / (\text{Συνολικός αριθμός προβλέψεων})$$

Η προκύπτουσα τιμή για την ακρίβεια θα κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1, με το 1 να υποδεικνύει ότι το μοντέλο έκανε όλες τις σωστές προβλέψεις και το 0 να υποδεικνύει ότι το μοντέλο έκανε όλες τις λανθασμένες προβλέψεις. Στην πράξη, μια υψηλότερη βαθμολογία ακρίβειας υποδηλώνει καλύτερη απόδοση του μοντέλου, αλλά είναι σημαντικό να εξετάζονται και άλλες μετρικές σε συνδυασμό με την ακρίβεια για την πλήρη αξιολόγηση της απόδοσης του μοντέλου.

Η ευαισθησία μετρά το ποσοστό των αληθώς θετικών προβλέψεων μεταξύ όλων των πραγματικών θετικών περιπτώσεων στο σύνολο δεδομένων και μπορεί να αναπαρασταθεί μαθηματικά ως εξής:

$$\text{Ευαισθησία} = \frac{\text{True positives (Αληθώς θετικές)}}{\text{True positives} + \text{False negatives (ψευδώς αρνητικές)}}$$

Η προκύπτουσα τιμή για την ευαισθησία θα κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1, με το 1 να υποδηλώνει ότι το μοντέλο αναγνώρισε σωστά όλες τις θετικές περιπτώσεις και το 0 ότι το μοντέλο δεν αναγνώρισε καμία θετική περίπτωση. Στην πράξη, μια υψηλότερη βαθμολογία ευαισθησίας υποδηλώνει καλύτερη απόδοση του μοντέλου στον ορθό εντοπισμό θετικών περιπτώσεων και μια χαμηλότερη βαθμολογία ευαισθησίας υποδηλώνει υψηλότερο ποσοστό ψευδώς αρνητικών περιπτώσεων (Hasan, 2016).

Η ευαισθησία είναι ιδιαίτερα σημαντική σε εφαρμογές όπου οι ψευδώς αρνητικές προβλέψεις (δηλαδή οι περιπτώσεις που θα έπρεπε να είχαν αναγνωρισθεί ως θετικές αλλά δεν ήταν) είναι δαπανηρές ή επικίνδυνες, όπως στις ιατρικές διαγνώσεις ή στις

εφαρμογές ασφαλείας. Είναι επίσης σημαντικό να εξετάζεται η ευαισθησία σε συνδυασμό με άλλες μετρικές όπως η ακρίβεια και η ακρίβεια για την πλήρη αξιολόγηση της απόδοσης του μοντέλου.

Η ειδικότητα είναι ένα μέτρο του ποσοστού των πραγματικών αρνητικών (αληθώς αρνητικών) που αναγνωρίζονται σωστά ως αρνητικά από ένα δυαδικό μοντέλο ταξινόμησης. Συγκεκριμένα, εκφράζεται ως:

$$\text{Ειδικότητα} = \frac{\text{True negatives (Αληθώς αρνητικά)}}{\text{True negatives + False positives(ψευδώς θετικά)}}$$

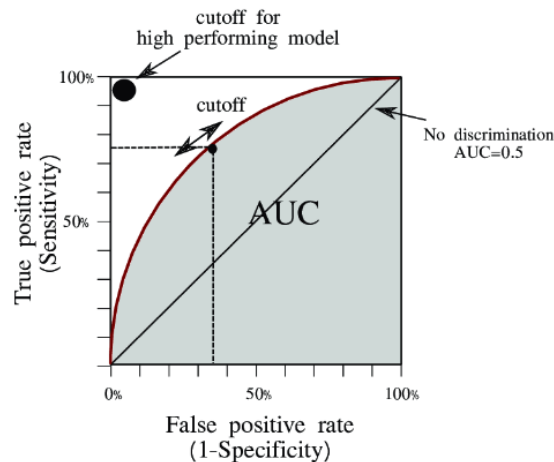
Η ειδικότητα ενός μοντέλου μπορεί να κυμαίνεται από 0 έως 1, όπου η τιμή 1 υποδηλώνει ότι το μοντέλο είναι απόλυτα εξειδικευμένο, δηλαδή αναγνωρίζει σωστά όλα τα πραγματικά αρνητικά και δεν έχει ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Μια χαμηλότερη βαθμολογία ειδικότητας υποδεικνύει ότι το μοντέλο είναι λιγότερο αποτελεσματικό στον ορθό εντοπισμό αρνητικών δειγμάτων και ενδέχεται να ταξινομεί εσφαλμένα ορισμένα αρνητικά δείγματα ως θετικά (Hasan, 2016).

		True Class		Measures
		Positive	Negative	
Predicted Class	Positive	True Positive <b>TP</b>	False Positive <b>FP</b>	Positive Predictive Value (PPV) $\frac{TP}{TP+FP}$
	Negative	False Negative <b>FN</b>	True Negative <b>TN</b>	Negative Predictive Value (NPV) $\frac{TN}{FN+TN}$
Measures		Sensitivity $\frac{TP}{TP+FN}$	Specificity $\frac{TN}{FP+TN}$	Accuracy $\frac{TP+TN}{TP+FP+FN+TN}$

Εικόνα 16. Δεδομένα παραμέτρων ταξινόμησης (Hasan, 2016)

Η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic) είναι μια γραφική αναπαράσταση της απόδοσης ενός δυαδικού μοντέλου ταξινόμησης σε διαφορετικά κατώφλια ταξινόμησης. Δημιουργείται με την απεικόνιση του αληθούς θετικού ποσοστού (true positive rate-TPR ή ευαισθησία) έναντι του ψευδώς θετικού ποσοστού (false positive rate-FPR) σε διάφορες ρυθμίσεις κατωφλίου (Hajian-Tilaki, 2013).

Η καμπύλη ROC δημιουργείται με την απεικόνιση της TPR (ευαισθησίας) στον άξονα y έναντι της FPR (ειδικότητας) στον άξονα x για διαφορετικές τιμές κατωφλίου. Ένα μοντέλο με καλή απόδοση ταξινόμησης θα έχει υψηλότερη TPR και χαμηλότερη FPR, με αποτέλεσμα μια καμπύλη που βρίσκεται πιο κοντά στην επάνω αριστερή γωνία του διαγράμματος.



Εικόνα 17. ROC curves and area under curve (AUC)  
[https://www.researchgate.net/figure/ROC-curves-and-area-under-curve-AUC\\_fig2\\_351506473](https://www.researchgate.net/figure/ROC-curves-and-area-under-curve-AUC_fig2_351506473)

Η AUC (Area Under the Curve) της καμπύλης ROC είναι ένα ποσοτικό μέτρο της συνολικής απόδοσης του μοντέλου. Είναι ίση με το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC και μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας την ολοκλήρωση:

$$AUC = \int TPR(FPR) d(FPR)$$

όπου  $TPR(FPR)$  είναι η TPR ως συνάρτηση της FPR, και το ολοκλήρωμα λαμβάνεται σε ολόκληρο το εύρος τιμών της FPR. Η AUC μπορεί να κυμαίνεται από 0 έως 1, με υψηλότερη τιμή να υποδηλώνει καλύτερη συνολική απόδοση.

Συνοπτικά, η καμπύλη ROC και η AUC είναι σημαντικά εργαλεία για την αξιολόγηση της απόδοσης των μοντέλων δυαδικής ταξινόμησης και παρέχουν έναν τρόπο σύγκρισης διαφορετικών μοντέλων και ρυθμίσεων κατωφλίου.

### 5.3 Ερευνητικές Μελέτες για την ταξινόμηση της ΝΑ ή / και την πρόβλεψη της εξέλιξης της MCI σε ΝΑ με χρήση BM

Οι παρακάτω μελέτες αφορούν την μελέτη περιπτώσεων που ήδη νοσούν από την ΝΑ ή βρίσκονται σε ένα ενδιάμεσο στάδιο MCI και οι οποίες εξετάζονται συγκρίνοντας και με μια ομάδα ελέγχου που δεν νοσεί.

### 5.3.1 2018

Οι Choi, και συν. (2018) προέβλεψαν με επιτυχία τη γήρανση της μεταβολικής τοπογραφίας του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας ένα γενετικό μοντέλο. Οι μεταβολικές αλλαγές στον εγκέφαλο είναι εξαιρετικά μεταβλητές καθώς η διαδικασία γήρανσης και οι γνωστικές αλλαγές επηρεάζονται από διάφορους μεμονωμένους παράγοντες. Το μοντέλο των ερευνητών στόχευε στη δημιουργία ενός συνόλου δεδομένων από εικόνες διατομής PET χρησιμοποιώντας πληροφορίες σύμφωνα με την ηλικία. Το μοντέλο δημιουργήθηκε για να παρέχει προβλεπόμενες μεταβολικές αλλαγές και να επικυρώνεται από πραγματικά δεδομένα παρακολούθησης. Επίσης, τα ευρήματά τους εκτιμούν την πληθυσμιακή κατανομή του φυσιολογικού μεταβολισμού του εγκεφάλου σε κάθε ηλικία. Σύμφωνα με το μοντέλο, η ατομική μεταβλητότητα του μεταβολισμού του εγκεφάλου αντιπροσωπεύτηκε από τα λανθάνοντα χαρακτηριστικά. Τα λανθάνοντα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν σχετίζονται με την ηλικία και χρησιμοποιήθηκαν ως είσοδοι, με αποτέλεσμα τα μοτίβα μεταβολισμού του εγκεφάλου να καθορίζονται με βάση την ηλικία. Από την άλλη πλευρά, το μοντέλο εξάγει μεμονωμένα χαρακτηριστικά εικόνας ανεξάρτητα από την ηλικία, χρησιμοποιώντας πληροφορίες ηλικίας για τον κωδικοποιητή. Κάθε λανθάνον χαρακτηριστικό αντιπροσώπευε συγκεκριμένα μοτίβα μεταβολικής τοπογραφίας εγκεφάλου τα οποία θα μπορούσαν να αναγνωριστούν έμμεσα με τη δημιουργία εικόνων σύμφωνα με διαφορετικές τιμές χαρακτηριστικών. Από αυτή την άποψη, η τυχαία επαναδειγματοληψία των λανθάνοντων χαρακτηριστικών δημιούργησε μεταβλητή μεταβολική τοπογραφία εγκεφάλου, η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της κατανομής του πληθυσμού. Χρησιμοποιώντας αυτήν την κατανομή, μπορούμε να ορίσουμε πόσο απέχει ένα δεδομένο ατομικό PET εγκεφάλου από τον κανονικό πληθυσμό. Έτσι, αυτή η κατανομή μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη ποσοτικού βιοδείκτη που αντιπροσωπεύει τη μη φυσιολογική διαδικασία γήρανσης του ατομικού μεταβολισμού του εγκεφάλου. Τα δεδομένα περιελάμβαναν άτομα που στρατολογήθηκαν στην Πρωτοβουλία Νευροαπεικόνισης για τη Νόσο του Alzheimer (ADNI) με εικόνες PET-FDG. Τριακόσια ενενήντα τρία γνωστικά φυσιολογικά άτομα χωρίς NA ή ήπια MCI πραγματοποίησαν την αρχική FDG PET (Ηλικία:  $73,7 \pm 5,9$ , εύρος 56,1–90,1). Αυτά τα δεδομένα PET και οι πληροφορίες ηλικίας τους χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του μοντέλου. Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε



κλινική και γνωστική αξιολόγηση κατά τη στιγμή της εξέτασης (Choi, Kang, & Lee, 2018).

Οι Liu, και συν. (2018) πρότειναν τη χρήση κλιμακωτών (cascaded) CNN λόγω της ικανότητάς τους να αναλύουν προοδευτικά διαφορετικά επίπεδα και χαρακτηριστικά των εικόνων εγκεφάλου MRI και PET. Δεν απαιτούνταν ειδικές γνώσεις, καθώς δεν περιλαμβανόταν τμηματοποίηση εικόνας στην προεπεξεργασία των δεδομένων. Αυτό το χαρακτηριστικό χρησιμεύει γενικά ως το πλεονέκτημα αυτής της προσέγγισης έναντι των άλλων μεθόδων. Στις άλλες μεθόδους, τα χαρακτηριστικά ανακτώνται και στη συνέχεια προσαρμόζονται στο μοντέλο. Η μελέτη τους περιελάμβανε 100 περιπτώσεις αναφοράς (ΔΕ), 93 ασθενείς με ΝΑ και 204 ασθενείς με ΜCI με βάση τα δεδομένα ADNI. Επιτεύχθηκε ακρίβεια 93,26% για την ταξινόμηση ΝΑ έναντι ΔΕ και 82,95% για την ταξινόμηση ΜCI έναντι ΔΕ (Liu, Cheng, Wang, & Wang, 2018).

Οι Hosseini-Asl και συν. (2018) πρότειναν τη βελτίωση της πρόβλεψης της ΝΑ με ένα βαθύ 3D Convolutional Neural Network (DSA-3D-CNN, Deeply Supervised Adaptable 3D-CNN), το οποίο βρήκαν ότι είναι πιο ακριβές από τους άλλους σύγχρονους προγνωστικούς παράγοντες στην αξιολόγηση της ΝΑ με βάση τις σαρώσεις MRI. Το 3D-CNN βασίζεται σε έναν αυτοκωδικοποιητή συνελκτικού τύπου, ο οποίος έχει προ-εκπαιδευτεί για να συλλάβει τις ανατομικές μεταβολές του σχήματος σε δομικές μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου για τον τομέα της πηγής. Διακρίνοντας τις περιπτώσεις ΝΑ, ΜCI και ομάδα ελέγχου, έδειξαν ότι η ανάκτηση χαρακτηριστικών μπορεί να βελτιωθεί στο 3D-CNN. Μέσω τις προ-εκπαίδευσης των ανώτερων στρωμάτων του δικτύου 3D-CNN, πέτυχαν την ενίσχυση της απόδοσης ταξινόμησης. Χρησιμοποιήθηκαν επτά παράμετροι ταξινόμησης και συνέκριναν το μοντέλο με άλλα σύγχρονα μοντέλα. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν την υπεραπόδοση του προτεινόμενου 3D-DNA-CNN. Το PET χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση εικόνων μαγνητικής τομογραφίας κεφαλής σε εγκεφαλικές και μη εγκεφαλικές, αφαιρώντας μη εγκεφαλικούς ιστούς (μια σημαντική πτυχή οποιασδήποτε ανάλυσης). Δεν χρειάστηκε προ-επεξεργασία στο PET και η διαδικασία δεν ήταν χρονοβόρα (Hosseini-Asl, και συν., 2018).

Οι Kruthika και συν. (2018) πρότειναν ένα σύστημα με ταξινομητή πολλαπλών σταδίων που χρησιμοποιεί ΒΜ, συμπεριλαμβανομένου του ταξινομητή Naive Bayes, της διανυσματικής μηχανής υποστήριξης (SVM) και του K-πλησιέστερου γείτονα (k-

NN), χρησιμοποιήθηκαν για την ταξινόμηση της ΝΑ. Για αυτό, υποβλήθηκαν σε επεξεργασία σαρώσεις MRI (μαγνητικής τομογραφίας) από το FreeSurfer, ένα ισχυρό εργαλείο λογισμικού κατάλληλο για την επεξεργασία και την ομαλοποίηση εικόνων MRI εγκεφάλου. Εφάρμοσαν επίσης μια τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών - βελτιστοποίηση σμήνους σωματιδίων (PSO) - σε πολλά διανύσματα χαρακτηριστικών, προκειμένου να ληφθούν τα καλύτερα χαρακτηριστικά που αντιπροσωπεύουν τα κύρια χαρακτηριστικά της ΝΑ. Τα αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθόδου υπερτερούν των επιμέρους τεχνικών σε μια βάση δεδομένων αναφοράς που παρέχεται από ADNI. Ο συνδυασμός όλων των επιμέρους τεχνικών πέτυχε ακρίβεια 96,3%, ειδικότητα 89,9 και ευαισθησία 91,7%, ενώ παρατηρήθηκε ότι τα αντίστοιχα ποσοστά του συνδυασμού κάποιων από τους ταξινομητές ήταν χαμηλότερα. (Kruthika, Rajeswari, & Maheshappa, 2018).

Οι Islam & Zhang (2018) πρότειναν ένα βαθύ συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο (CNN) εκμάθησης συνόλου για τη διάγνωση της ΝΑ χρησιμοποιώντας ανάλυση δεδομένων MRI εγκεφάλου. Ενώ οι περισσότερες από τις υπάρχουσες προσεγγίσεις εκτελούν δυαδική ταξινόμηση, το προτεινόμενο μοντέλο μπορεί να αναγνωρίσει διαφορετικά στάδια της νόσου και να αποκτήσει ανώτερη απόδοση για διάγνωση του πρώιμου σταδίου. Στοιχεία από το σύνολο δεδομένων OASIS<sup>19</sup> χρησιμοποιήθηκαν 416 δείγματα δεδομένων για την αξιολόγηση του μοντέλου. Το σύνολο δεδομένων χωρίζεται σε ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και σε ένα σύνολο δεδομένων δοκιμής σε αναλογία 4:1. Ένα σύνολο δεδομένων επικύρωσης ετοιμάστηκε χρησιμοποιώντας 10% των δεδομένων από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης. Το τελικό προτεινόμενο μοντέλο αποτελείται από εκμάθηση συνόλου των μοντέλων  $M_1$ ,  $M_2$  και  $M_3$  από τα 5 μοντέλα που εξελέχθησαν από τους ερευνητές. Η ακρίβεια του προτεινόμενου μοντέλου είναι 93,18% . Ο λόγος για την κακή απόδοσή τους στην ανίχνευση και ταξινόμηση ΝΑ μπορεί να εξηγηθεί από την έλλειψη επαρκών δεδομένων εκπαίδευσης (Islam & Zhang, 2018).

Οι Karlekar, και συν. (2018) χρησιμοποίησαν τεχνικές NLP για να ταξινομήσουν και να αναλύσουν τα γλωσσικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΝΑ χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Dementia Bank. Υλοποίησαν τρία νευρωνικά μοντέλα που βασίζονται σε CNN, LSTM-RNN και CNN-LSTM, για να διακρίνουν μεταξύ

---

<sup>19</sup> Open Access Series of Imaging Studies.

δειγμάτων γλώσσας από ΝΑ και ασθενείς ΔΕ. Στη συνέχεια, ερμήνευσαν τα ευρήματα των νευρωνικών μοντέλων σχετικά με τα γλωσσικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΝΑ, μέσω ανάλυσης που βασίζεται στη ομαδοποίηση ενεργοποίησης και σε τεχνικές υψηλών προδιαγραφών με χρήση χάρτη εξέχουσας σημασίας<sup>20</sup>. Διαπίστωσαν ότι τα μοντέλα CNN, LSTM και CNN-LSTM πέτυχαν ακρίβεια 82.8%, 83.7% και 84.9%, αντίστοιχα. Τροφοδοτώντας τα ήδη χαρακτηρισμένα δεδομένα με τις καλύτερες επιδόσεις στο μοντέλο CNN-LSTM, αυτό πέτυχε ακρίβεια 91.1%. Στη συνέχεια, διενέργησαν μια νέα αυτόματη ανακάλυψη προτύπων μέσα σε ομάδες ενεργοποίησης και ενοποίησαν τα ξεχωριστά γραμματικά μοτίβα των ασθενών με ΝΑ. Επιπλέον, έδειξαν ότι η μέθοδος του χάρτη εξέχουσας σημασίας μπορεί όχι μόνο να ανακαλύψει εκ νέου ήδη υπάρχοντα γλωσσικά μοτίβα ασθενών με ΝΑ, αλλά και να αναδειξεί τους περιορισμούς των νευρικών μοντέλων. Τέλος, περιέλαβαν επίσης ανάλυση δεδομένων ΝΑ διαχωρισμένων με βάση το φύλο (Karlekar, Niu, & Bansal, 2018).

Οι Shmulev και Belyaev (2018) εστίασαν στην πρόβλεψη μετατροπής από MCI σε ΝΑ χρησιμοποιώντας απεικόνιση MRI και κλινικά δεδομένα, όπως δημογραφικά στοιχεία, γνωστικές εκτιμήσεις, γενετικούς και βιοχημικούς δείκτες. Εφάρμοσαν αλγόριθμους BM τελευταίας τεχνολογίας (CNN με αρχιτεκτονικές αρχιτεκτονικές: VGG και ResNet) στα δεδομένα νευροαπεικόνισης και συγκρίναν αυτά τα αποτελέσματα με δύο αλγόριθμους μηχανικής μάθησης (XGBoost) που χρησιμοποιούν κλινικά δεδομένα. Ως αποτέλεσμα, τα μοντέλα που εκπαιδεύονται στα κλινικά δεδομένα ξεπερνούν τους αλγόριθμους BM που εφαρμόζονται στις εικόνες MRI. Για περαιτέρω διερεύνηση του αντίκτυπου της νευροαπεικόνισης, εκπαιδεύτηκε ένα FNN βαθιάς ενσωμάτωσης χρησιμοποιώντας εκμάθηση ομοιότητας με ιστογράμμο απώλειας σε όλες τις διαθέσιμες MRI και έτσι δημιουργήθηκε μια 64-διάστατη διανυσματική αναπαράσταση δεδομένων νευροαπεικόνισης. Η χρήση της μαθημένης αναπαράστασης από τη βαθιά ενσωμάτωση επέτρεψε να αυξηθεί η ποιότητα της πρόβλεψης της μετατροπής MCI σε ΝΑ με βάση τη νευροαπεικόνιση. Τέλος, τα τρέχοντα αποτελέσματα σε αυτό το σύνολο δεδομένων δείχνουν ότι η νευροαπεικόνιση επηρεάζει την πρόβλεψη μετατροπής MCI σε ΝΑ, ωστόσο, δεν μπορεί να αυξήσει αισθητά την ποιότητα της πρόβλεψης. Τα καλύτερα αποτελέσματα πρόβλεψης μετατροπής MCI σε ΝΑ παρέχονται από τον αλγόριθμο XGBoost που έχει εκπαιδευτεί

---

<sup>20</sup> saliency map

στα κλινικά δεδομένα και τα δεδομένα ενσωμάτωσης. Η προκύπτουσα ακρίβεια είναι  $0,76 \pm 0,01$  και η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC (AUC)  $0,86 \pm 0,01$  (Shmulev & Belyaev, 2018).

### 5.3.2 2019

Οι Spasov, και συν. (2019) χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο βαθιάς BM πολλαπλών εργασιών (multi-tasking) βασισμένο στην διπλή μάθηση, με την έννοια ότι μαθαίνει από κοινού να προβλέπει ταυτόχρονα τη μετατροπή MCI σε NA καθώς και την ταξινόμηση NA έναντι ΔΕ, η οποία διευκολύνει την εξαγωγή σχετικών χαρακτηριστικών για την πρόγνωση NA. Επίσης χρησιμοποίησαν ένα ταξινομητή νευρωνικών δικτύων που χρησιμοποιεί λιγότερες παραμέτρους από άλλες αρχιτεκτονικές BM, γεγονός που περιορίζει σημαντικά την υπερπροσαρμογή δεδομένων, χρησιμοποιώντας παραμέτρους δικτύου, που είναι μικρότερες τάξεις μεγέθους από άλλα σχέδια δικτύων. Τέλος, οι δομικές εικόνες μαγνητικής τομογραφίας όσο και τα χαρακτηριστικά του πεδίου παραμόρφωσής τους, που ποσοτικοποιούν τις τοπικές ογκομετρικές αλλαγές σε σχέση με το πρότυπο MRI, χρησιμοποιήθηκαν ως ξεχωριστές ροές εισόδου για την εξαγωγή όσο το δυνατόν περισσότερων πληροφοριών από τα δεδομένα MRI. Τα ευρήματα από τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε ένα υποσύνολο της βάσης δεδομένων που δημοσιοποιήθηκε μέσω του ADNI, με  $n = 785$  συμμετέχοντες,  $n_1 = 192$  ασθενείς NA,  $n_2 = 409$  ασθενείς MCI (συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών μεταβαλλόμενης MCI σε NA και ασθενείς με σταθεροποιημένη MCI) και  $n_3 = 184$  υγιείς (ΔΕ). Ο πιο προγνωστικός συνδυασμός εισροών ήταν οι δομικές εικόνες MRI και τα δημογραφικά, νευροψυχολογικά και APOe4 δεδομένα. Ο αλγόριθμος μπόρεσε να διακρίνει τους ασθενείς με MCI που ανέπτυξαν NA εντός 3 ετών από εκείνους τους ασθενείς με σταθερή MCI κατά την ίδια χρονική περίοδο με εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC)  $0,925$  και 10πλάσια διασταυρούμενη ακρίβεια  $86\%$ , ευαισθησία  $87,5\%$  και ειδικότητα  $85\%$ . Το ίδιο δίκτυο παρείχε AUC  $1$  και  $100\%$  ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα κατά την ταξινόμηση των ασθενών με NA από το ΔΕ (Spasov, Passamonti, Duggento, Liò, & Toschi, 2019).

Οι Grassi, και συν. (2019), χρησιμοποίησαν έναν αλγόριθμο μηχανικής μάθησης με υψηλή προβλεπτική ικανότητα, βασισμένο μόνο σε μη επεμβατικά και εύκολα συλλεγόμενους μέσα στην κλινική προγνωστικούς δείκτες, για τον εντοπισμό υποκειμένων MCI που διατρέχουν κίνδυνο μετατροπής σε NA. Για την επίτευξη του αλγόριθμου χρησιμοποίησαν 13 εποπτευόμενες τεχνικές όπως SVM, k-NN και άλλες

οι οποίες παραλληλοποιήθηκαν σε διακομιστή Linux και πραγματοποιήθηκαν σε Python. Ο αλγόριθμος αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας το ανοιχτό σύνολο δεδομένων από την ADNI, χρησιμοποιώντας ένα δείγμα 550 ατόμων MCI των οποίων η διαγνωστική παρακολούθηση είναι διαθέσιμη για τουλάχιστον 3 χρόνια μετά την αρχική αξιολόγηση. Ένα περιορισμένο σύνολο πληροφοριών σχετικά με κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά (MRI, PET, βιοδείκτες), καθώς και βαθμολογίες νευροψυχολογικών τεστ χρησιμοποιήθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες και αρκετοί διαφορετικοί εποπτευόμενοι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης αναπτύχθηκαν και ενσωματώθηκαν στον τελικό αλγόριθμο. Ο τελικός αλγόριθμος πέτυχε AUC 0,88, ευαισθησία 77,7% και ειδικότητα 79,9% στα εξαιρούμενα δεδομένα δοκιμής. Η ειδικότητα του αλγορίθμου ήταν 40,2% για 100% ευαισθησία (Grassi, και συν., 2019).

Οι Jain, και συν. (2019) πρότειναν μια προσέγγιση BM που βασίζεται σε συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN) και έχει σχεδιαστεί για να προβλέπει με ακρίβεια τη μετατροπή MCI-σε-NA με δεδομένα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Αρχικά, προετοιμάζονται εικόνες μαγνητικής τομογραφίας με διόρθωση ηλικίας και άλλη επεξεργασία. Δεύτερον, τα τοπικά τμήματα εικόνων, τα οποία συναρμολογούνται σε διαστάσεις 2,5, εξάγονται από αυτές τις εικόνες. Στη συνέχεια, τμήματα εικόνων από NA και το ΔΕ χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση ενός CNN ώστε να αναγνωρίζει χαρακτηριστικά BM των υποκειμένων MCI. Μετά από αυτό, τα δομικά χαρακτηριστικά εικόνας του εγκεφάλου εξάγονται με το FreeSurfer για να βοηθήσουν το CNN. Τέλος, και οι δύο τύποι χαρακτηριστικών τροφοδοτούνται σε έναν ταξινομητή μηχανών BM για την πρόβλεψη της μετατροπής σε NA. Η προτεινόμενη προσέγγιση επικυρώνεται στα τυποποιημένα σύνολα δεδομένων MRI από το ADNI. Το δείγμα συμπεριελάμβανε: 169 ασθενείς με εξελισσόμενη MCI που διαγνώστηκαν ως MCI στην πρώτη επίσκεψη, αλλά μετατράπηκαν σε NA κατά τη διάρκεια των διαχρονικών επισκέψεων εντός 3 ετών, 139 ασθενείς MCI που δεν μετατράπηκαν σε NA εντός 3 ετών, και 93 άτομα χωρίς διάγνωση. Αυτή η προσέγγιση επιτυγχάνει ακρίβεια 79,9% και εμβαδόν κάτω από την χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας του δέκτη (AUC) 86,1%. Σε σύγκριση με άλλες μεθόδους αιχμής, η προτεινόμενη υπερέρχει από άλλες με υψηλότερη ακρίβεια και AUC, ενώ διατηρεί μια καλή ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας (Jain, Jain, Aggarwal, & Hemanth, 2019).

Οι Lee και συν. (2019) πρότειναν μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για την πρόβλεψη της μετατροπής της MCI σε NA χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση BM, πιο συγκεκριμένα, ένα πολυτροπικό RNN. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα, όπως εικόνες MRI και PET, άλλοι βιολογικοί δείκτες και κλινικές και νευροψυχολογικές μετρήσεις, από 1.618 συμμετέχοντες από την βάση δεδομένων ADNI ηλικίας 55 έως 91 ετών, οι οποίοι περιελάμβαναν 415 γνωστικά φυσιολογικούς ηλικιωμένους που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (ΔΕ), 865 πάσχοντες από MCI (307 με MCI που εξελίσσονταν και 558 με MCI που δεν εξελίσσονταν) και 338 ασθενείς με NA. Η μέθοδος αξιοποιεί τα πλεονεκτήματα της διαμήκουσ και πολυτροπικής φύσης των διαθέσιμων δεδομένων για την ανακάλυψη μη γραμμικών μοτίβων που σχετίζονται με την εξέλιξη της MCI. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι 1) το μοντέλο πρόβλεψής μας για τη μετατροπή του MCI σε AD απέδωσε ακρίβεια έως 75% (περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) = 0,83) όταν χρησιμοποιήθηκε μόνο μία μονή μορφή δεδομένων ξεχωριστά και 2) το μοντέλο πρόβλεψής μας πέτυχε την καλύτερη απόδοση με ακρίβεια 81% (AUC = 0,86) όταν ενσωματώθηκαν διαχρονικά δεδομένα πολλαπλών τομέων. Οι ιδιαιτερότητες του προτεινόμενου μοντέλου έδειξαν βελτιωμένη απόδοση σε σχέση με ανταγωνιστικές μεθόδους με συνέπεια. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα πρόβλεψης του μοντέλου τους με αυτά προηγούμενων μελετών με προσεγγίσεις BM, η μέθοδος τους έδειξε συγκρίσιμη ικανότητα πρόβλεψης, παρόλο που διερεύνησαν μια εξαιρετικά μη ισορροπημένη αναλογία θετικών και αρνητικών δειγμάτων. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι μια πολυτροπική προσέγγιση βαθιάς μάθησης έχει τη δυνατότητα να εντοπίζει άτομα που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν AD και τα οποία θα μπορούσαν να ωφεληθούν περισσότερο από μια κλινική δοκιμή ή ως προσέγγιση διαστρωμάτωσης στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών. (Lee, Nho, Kang, Sohn, & Kim, 2019).

Οι Ding, και συν. (2019) εξέλιξαν και επικύρωσαν την αποδοτικότητα ενός αλγόριθμου BM που βασίζεται σε συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN) και προβλέπει την τελική διάγνωση της NA, της MCI ή καμίας από τις δύο με χρήση PET φθορίου 18 (<sup>18</sup>F) φθοριοδεοξυγλυκόζης (FDG) του εγκεφάλου και συγκρίνει την απόδοσή του με αυτή των ακτινολογικών απεικονίσεων. Η μελέτη επικύρωσης της μεθόδου συμπεριέλαβε απεικονίσεις εγκεφάλου <sup>18</sup>F-FDG PET από την βάση δεδομένων (ADNI) – συνολικά 2109 απεικονιστικές μελέτες από το 2005 έως το 2017 για 1002 ασθενείς καθώς και ένα αναδρομικό ανεξάρτητο σύνολο δοκιμών με 40 μελέτες απεικόνισης από το 2006

έως το 2016 για 40 ασθενείς. Η τελική κλινική διάγνωση κατά την παρακολούθηση καταγράφηκε. Το CNN αρχιτεκτονικής InceptionV3 εκπαιδεύτηκε στο 90% του συνόλου δεδομένων ADNI και δοκιμάστηκε στο υπόλοιπο 10%, καθώς και στο ανεξάρτητο σύνολο δοκιμών, επιτυγχάνοντας παρόμοια απόδοση σε σύγκριση με τους ακτινολογικούς αναγνώστες. Συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος BM που αναπτύχθηκε για την έγκαιρη πρόβλεψη της NA έδωσε 82% ειδικότητα και 100%, ευαισθησία κατά μέσο όρο 75,8 μήνες πριν από την τελική διάγνωση (Ding, και συν., 2019).

Οι Böhle, και συν. (2019) χρησιμοποίησαν την μέθοδο διάδοσης συνάφειας κατά στρώματα (LRP- layer-wise relevance propagation) για την οπτικοποίηση των αποφάσεων των CNN για την πρόβλεψη εμφάνισης της NA με χρήση εικόνων MRI. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη ελήφθησαν από τη βάση δεδομένων ADNI. Τα ευρήματα έδειξαν ότι (1) η μέθοδος LRP δίνει μια πολύ συγκεκριμένη απάντηση στο ερώτημα "Γιατί αυτό το άτομο έχει NA;" με υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών, (2) υπάρχει πολύ μικρή συνάφεια για NA σε υγιείς ομάδες ελέγχου και (3) περιοχές που παρουσιάζουν μεγάλη συνάφεια επαληθεύουν τη βιβλιογραφία με αξιοπιστία. Για να ποσοτικοποιήσουν το τελευταίο, έκαναν μετρήσεις με διορθωμένο μέγεθος της αθροιστικής συνάφειας ανά περιοχή εγκεφάλου, όπως π.χ. η πυκνότητα συνάφειας. Αν και αυτές οι μετρήσεις παράγουν πολύ μεμονωμένα «δακτυλικά αποτυπώματα» μοτίβων συνάφειας για ασθενείς με NA, δίνεται μεγάλη σημασία σε περιοχές στον κροταφικό λοβό συμπεριλαμβανομένου του ιππόκαμπου. Η ακρίβεια που προέκυψε από τα δεδομένα δοκιμής είναι 87,96%. Δεδομένων των περιορισμών της μεθόδου, όπως η ευαισθησία στο υποκείμενο μοντέλο και οι παράμετροι υπολογισμού, οι ερευνητές συμπέραναν ότι η μέθοδος LRP μπορεί να έχει μεγάλες δυνατότητες να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς να εξηγήσουν αποφάσεις νευρωνικών δικτύων για τη διάγνωση της NA (και ενδεχομένως άλλων ασθενειών) με βάση δομικά δεδομένα MRI (Böhle, Eitel, Weygandt, & Ritter, 2019).

Οι Chien και συν. (2019) πρότειναν την χρήση μιας πλήρως αυτοματοποιημένης νέας Γεννήτριας Ακολουθίας Χαρακτηριστικών (FSG) για τον χαρακτηρισμό δεδομένων ομιλίας από ασθενείς με νόσο Alzheimer σε ένα πειραματικό σενάριο τριών τύπων νευροψυχολογικών τεστ – το τεστ γλωσσικής ευχέρειας, το τεστ περιγραφής εικόνας και το τεστ λογικής μνήμης. Μια μηχανή BM αξιολόγησης της NA που βασίζεται σε ένα αμφίδρομο RNN εκπαιδεύτηκε για να πραγματοποιήσει την αξιολόγηση. Το σύνολο δεδομένων Mandarin\_Lu & NTU από την Dementia Bank είναι ένα σύνολο

δεδομένων που περιέχει ηχογραφήσεις συνεντεύξεων από 52 ασθενείς NA στην Ταϊβάν. Επιλέχθηκαν 30 άτομα από το σύνολο δεδομένων, άλλα 30 γνωστικά υγιή άτομα στρατολογήθηκαν από τους ερευνητές ως ομάδα. Οι συμμετέχοντες εάν είχαν τρέχουσα ή προηγούμενη διάγνωση ψυχιατρικής διαταραχής, κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών, μαθησιακής δυσκολίας, γνωστό τραυματισμό στο κεφάλι με απώλεια συνείδησης, υποθυρεοειδισμό χωρίς θεραπεία, ανεπάρκεια βιταμίνης B12, μεταβολική διαταραχή ή οποιαδήποτε σημαντική οπτική ή ακουστική ανεπάρκεια αποκλείστηκαν για συμμετοχή σε νευροψυχολογικές εξετάσεις. Με 6 νευροψυχολογικές δοκιμασίες ανά υποκείμενο, υπήρχαν συνολικά 120 δείγματα ενός λεπτού. Συνολικά, μπορούν να παρατηρηθούν βελτιώσεις απόδοσης για όλες τις διαμορφώσεις μοντέλων, ειδικά για εκείνες που χρησιμοποιούν το απλό κελί. Αυτή είναι μια πολύ συνηθισμένη περίπτωση, καθώς το μεγαλύτερο μέρος της υπάρχουσας βιβλιογραφίας που ασχολείται με το RNN θα μπορούσε συχνά να έχει καλύτερα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας την αμφίδρομη αρχιτεκτονική και σταδιακά έχει γίνει πρότυπο στις μέρες μας. Η καλύτερη απόδοση θα μπορούσε να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας το αμφίδρομο RNN με το κελί GRU μεταξύ όλων των πειραμάτων. Αυτή η μελέτη ανέδειξε πολλά υποσχόμενα προκαταρκτικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του καινοτόμου σχεδιασμού της FSG (Chien, και συν., 2019).

Οι Fritsch και συν. (2019) πρότειναν μια πλήρως αυτοματοποιημένη μέθοδο που δεν αντικαθιστά την εξέταση ενός γιατρού, αλλά προεπιλέγει άτομα που πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση με χρήση ενός αναγνωριστή ομιλίας. Ένα σαφές πλεονέκτημα αυτής της καθαρά στατιστικής προσέγγισης της χρήσης ενός μοντέλου γλώσσας για αυτόματη διάγνωση άνοιας είναι ότι δεν βασίζεται σε περαιτέρω γλωσσικούς ή ιατρικούς σχολιασμούς. Επομένως, είναι πιθανό αυτή η προσέγγιση να μπορεί να λειτουργήσει και σε άλλη γλώσσα. Από ένα σύνολο, 194 έπασχαν από κάποιου είδους άνοια. Χρησιμοποιήθηκαν ηχογραφήσεις 292 συμμετεχόντων από τη βάση δεδομένων Pitt Corpus της Dementia Bank και καταγραφές από 98 υγιείς ομιλητές που χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου. Από αυτούς 168 ασθενείς, διαγνώστηκαν με NA ή πιθανή NA (Fritsch, Wankerl, & Noth, 2019).

Οι Feng, και συν. (2019) σχεδίασαν ένα νέο πλαίσιο BM χρησιμοποιώντας το μοντέλο 3D-CNN και αξιοποιώντας την μέθοδο της πλήρως στοιβαγμένης αμφίδρομης βραχυπρόθεσμης μνήμης (FSBi-LSTM- fully stacked bidirectional long short-term memory). Αρχικά, χρησιμοποίησαν μια αρχιτεκτονική 3D-CNN για την εξαγωγή



βαθιάς αναπαράστασης χαρακτηριστικών τόσο από το MRI όσο και από το PET. Στη συνέχεια, εφάρμοσαν την FSBi-LSTM στις κρυμμένες χωρικές πληροφορίες από τους βαθιούς χάρτες χαρακτηριστικών για την περαιτέρω βελτίωση της απόδοσης του μοντέλου. Οι ερευνητές επικύρωσαν τη μέθοδό τους στο σύνολο δεδομένων της ADNI με ακρίβεια 94,82%, 86,36% και 65,35% κατά μέσο όρο για τη διαφοροποίηση της σοβαρότητας της NA, της προϊούσας MCI και της σταθεροποιημένης MCI από την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα, υπερέχοντας των σχετικών αλγορίθμων στη βιβλιογραφία (Feng, και συν., 2019).

Οι Oh και συν. (2019) μελέτησαν μια προσέγγιση που αποσκοπεί στην ενίσχυση της εκμάθησης ενός μοντέλου CNN για τέσσερις εργασίες δυαδικής ταξινόμησης, ήτοι NA έναντι ομάδας ελέγχου, προοδευτική MCI έναντι ομάδας ελέγχου, σταθεροποιημένη MCI έναντι ομάδας ελέγχου και τέλος προοδευτική MCI έναντι σταθεροποιημένης MCI που βασίζεται στην MRI και απεικονίζει τα αποτελέσματά της όσον αφορά την απόφαση των CNN χωρίς καμία ανθρώπινη παρέμβαση. Για την ανίχνευση των πιο σημαντικών βιοδεικτών που σχετίζονται με το NA και την εξελισσόμενη MCI, εφαρμόστηκε μια μέθοδος απεικόνισης βασισμένη σε κλίση που προσεγγίζει τη χωρική επίδραση της απόφασης του μοντέλου CNN. Για να αξιολογηθεί η συνεισφορά του προτεινόμενου μοντέλου, πειράματα με τα στοιχεία της βάσης δεδομένων ADNI. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προτεινόμενη προσέγγιση πέτυχε την ακρίβεια 86,60% και 73,95% για τις εργασίες ταξινόμησης NA και σταθεροποιημένης MCI αντίστοιχα, υπερέχοντας έναντι άλλων μοντέλων δικτύου. Στα αποτελέσματα της οπτικοποίησης, ο κροταφικός και βρεγματικός λοβός αναγνωρίστηκαν ως βασικές περιοχές για ταξινόμηση (Oh, Chung, Kim, Kim, & Oh, 2019).

Οι Qureshi και συν. (2019) ανέπτυξαν μια μέθοδο αυτόματης αξιολόγησης της σοβαρότητας της NA χρησιμοποιώντας ένα πλαίσιο βαθιάς μάθησης που εφαρμόζεται σε δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας (rs-fMRI). Το δείγμα αποτελείτο από 133 ασθενείς με NA με βαθμολογίες κλινικής αξιολόγησης άνοιας (CDR- clinical dementia rating) από 0,5 έως 3 σε δύο ομάδες με βάση τη σοβαρότητα της άνοιας. Οι ομάδες με πολύ ήπια/ήπια άνοια (CDR: 0,5-1) και με μέτρια έως σοβαρή άνοια (CDR: 2-3) αποτελούνταν από 77 και 56 άτομα, αντίστοιχα. Με τη χρήση rs-fMRI για την εξαγωγή λειτουργικών χαρακτηριστικών συνδεσιμότητας, υπολογίστηκε και πραγματοποιήθηκε αυτοματοποιημένη ταξινόμηση σοβαρότητας με 3D-CNN που βασίζονται στη ΒΜ. Η μέση σταθμισμένη ακρίβεια

ταξινόμησης ήταν  $0,923 \pm 0,042$  ( $p < 0,001$ ) με ειδικότητα  $0,946 \pm 0,019$  και ευαισθησία  $0,896 \pm 0,077$ . Τα δεδομένα της rs-fMRI έδειξαν ότι τα δίκτυα του μέσου μετωπιαίου, αισθητικοκινητικού, εκτελεστικού ελέγχου, ραχιαίας προσοχής και τα δίκτυα που σχετίζονται με την όραση συσχετίζονται κυρίως με τη σοβαρότητα της ΝΑ αναδεικνύοντας την ταξινόμηση με χρήση rs-fMRI ως ένα αποδεκτό αντικειμενικό δείκτη σοβαρότητας της ΝΑ. Συνεπώς, ελλείψει εκπαιδευμένων νευροψυχολόγων, η βαρύτητα της άνοιας μπορεί να ταξινομηθεί αντικειμενικά και με ακρίβεια χρησιμοποιώντας ένα τρισδιάστατο πλαίσιο BM με ανεξάρτητες συνιστώσες rs-fMRI (Qureshi, Ryu, Song, Lee, & Lee, 2019).

### 5.3.3 2020

Οι (Feng, και συν., 2020) εφάρμοσαν στη μελέτη τους μια προηγμένη μέθοδο BM και μια νέα τεχνική απεικόνισης του εγκεφάλου για να αξιολογηθεί η συμβολή της μεθόδου στη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας της ΝΑ. Τρισδιάστατα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (3D-CNN) εφαρμόστηκαν με μαγνητική τομογραφία (MRI) για την εκτέλεση μοντέλων ταξινόμησης δυαδικών και τριαδικών ασθενειών. Το σύνολο δεδομένων από την ADNI χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των επιδόσεων BM σε μοντέλα 3D-CNN, 3D-CNN-υποστήριξης διανυσματικών μηχανών (SVM) και δισδιάστατων 2D-CNN. Τα αποτελέσματα της ακρίβειας με την τριμερή ταξινόμηση για 2D-CNN, 3D-CNN και 3D-CNN-SVM ήταν  $82,57 \pm 7,35\%$ ,  $89,76 \pm 8,67\%$  και  $95,74 \pm 2,31\%$  αντίστοιχα. Το 3D-CNN-SVM απέδωσε τριαδική ακρίβεια ταξινόμησης  $93,71\%$ ,  $96,82\%$  και  $96,73\%$  για διαγνώσεις ΔΕ, MCI και ΝΑ, αντίστοιχα. Επιπλέον, το 3D-CNN-SVM έδειξε την καλύτερη απόδοση για δυαδική ταξινόμηση. Η μελέτη μας έδειξε ότι το «ΔΕ έναντι MCI» έδειξε ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα  $98,90\%$ ,  $98,90\%$  και  $98,80\%$ . Το «ΔΕ έναντι ΝΑ» έδειξε ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα  $99,10\%$ ,  $99,80\%$  και  $98,40\%$ . και «MCI έναντι ΝΑ» έδειξαν ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα  $89,40\%$ ,  $86,70\%$  και  $84,00\%$ , αντίστοιχα (Feng, και συν., 2020).

Οι Barral και συν. (2020) σε μελέτη τους παρουσίασαν πειράματα ταξινόμησης χρησιμοποιώντας ταξινομητές όπως Logistic Regression (LR), Random Forest (RF) και Gaussian Naive Bayes (GNB) με δεδομένα ομιλίας και οφθαλμικής κίνησης που συλλέχθηκαν από 68 ασθενείς σε κλινική διάγνωση ΝΑ, μικτής άνοιας, MCI ή με υποκειμενικά προβλήματα μνήμης και 73 υγιείς εθελοντές που ολοκλήρωσαν μια εργασία περιγραφής εικόνας (ομάδα ελέγχου). Οι ερευνητές έδειξαν ότι τα δεδομένα παρακολούθησης ματιών είναι προγνωστικά της ΝΑ σε μια εργασία ταξινόμησης

ασθενούς έναντι μιας ομάδας ελέγχου (βαθμολογία  $AUC = 0,73^{21}$ ). Επιπλέον, δείχνουμε ότι η χρήση δεδομένων παρακολούθησης ματιών για αυτήν την προγνωστική εργασία είναι συμπληρωματική με τη χρήση της ομιλίας μόνο, καθώς ο συνδυασμός και των δύο τρόπων αποδίδει στην καλύτερη απόδοση ταξινόμησης (βαθμολογία  $AUC = 0,8$ ). Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι η παρακολούθηση των ματιών είναι μια χρήσιμη μέθοδος για την ταξινόμηση της ΝΑ, ή πολλά υποσχόμενη όταν θεωρείται ως μια πρόσθετη μη επεμβατική μέθοδος στην ταξινόμηση που βασίζεται στην ομιλία (Barral, και συν., 2020).

Οι Jo, και συν. (2020) ανέπτυξαν ένα πλαίσιο βασισμένο σε ΒΜ εφαρμόζοντας 3D-CNN για τον εντοπισμό ενημερωτικών χαρακτηριστικών για ταξινόμηση ΝΑ χρησιμοποιώντας σαρώσεις τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Εφάρμοσαν στην συνέχεια, έναν αλγόριθμο διάδοσης της συνάφειας κατά στρώματα (LRP) για τον εντοπισμό πληροφοριακών χαρακτηριστικών και την οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων της ταξινόμησης. Το μοντέλο ταξινόμησης ΝΑ βασισμένο σε 3D-CNN απέδωσε μέση ακρίβεια 90,8%. Το μοντέλο LRP αναγνώρισε τις περιοχές του εγκεφάλου σε εικόνες PET που συνέβαλαν περισσότερο στην ταξινόμηση ΝΑ. Οι κορυφαίες περιοχές που εντοπίστηκαν περιελάμβαναν τον ιππόκαμπο, τον παραϊππόκαμπο, τον θάλαμο και τον ατρακτοειδή. Τα αποτελέσματα διάδοσης συνάφειας σε επίπεδο στρώματος (LRP) ήταν σύμφωνα με εκείνα από την ανάλυση voxel στο SPM12, δείχνοντας σημαντική εστιακή τοπική εναπόθεση ταυ που σχετίζεται με την ΝΑ στους αμφίπλευρους κροταφικούς λοβούς συμπεριλαμβανομένου του ενδορινικού φλοιού. Οι βαθμολογίες πιθανότητας ΝΑ που υπολογίστηκαν από τον ταξινομητή συσχετίστηκαν με την εναπόθεση ταυ εγκεφάλου στον έσω κροταφικό λοβό σε συμμετέχοντες με MCI ( $r = 0,43$  για πρώιμο MCI και  $r = 0,49$  για όψιμο MCI). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ένα πλαίσιο ΒΜ που συνδυάζει αλγόριθμους 3D CNN και LRP μπορεί να χρησιμοποιηθεί με εικόνες ταυ PET για τον εντοπισμό ενημερωτικών χαρακτηριστικών για ταξινόμηση ΝΑ και μπορεί να έχει εφαρμογή για έγκαιρη ανίχνευση κατά τα προδρομικά στάδια της ΝΑ (Jo, Nho, Risacher, & Saykin, 2020).

---

<sup>21</sup> 73% εμβαδό υπό την καμπύλη ROC

Οι Pan και συν. (2020) πρότειναν ένα σύνολο ταξινομητών που αναπτύχθηκε συνδυάζοντας το CNN και το EL<sup>22</sup>, δηλαδή την προσέγγιση CNN-EL, για τον εντοπισμό ατόμων με MCI ή NA χρησιμοποιώντας εικόνες MRI: δηλ. ταξινόμηση μεταξύ (1) NA και υγιούς γνωστικής ικανότητας (ΔΕ), (2) MCI σε ασθενείς που θα μετατραπούν σε NA και ΔΕ, και (3) ασθενείς MCI που δεν θα μετατραπούν σε NA. Για κάθε εργασία δυαδικής ταξινόμησης, ένας μεγάλος αριθμός μοντέλων CNN εκπαιδεύτηκε εφαρμόζοντας ένα σετ οβελιαίων, στεφανιαίων ή εγκάρσιων τομών μαγνητικής τομογραφίας. Αυτά τα μοντέλα του CNN στη συνέχεια ενσωματώθηκαν σε ένα ενιαίο σύνολο<sup>23</sup>. Ο αριθμός των σημείων τομής που προσδιορίστηκε από τις πιο διακριτές φέτες που χωρίζουν δύο τάξεις σε μια δυαδική εργασία ταξινόμησης μεταξύ των οβελιαίων, στεφανιαίων και εγκάρσιων τμημάτων, που μετασχηματίστηκαν στον τυπικό χώρο του Νευρολογικού Ινστιτούτου του Μόντρεαλ (MNI), λειτούργησε ως δείκτης για την αξιολόγηση της ικανότητας μιας περιοχής του εγκεφάλου στην οποία βρίσκονταν τα σημεία να ταξινομεί την NA. Το αποτέλεσμα αποκάλυψε ποσοστό ακρίβειας 84%, 79% και 62% αντίστοιχα, για την ταξινόμηση NA έναντι ΔΕ, MCI σε ασθενείς που θα μετατραπούν σε NA έναντι ΔΕ και ασθενείς MCI σε που δεν θα μετατραπούν σε NA έναντι ασθενών MCI που θα μετατραπούν σε NA. Συγκεκριμένα, τα σημεία τομής εντόπισαν με ακρίβεια τον έσω κροταφικό λοβό και αρκετές άλλες δομές του μταιχμιακού συστήματος, δηλαδή, περιοχές του εγκεφάλου που είναι γνωστό ότι πλήττονται νωρίς από την NA. Το πιο ενδιαφέρον είναι ότι οι ταξινομητές αποκάλυψαν πολλαπλές αλλαγές MRI με μοτίβο στον εγκέφαλο σε ασθενείς NA και ασθενείς MCI που θα μετατραπούν σε NA, που περιλαμβάνουν αυτές τις βασικές περιοχές. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι ως μέθοδος βάσει δεδομένων, η συνδυασμένη προσέγγιση CNN και EL μπορεί να εντοπίσει τις πιο διακριτές περιοχές του εγκεφάλου που υποδεικνύονται από το εκπαιδευμένο μοντέλο συνόλου, ενώ η ικανότητα γενίκευσης του μοντέλου συνόλου μεγιστοποιήθηκε για να καταγράψει με επιτυχία τις παραλλαγές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την NA νωρίς η διαδικασία της νόσου. Μπορεί επίσης να προσφέρει νέες γνώσεις για την κατανόηση της περίπλοκης ετερογένειας των αλλαγών της μαγνητικής τομογραφίας ολόκληρου του εγκεφάλου στην NA (Pan, και συν., 2020).

---

<sup>22</sup> Ensemble Learning: Εκμάθηση Συνόλου

<sup>23</sup> ensemble

Οι Qiu και συν. (2020) πρότειναν ένα πλαίσιο που συνδύασε ένα CNN, το οποίο κατασκευάζει χάρτες υψηλής ανάλυσης πιθανότητας ασθένειας από την τοπική δομή του εγκεφάλου και δημιουργεί ακριβή, δαισθητική απεικόνιση του μεμονωμένου κινδύνου ΝΑ καθ' οδόν προς την ακριβή διάγνωση. Το μοντέλο εκπαιδεύτηκε χρησιμοποιώντας κλινικά διαγνωσμένα ΝΑ και γνωστικά φυσιολογικά άτομα (ομάδα ελέγχου) από το σύνολο δεδομένων (ADNI) ( $n = 417$ ). Η απόδοση του μοντέλου που χρησιμοποίησε τις πολυτροπικές εισόδους ήταν συνεπής σε όλα τα σύνολα δεδομένων, με  $AUC = 0,996$ . Επιπλέον, η προσέγγισή ξεπέρασε τη διαγνωστική απόδοση μιας πολυϊδρυματικής ομάδας ασκούμενων νευρολόγων ( $n = 11$ ) και οι εγκεφαλικές περιοχές υψηλού κινδύνου που προβλέπονταν από το μοντέλο παρακολούθησαν στενά τα μεταθανάτια ιστοπαθολογικά ευρήματα. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι αυτό το πλαίσιο παρέχει μια κλινικά προσαρμόσιμη στρατηγική για τη χρήση διαθέσιμων τεχνικών απεικόνισης ρουτίνας όπως η MRI για τη δημιουργία διαφοροποιημένων υπογραφών νευροαπεικόνισης για τη διάγνωση της ΝΑ, καθώς και μια γενικευμένη προσέγγιση για τη σύνδεση της ΒΜ με τις παθοφυσιολογικές διεργασίες στην ανθρώπινη ασθένεια (Qiu, και συν., 2020).

Οι Liu, και συν. (2020) προτείνουν μια νέα μέθοδο που χρησιμοποιεί τα χαρακτηριστικά του φασματογράμματος που εξάγονται από δεδομένα ομιλίας για τον εντοπισμό της ΝΑ, η οποία μπορεί να βοηθήσει τις οικογένειες να κατανοήσουν την ανάπτυξη της νόσου των ασθενών σε πρώιμο στάδιο, ώστε να μπορούν να λάβουν μέτρα εκ των προτέρων για να καθυστερήσουν την ανάπτυξη της νόσου. Χρησιμοποιούνται τα δεδομένα ομιλίας που συλλέγονται από ηλικιωμένους που εκφράζουν τα χαρακτηριστικά ομιλίας που εμφανίζονται στην ομιλία και χρησιμοποιούμε τις μεθόδους ΒΜ για τον εντοπισμό της ΝΑ. Κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης και του πειράματος, συλλέγουμε ένα νέο σύνολο  $AUC: 0,95$ , το οποίο περιλαμβάνει ασθενείς με ΝΑ και υγιή άτομα ΔΕ. Στη συνέχεια, συγκρίνουμε με τα δεδομένα ομιλίας που διατίθενται από τη βάση δεδομένων Dem@Care. Μεταξύ των μοντέλων που δοκιμάστηκαν, το μοντέλο Logisticgression CV παρουσίασε την καλύτερη απόδοση. Αποδεικνύεται ότι αυτή η μέθοδος που χρησιμοποιεί εξαγόμενα χαρακτηριστικά φασματογράμματος από δεδομένα ομιλίας για την αναγνώριση της ΝΑ είναι εφικτή. Καταδεικνύεται η αξιοπιστία του νέου συνόλου δεδομένων και η σκοπιμότητα των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την έρευνα (Liu, Zhao, Chen, & Wang, 2020).

Οι Park, και συν. (2020) πρότειναν ένα μοντέλο βασισμένο στη BM που μπορεί να προβλέψει την NA χρησιμοποιώντας μεγάλης κλίμακας γονιδιακή έκφραση και δεδομένα μεθυλίωσης DNA. Το πιο δύσκολο πρόβλημα στην κατασκευή ενός μοντέλου για τη διάγνωση της NA με βάση το σύνολο πολλαπλών ομικών δεδομένων είναι ο τρόπος ενσωμάτωσης διαφορετικών ομικών δεδομένων και ο τρόπος αντιμετώπισης δεδομένων υψηλών διαστάσεων και χαμηλού μεγέθους δείγματος. Οι ερευνητές πρότειναν μια νέα προσέγγιση για τη μείωση του αριθμού των χαρακτηριστικών που βασίζεται σε ένα διαφορικά εκφρασμένο γονίδιο και μια διαφορικά μεθυλιωμένη θέση στο σύνολο δεδομένων πολλαπλών ομικών στοιχείων. Επιπλέον, ανέπτυξαν ένα μοντέλο πρόβλεψης βασισμένο σε βαθύ νευρωνικό δίκτυο που βελτιώνει την απόδοση σε σύγκριση με αυτή των συμβατικών αλγορίθμων μηχανικής μάθησης. Η προτεινόμενη μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών και το προτεινόμενο μοντέλο πρόβλεψης ξεπέρασαν τους συμβατικούς αλγόριθμους μηχανικής μάθησης, οι οποίοι χρησιμοποιούν τυπικές μεθόδους μείωσης διαστάσεων. Επιπλέον, έδειξαν ότι η ενσωμάτωση της γονιδιακής έκφρασης και των δεδομένων μεθυλίωσης του DNA θα μπορούσε να βελτιώσει την ακρίβεια της πρόβλεψης της νόσου (Park, Ha, & Park, 2020).

#### 5.3.4 2021

Οι Shimoda και συν. (2021) ανέπτυξαν ένα νέο μοντέλο πρόβλεψης BM για τον εντοπισμό του κινδύνου NA χρησιμοποιώντας τα δεδομένα ομιλίας που συλλέγονται από καθημερινές συνομιλίες. Κατόπιν αξιολόγησαν την προγνωστική του απόδοση σε σύγκριση με μια μέθοδο ταξινόμησης που βασίζεται στην ιαπωνική έκδοση της τηλεφωνικής συνέντευξης για τη γνωστική ικανότητα (TICS- J). Χρησιμοποιήθηκαν 1.465 αρχεία δεδομένων ήχου από 99 συμμετέχοντες υγιούς γνωστικής ικανότητας (ΔΕ) και 151 αρχεία ηχητικών δεδομένων που καταγράφηκαν από 24 ασθενείς NA που προέρχονται από ένα πρόγραμμα πρόληψης της άνοιας μεταξύ Μαρτίου και Μαΐου 2020. Τα φωνητικά χαρακτηριστικά από κάθε αρχείο ήχου, υπέστησαν επεξεργασία με μοντέλα BM που βασίζονται σε ακραία ενίσχυση κλίσης (XGBoost), σε αλγόριθμο random forest (RF) και λογιστική παλινδρόμηση (LR), χρησιμοποιώντας κάθε αρχείο ήχου ως μία παρατήρηση. Η αξιολόγηση έγινε με την προγνωστική απόδοση των αναπτυγμένων μοντέλων περιγράφοντας την καμπύλη χαρακτηριστικών (ROC), υπολογίζοντας τις περιοχές κάτω από την καμπύλη (AUC), την ευαισθησία και την ειδικότητα. Επιπλέον, έγιναν ταξινομήσεις θεωρώντας κάθε συμμετέχοντα ως μία

παρατήρηση, υπολογίζοντας τον μέσο όρο της προγνωστικής αξίας των αρχείων ήχου τους και κάνοντας συγκρίσεις με την προγνωστική απόδοση του ερωτηματολογίου που βασίζεται στο TICS-J. Από 1.616 αρχεία ήχου συνολικά, 1.308 (81,0%) κατανεμήθηκαν τυχαία στα δεδομένα εκπαίδευσης και 308 (19,1%) στα δεδομένα επικύρωσης. Για πρόβλεψη βάσει αρχείων ήχου, η AUC για XGboost, RF και LR ήταν 0.863, 0.882 και 0.893 αντίστοιχα. Για πρόβλεψη με βάση τους συμμετέχοντες, η AUC για XGboost, RF, LR και TICS-J ήταν 1.000, 1.000, 0.972 και 0.917 αντίστοιχα. Υπήρξε διαφορά στην προγνωστική ακρίβεια των XGBoost και TICS-J με σχεδόν προσεγγισμένη σημαντικότητα ( $p = 0,065$ ). Οι ερευνητές δήλωσαν ότι το προτεινόμενο μοντέλο πρόβλεψης που χρησιμοποιεί τα φωνητικά χαρακτηριστικά των καθημερινών συνομιλιών έδειξε τη δυνατότητα να είναι χρήσιμο για την αξιολόγηση κινδύνου της NA (Shimoda, Li, Hayashi, & Kondo, 2021).

Οι Hett, και συν. (2021) παρουσίασαν έναν νέο βιοδείκτη βασισμένο σε μαγνητική τομογραφία που δίνει τη δυνατότητα ακριβούς πρόβλεψης της μετατροπής των ατόμων MCI σε NA. Για να αποτυπωθεί καλύτερα η υπογραφή NA, εισήγαγαν δύο κύριες συνεισφορές. Πρώτον, ένα νέο πλαίσιο βαθμολόγησης που βασίζεται σε γράφημα για να συνδυάζει χαρακτηριστικά ομοιότητας μεταξύ των περιπτώσεων και χαρακτηριστικά μεταβλητότητας εντός της περίπτωσης. Δεύτερον, μια καινοτόμο ανάλυση εγκεφάλου πολλαπλών κλιμάκων για την καταγραφή αλλαγών που προκαλούνται από τη NA σε διαφορετικά ανατομικά επίπεδα. Βασισμένη σε μια επαλληλία ταξινομητών, αυτή η προσέγγιση πολλαπλών κλιμάκων επιτρέπει την ανάλυση αλλαγών ολόκληρων δομών του εγκεφάλου και των υποπεδίων του ιπόκαμπου ταυτόχρονα. Η προτεινόμενη μέθοδος βαθμολόγησης έλαβε εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC (AUC) 81% στην πρόβλεψη της μετατροπής των ατόμων με MCI σε NA εντός τριών ετών. Επιπλέον, όταν συνδυάστηκε με γνωστικές βαθμολογίες, η προτεινόμενη μέθοδος έλαβε το 85% της AUC (Hett, Ta, Oguz, Manjón, & Coupé, 2021).

### 5.3.5 2022

Οι Chen, και συν. (2022) πρότειναν μια αρχιτεκτονική βαθιάς μάθησης CNN και τυχαίου επαναλαμβανόμενου random forest (iterated RF) για διαστρωμάτωση εικόνων MRI χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων ADNI. Χρησιμοποιήθηκαν 3 σύνολα δεδομένων από το ADNI για τη διεξαγωγή της δυαδικής διαστρωμάτωσης: NA με δείγμα ελέγχου (ΔΕ), NA και MCI και διαδικασία πολλαπλής στρωματοποίησης (NA,

MCI και ΔΕ) χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία. Οι βαθμολογίες ακρίβειας, ανάκλησης, ειδικότητας, περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (AUC), F1 και ο συντελεστής συσχέτισης Matthew (MCC) χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ακρίβειας των βοηθητικών κλινικών διαγνώσεων. Σε σύγκριση με άλλους συνδυασμούς αλγορίθμων, το προτεινόμενο μοντέλο απέκτησε αξιοσημείωτη συνολική ακρίβεια στρωματοποίησης σε όλα τα διαφορετικά σύνολα ταξινόμησης. Όσον αφορά το NA έναντι του MCI, η μέση AUC ήταν 85,1% με ακρίβεια 92,1%. Όσον αφορά την ομάδα NA έναντι των ΔΕ, η AUC ήταν 90,6% και η ακρίβεια 94,6%. Όσον αφορά την τριπλή διαστρωμάτωση των NA, MCI και ΔΕ, η σχετική ακρίβεια, η ανάκληση και η ειδικότητα για κάθε κατηγορία ήταν σχεδόν 89%, ενώ οι βαθμολογίες F1 και MCC και των δύο σετ ήταν 59,9% και 59,5%, αντίστοιχα. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι χρησιμοποιώντας ένα βαθύ CNN και μια επαναλαμβανόμενη αρχιτεκτονική iRF, η διαστρωμάτωση εικόνων του εγκεφάλου είναι ένα πολλά υποσχόμενο μέσο για την αξιολόγηση της NA και την εξέταση της υποκείμενης αιτιολογίας της νόσου, με την εφαρμογή υπολογιστών και ιατρικών εικόνων για την επίτευξη της πρώιμης βοηθητικής διάγνωσης της NA (Chen, Tang, Liu, & Wei, 2022).

Οι Etmiani, και συν. (2022) ανέπτυξαν και επικύρωσαν ένα τρισδιάστατο μοντέλο βαθιάς μάθησης που προβλέπει την τελική κλινική διάγνωση της NA, της άνοιας με σώματα Lewy (DLB), την MCI και τα φυσιολογικά γνωστικά χαρακτηριστικά (ΔΕ) χρησιμοποιώντας φθόριο 18 φθοριοδεοξυγλυκόζη PET (18F-FDG PET) και συγκρίνοντας την απόδοση του μοντέλου με αυτήν πολλών ειδικών αναγνωστών ιατρών πυρηνικής ιατρικής. Οι αναδρομικές σαρώσεις <sup>18</sup>F-FDG PET για NA, MCI και ΔΕ συλλέχθηκαν από το ADNI (556 ασθενείς από το 2005 έως το 2020) και οι περιπτώσεις ΔΕ και DLB ήταν από την Ευρωπαϊκή Κοινοπραξία DLB (201 ασθενείς από το 2005 έως το 2018). Το εισαγόμενο 3D CNN εκπαιδεύτηκε χρησιμοποιώντας το 90% των δεδομένων και δοκιμάστηκε εξωτερικά χρησιμοποιώντας το 10% καθώς και σε σύγκριση με ανθρώπινους αναγνώστες στο ίδιο ανεξάρτητο σετ δοκιμών. Η απόδοση του μοντέλου αναλύθηκε όσον αφορά την ευαισθησία, την ειδικότητα, την ακρίβεια, την βαθμολογία F1 και την καμπύλη ROC. Η ταξινόμηση των περιφερειακών μεταβολικών αλλαγών που οδηγούν σε οπτική απεικόνιση με τη χρήση ομοιόμορφης πολλαπλής προσέγγισης και προβολής (UMAP). Το προτεινόμενο μοντέλο πέτυχε εμβασμόν κάτω από την καμπύλη ROC 96,2% στην πρόβλεψη της τελικής διάγνωσης της DLB στο ανεξάρτητο σύνολο δοκιμών, 96,4% στην NA, 71,4% στην MCI και



94,7% στο ΔΕ. Η προσοχή του δικτύου που απεικονίζει τον οπίσθιο φλοιό του περιβλήματος είναι σημαντική για κάθε νευροεκφυλιστική ασθένεια και η απεικόνιση UMAP των εξαγόμενων χαρακτηριστικών από το προτεινόμενο μοντέλο καταδεικνύει την πραγματικότητα της ανάπτυξης των δεδομένων διαταραχών (Etmiani, και συν., 2022).

Οι Diogo, και συν. (2022) υλοποίησαν μια πολυδιαγνωστική και γενικεύσιμη προσέγγιση για την διάγνωση MCI και NA χρησιμοποιώντας δομική μαγνητική τομογραφία και BM. Οι ταξινομητές εκπαιδεύτηκαν και δοκιμάστηκαν χρησιμοποιώντας θέματα από τη βάση δεδομένων ADNI (n = 570) και τη βάση δεδομένων έργου OASIS<sup>24</sup> (n = 531). Στα πλαίσια της πολυδιαγνωστικής προσέγγισης, χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι ταξινομητές όπως SVM, RF, LR, κ.α. συγκρίθηκαν και συνδυάστηκαν χρησιμοποιώντας ψηφοφορία για μια απόφαση. Επιπλέον, έγιναν δοκιμές γενίκευσης σε σύνολα δεδομένων και πρωτόκολλα (IR-SPGR<sup>25</sup> και MPRAGE<sup>26</sup>), τον αντίκτυπο της χρήσης μετρήσεων θεωρίας γραφημάτων στην απόδοση διαγνωστικής ταξινόμησης, τη σχετική σημασία των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου στην ταξινόμηση για καλύτερη ερμηνευσιμότητα και μια αξιολόγηση των δυνατοτήτων κλινικής εφαρμογής του ταξινομητή. Συγκεκριμένα, ο ταξινομητής υγιούς γνωστικής ικανότητας (ΔΕ) έναντι NA που εκπαιδεύτηκε και δοκιμάστηκε στον συνδυασμό των συνόλων δεδομένων ADNI και OASIS έλαβε συντελεστή ισοσταθμισμένης ακρίβειας (BAC) 90,6% και συντελεστή συσχέτισης Matthew (MCC) 0,811. Ο ταξινομητής ΔΕ έναντι MCI έναντι NA που εκπαιδεύτηκε και δοκιμάστηκε στο σύνολο δεδομένων ADNI έλαβε 62,1% BAC και 0,438 MCC. Τα χαρακτηριστικά του ιππόκαμπου συνέβαλαν περισσότερο στις αποφάσεις ταξινόμησης (περίπου 25-45%), ακολουθούμενα από τις κροταφικές (περίπου 13%), τις περιφερειακές και τις μετωπικές περιοχές (περίπου 8-13% η καθεμία). Οι ταξινομητές γενικεύτηκαν καλά τόσο σε σύνολα δεδομένων όσο και σε πρωτόκολλα. Οι ερευνητές ανέπτυξαν ένα διαγνωστικό εργαλείο για MCI και NA που εκπαιδεύεται χρησιμοποιώντας σαρώσεις βασικής γραμμής και μια διάγνωση παρακολούθησης ανεξαρτήτως εξέλιξης. Το προτεινόμενο εργαλείο είναι πολυδιαγνωστικό, μπορεί να γενικευτεί σε ανεξάρτητες πηγές δεδομένων και πρωτόκολλα απόκτησης και με

---

<sup>24</sup> Σειρά Μελετών Απεικόνισης Ανοικτής Πρόσβασης

<sup>25</sup> Ακολουθία αλλοιωμένης ηχούς κλίσης κατά την προετοιμασία ανάκτησης αναστροφής

<sup>26</sup> Ακολουθία ηχούς κλίσης κατά την προετοιμασία για μαγνήτιση

διαφανώς αναφερόμενη απόδοση. Βαθμολογημένο ως δυνητικά κλινικά εφαρμόσιμο, το εργαλείο μπορεί να είναι κλινικά χρήσιμο για την ενημέρωση των διαγνωστικών αποφάσεων στην άνοια, εάν είναι επιτυχές σε κλινικές δοκιμές πραγματικών καταστάσεων (Diogo, Ferreira, & Prata, 2022).

Οι Qiao, και συν. (2022) πρότειναν μια προσέγγιση εξαγωγής χαρακτηριστικών χωρικού και χρονικού τομέα για τη ΝΑ και τη διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (ΔΑΦ) - υποβοηθούμενη από τη διάγνωση που εκμεταλλεύεται τη δυναμική συνδεσιμότητα μεταξύ ανεξάρτητων λειτουργικών υποδικτύων στον εγκέφαλο. Εν συντομία, ανεξάρτητα υποδίκτυα λήφθηκαν με χρήση της εφαρμογή ανεξάρτητης ανάλυσης χωρικών συνιστωσών (SICA) στα προεπεξεργασμένα δεδομένα fMRI. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε μια προσέγγιση συρόμενου παραθύρου για την τμηματοποίηση της χρονοσειράς των χωρικών στοιχείων. Μετά από αυτό, οι λειτουργικές συνδέσεις μέσα στο παράθυρο αποκτήθηκαν διαδοχικά. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση ένα χρονικά ευαίσθητο δίκτυο μακροπρόθεσμης βραχυπρόθεσμης μνήμης (LSTM). Τα πειραματικά αποτελέσματα σχετικά με τα σύνολα δεδομένων ADNI και Ανταλλαγή Δεδομένων Απεικόνισης Αυτιστικού Εγκεφάλου (ABIDE) έδειξαν ότι η προτεινόμενη μέθοδος πρόβλεψε αποτελεσματικά την ασθένεια στο πρώιμο στάδιο και ξεπέρασε τους υπάρχοντες αλγόριθμους. Η δυναμική λειτουργική ισχύς συνδεσιμότητας (dFCS) μεταξύ των διαφορετικών συστατικών του εγκεφάλου θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τη διάγνωση ασθενειών όπως η ΝΑ και η ΔΑΦ, παρέχοντας μια αξιόπιστη βάση για τη μελέτη της συνδετομικής<sup>27</sup> του εγκεφάλου (Qiao, Wang, Liu, Xu, & Wang, 2022).

Οι Tuan, και συν. (2022) πρότειναν μια αποτελεσματική προσέγγιση για τη διάγνωση της ΝΑ από μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου (MRI) που περιλαμβάνει δύο φάσεις: I) κατάτμηση και II) ταξινόμηση, και οι δύο βασισμένες στη ΒΜ. Αφού τμηματοποιηθούν οι απεικονίσεις των εγκεφαλικών ιστών από ένα μοντέλο που συνδυάζει το μοντέλο μίξης Gauss (GMM) και το CNN, ένα νέο μοντέλο που συνδυάζει την XGBoost και μια SVM χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση της ΝΑ με βάση τους κατακερματισμένους ιστούς. Η νέα μέθοδος αξιολογήθηκε

---

<sup>27</sup> Η συνδετομική είναι η μελέτη των δομικών και λειτουργικών συνδέσεων του εγκεφάλου μεταξύ των κυττάρων, η οποία απεικονίζεται ως σύνδεσμος σε ένα περιεκτικός χάρτης των νευρωνικών συνδέσεων στον εγκέφαλο (connectome)

χρησιμοποιώντας τα σύνολα δεδομένων NA-86 και NA-126 από τη βάση δεδομένων ADNI που οδηγούν σε συντελεστή ομοιότητας Dice 0,96 για τμηματοποίηση και στα δύο σύνολα δεδομένων και ακρίβεια 0,88 και 0,80 για ταξινόμηση, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η BM δίνει εξέχοντα αποτελέσματα για τμηματοποίηση και εξαγωγή χαρακτηριστικών στην επεξεργασία ιατρικής εικόνας. Ο συνδυασμός XGboost και SVM βελτιώνει τα αποτελέσματα που λαμβάνονται (Tuan, Pham, Kim, & Tavares, 2022).

Οι Wang, και συν. (2022) προσπαθώντας να καταστείλουν την υπερπροσαρμογή που προκαλείται από περιορισμένα δεδομένα, πρότειναν ένα υβριδικό πλαίσιο BM που αποτελείται από πολλαπλά CNNs που εξάγουν αυτόματα χαρακτηριστικά εικόνας MRI από τμήματα του εγκεφάλου, τα οποία σχετίζονται με τη γνωστική μείωση σύμφωνα με κλινικά ευρήματα, και ένα SVM που χρησιμοποιεί εξαγόμενα χαρακτηριστικά εικόνας μαζί με πληροφορίες που δεν αφορούν εικόνα για να κάνει ισχυρές τελικές προβλέψεις. Τα πειραματικά αποτελέσματα δείχνουν ότι το προτεινόμενο μοντέλο επιτυγχάνει ανώτερη απόδοση (ακρίβεια: 0,88, εμβαδόν κάτω από την καμπύλη AUC: 0,95) σε σύγκριση με άλλες μεθόδους αιχμής. Επιπλέον, το προτεινόμενο πλαίσιο επιδεικνύει υψηλή δυνατότητα γενίκευσης ως αποτέλεσμα αξιολογήσεων χρησιμοποιώντας ένα εντελώς διαφορετικό σύνολο δεδομένων κοόρτης (ακρίβεια: 0,84, AUC: 0,91) που συλλέγεται από διαφορετικό πληθυσμό από αυτόν που χρησιμοποιείται για εκπαίδευση (Wang, και συν., 2022).

Οι Bhagyashree και Muralikrishna, (2022) διερεύνησαν την ταξινόμηση των υπό εξέταση περιπτώσεων χρησιμοποιώντας ένα Δίκτυο Perceptron<sup>28</sup> πολλαπλών επιπέδων (MLPN) και επίσης συνέκριναν το αποτέλεσμα με άλλους τύπους αξιολόγησης περιπτώσεων. Το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει λεπτομέρειες 466 περιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένων ανδρών και γυναικών με διαφορετικά επίπεδα εκπαίδευσης. Ένα πολυστρωματικό νευρωνικό δίκτυο χρησιμοποιείται για ταξινόμηση. Χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές δομές MLPN. Το μοντέλο αξιολογείται χρησιμοποιώντας ένα σετ αξιολόγησης με διασταυρούμενη επικύρωση και εκπαίδευσης τόσο για μεμονωμένα όσο και για πολλαπλά κρυφά επίπεδα. Τα αποτελέσματα συγκρίνονται. Η ακρίβεια ταξινόμησης είναι 99,35%, για το δίκτυο MLPN για 10πλάσια διασταυρούμενη επικύρωση. Για το ίδιο σύνολο δεδομένων, το

---

<sup>28</sup> Αντίληπτρο

σει εκπαίδευσης εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη δεκαπλάσια διασταυρούμενη επικύρωση. Το εύρημα συνάγει ότι για το ίδιο σύνολο δεδομένων το MLPN έχει καλύτερη ακρίβεια ταξινομητή, ακρίβεια και ανάκληση σε σύγκριση με τον αλγόριθμο μέθοδο Naïve Bayes (Bhagyashree & Muralikrishna, 2022).

Οι Sharma, και συν. (2022), προτείνουν ένα μοντέλο τροποποιημένης μονάδας έναρξης (inception module) βασισμένο στη μάθηση μεταφοράς με μεθόδους προεπεξεργασίας κανονικοποίησης και προσθήκης δεδομένων. Το προτεινόμενο μοντέλο πέτυχε ακρίβεια 94,92% και ευαισθησία 94,94%. Από τα αποτελέσματα συνάγεται το συμπέρασμα ότι το προτεινόμενο μοντέλο αποδίδει καλύτερα από άλλα μοντέλα τελευταίας τεχνολογίας. Για εκπαιδευτικούς σκοπούς, χρησιμοποιήθηκε ένα σύνολο δεδομένων Kaggle που περιελάμβανε 6.200 εικόνες, με 896 ήπιας άνοιας (M.D) εικόνες, 64 μέτριας άνοιας (Mod.D) εικόνες και 3.200 μη άνοιας (N.D) εικόνες και 1.966 πραγματικά ήπιας άνοιας (V). εικόνες. Αυτά τα μοντέλα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη κλινικά χρήσιμων αποτελεσμάτων που είναι κατάλληλα για την περιγραφή ανακοινώσεων σε εικόνες MRI.

### 5.3.6 2023

Οι Arana & Rao (2023) σε αντίθεση με τις περισσότερες τρέχουσες μελέτες που για τη NA και τις MCI χρησιμοποιούν μια μέθοδο μονότροπων δεδομένων για να κάνουν προβλέψεις όπως τα στάδια NA. Η συγχώνευση πολυτροπικών δεδομένων μπορεί να παρέχει μια ολιστική άποψη της ανάλυσης της σταδιοποίησης της NA. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τη BM για την ολοκληρωμένη ανάλυση της απεικόνισης MRI, των γενετικών πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) και των δεδομένων κλινικών δοκιμών (ηλεκτρονικά αρχεία υγείας – EHR) για την ταξινόμηση των ασθενών σε NA, MCI και ΔΕ. Επίσης χρησιμοποίησαν αυτο-κωδικοποιητές στοίβαξης για την εξαγωγή χαρακτηριστικών από κλινικά και γενετικά δεδομένα καθώς και τρισδιάστατα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (3D-CNN) για δεδομένα απεικόνισης. Ανέπτυξαν επίσης μια νέα μέθοδο ερμηνείας δεδομένων για να εντοπίσουν χαρακτηριστικά κορυφαίας απόδοσης που μαθαίνονται από τα βαθιά μοντέλα με ανάλυση ομαδοποίησης και διαταραχών. Χρησιμοποιώντας το σύνολο δεδομένων ADNI, απέδειξαν ότι τα βαθιά μοντέλα υπερτερούν των ρηχών μοντέλων, συμπεριλαμβανομένων των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης (SVM), των δέντρων αποφάσεων, των τυχαίων δασών και των k-πλησιέστερων γειτόνων. Επιπλέον, απέδειξαν ότι η ενσωμάτωση πολυτροπικών δεδομένων υπερέχει των μοντέλων

μονότροπικών δεδομένων όσον αφορά την ακρίβεια, την ανάκληση και τη μέση βαθμολογία F1. Συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν μοντέλα BM για την εκτέλεση πολυτροπικής σύντηξης δεδομένων (δηλαδή απεικόνιση, δεδομένα EHR και γονιδιωματικό SNP) για την ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες ΔΕ, MCI και ΝΑ. Επίσης αυτόματους κωδικοποιητές αποθορυβοποίησης στοιβαγμένους για EHR και SNP και 3D-CNN για δεδομένα απεικόνισης MRI. Αφού τα δίκτυα εκπαιδεύονται ξεχωριστά για κάθε μέθοδο δεδομένων, εφαρμόζονται δέντρα απόφασης, τυχαία δάση, SVM και k-NN για τη διεξαγωγή ολοκληρωμένης ταξινόμησης στη σταδιοποίηση της ΝΑ.

Το αποθετήριο δεδομένων ADNI περιέχει απεικονιστικά, κλινικά και γενετικά δεδομένα για περισσότερους από 2220 ασθενείς που εκτείνονται σε τέσσερις μελέτες. Η συγκεκριμένη μελέτη επικεντρώνεται στα ADNI1, 2 και GO. Τα δεδομένα απεικόνισης (ADNI1, 2 και GO) αποτελούνται από εικόνες MRI και PET, από τις οποίες χρησιμοποιούμε δεδομένα MRI διατομής που αντιστοιχούν στις βασικές εξετάσεις από το ADNI1 (n = 503 ασθενείς). Συνολικά, 220 ασθενείς έχουν και τις τρεις τρόπους δεδομένων, 588 ασθενείς έχουν SNP και EHR, 283 ασθενείς έχουν απεικόνιση και EHR, οι υπόλοιποι ασθενείς έχουν μόνο δεδομένα EHR. Τα ευρήματα των προτεινόμενων μοντέλων ανέδειξαν τον ιππόκαμπο, τις περιοχές του εγκεφάλου της αμυγδαλής και το τεστ RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) ως κορυφαία χαρακτηριστικά, τα οποία είναι σύμφωνα με τη γνωστή βιβλιογραφία ΝΑ (Aparna & Rao, 2023).

## Κεφάλαιο 6 Συζήτηση

Οι διαδικασίες BM συνδυάζουν δομική μαγνητική τομογραφία (MRI), τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), δημογραφικά, νευροψυχολογικά και γενετικά δεδομένα APOe4 ως δεδομένα εισόδου. Η παρούσα εργασία παρέχει μια εστιασμένη συζήτηση των εφαρμογών BM για την NA χρησιμοποιώντας δεδομένα από μία ή πολλές πλατφόρμες. Συγκεκριμένα, εξετάζουμε τις ακόλουθες πέντε πτυχές εφαρμογών: (i) ταξινόμηση ασθενειών, (ii) υποτυποποίηση, (iii) πρόβλεψη εξέλιξης της νόσου, (iv) ανακάλυψη βιοδεικτών και (v) επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων.

Οι ασθενείς με NA περνούν συνήθως μια μακρά πρόδρομη φάση όταν μπορούν να εφαρμοστούν αποτελεσματικές θεραπευτικές στρατηγικές για την καθυστέρηση ή την αλλαγή της έναρξης των συμπτωμάτων. Για την αποτελεσματική και ακριβή αναγνώριση των ασθενών με NA ή των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν NA, έχει διεξαχθεί μια σειρά μελετών για την ταξινόμηση της NA από ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI) και από το Δείγμα Ελέγχου υγιών ατόμων. Τα δεδομένα απεικόνισης, συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (EEG), είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι τύποι δεδομένων για μελέτες ταξινόμησης. Οι πρώιμες εργασίες για την ταξινόμηση των ασθενών με NA από φυσιολογικούς ελέγχους υιοθετούν κυρίως παραδοσιακές μεθόδους BM, όπως SVM, αντίληπτο<sup>29</sup> πολλαπλών επιπέδων (Bhagyashree & Muralikrishna, 2022), αυτοκωδικοποιητή και συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο. Αυτές οι μέθοδοι γενικά μπορούν να επιτύχουν ακρίβεια ταξινόμησης ~0,9. Μερικές τροποποιημένες εκδόσεις παραδοσιακών μεθόδων, όπως η λογιστική παλινδρόμηση διεργασιών Bayesian Gauss και η ελαστική λογιστική παλινδρόμηση (Tuan, Pham, Kim, & Tavares, 2022), έχουν επίσης δείξει ευνοϊκή απόδοση με ακρίβεια ταξινόμησης ~0,95. Με την ραγδαία ανάπτυξη της BM, οι ερευνητές άρχισαν επίσης να εφαρμόζουν σχετικές τεχνικές για την ταξινόμηση των δεδομένων απεικόνισης για τη διάγνωση της NA. Για παράδειγμα, το DeepAD χρησιμοποίησε την αρχιτεκτονική Inception σε δεδομένα MRI για να επιτύχει ακρίβεια πρόβλεψης μεγαλύτερη από 0,98 (Sharma, και συν., 2022).

---

<sup>29</sup> perceptron

Αυτά τα μοντέλα σχεδιάζονται συνήθως μόνο για δεδομένα 2D. Επί του παρόντος, πολλές μελέτες εργάζονται για την επέκταση των CNN σε τρισδιάστατα δεδομένα που είναι πιο συνηθισμένα στη νευροαπεικόνιση (MRI, PET) (Liu, Cheng, Wang, & Wang, 2018; Hosseini-Asl, και συν., 2018; Kruthika, Rajeswari, & Maheshappa, 2018; Feng, και συν., 2019; Etminani, και συν., 2022; Tuan, Pham, Kim, & Tavares, 2022).

Οι μέθοδοι BM έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση νευροψυχολογικών δεδομένων, όπως τα ακουστικά, σημασιολογικά και συντακτικά στοιχεία των εγγραφών ομιλίας. Όταν είναι διαθέσιμα εξαγόμενα χαρακτηριστικά, έχουν εφαρμοστεί μέθοδοι για την ταξινόμηση ασθενών με ΝΑ από υγιείς μάρτυρες με ακρίβεια ~0,80. Αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν το δέντρο αποφάσεων, τη μηχανή διανυσμάτων υποστήριξης (SVM) (Kruthika, Rajeswari, & Maheshappa, 2018) και το τυχαίο δάσος. Όταν το κείμενο ακατέργαστης γλώσσας παρουσιάζει ενδιαφέρον, έχουν εφαρμοστεί μέθοδοι BM όπως το δέντρο αποφάσεων αλλά πέτυχαν μόνο ακρίβεια ~0,83. Αντίθετα, τα μοντέλα BM έδειξαν το πλεονέκτημά τους αποκτώντας ακρίβεια μεγαλύτερη από 0,90 στις ίδιες ρυθμίσεις (Chien, και συν., 2019; Liu, Zhao, Chen, & Wang, 2020; Barral, και συν., 2020; Shimoda, Li, Hayashi, & Kondo, 2021).

Παραδείγματα εφαρμογών περιλαμβάνουν το μοντέλο γλώσσας νευρωνικού δικτύου μεγάλου βάθους (deep neural network) και το μοντέλο βραχυπρόθεσμης μνήμης μακράς διάρκειας συνελκτικού νευρωνικού δικτύου (LSTM-CNN) (Karlekar, Niu, & Bansal, 2018). Άλλες εργασίες που χρησιμοποιούν πολυτροπικά δεδομένα περιλαμβάνουν συνδυασμό διαφορετικών πλατφορμών δεδομένων απεικόνισης (Lee, Nho, Kang, Sohn, & Kim, 2019), π.χ. MRI και PET με στοιβαγμένο αυτόματο κωδικοποιητή (Lin, Lin, & Lane, 2020; Sharma, και συν., 2022), MRI και FDG-PET από βαθύ νευρωνικό δίκτυο (Ding, και συν., 2019) συνδυάζοντας δεδομένα απεικόνισης και χαρακτηριστικά του ασθενούς, π.χ. Δείκτες μαγνητικής τομογραφίας και εγκεφαλονωτιαίου υγρού από SVM, μαγνητική τομογραφία και κλινικά χαρακτηριστικά από τοπική σταθμισμένη μάθηση και από XGBoost (Shimoda, Li, Hayashi, & Kondo, 2021; Tuan, Pham, Kim, & Tavares, 2022), μαγνητική τομογραφία και νευροψυχολογικά δεδομένα καθώς και βιοδείκτες από βαθύ νευρωνικό δίκτυο πολλαπλών εργασιών (Spasov, Passamonti, Duggento, Liò, & Toschi, 2019) και ο συνδυασμός δεδομένων από πολλαπλές πλατφόρμες ομικής (Qiao, Wang, Liu, Xu, & Wang, 2022), π.χ. γονιδιακή έκφραση και δεδομένα μεθυλίωσης DNA από βαθύ νευρωνικό δίκτυο (Park, Ha, & Park, 2020).

Μια ανασκόπηση των παραπάνω μελετών ταξινόμησης αποκαλύπτει ότι όλες οι παραπάνω μελέτες ταξινόμησης αποκαλύπτουν ότι η ενοποίηση πολλαπλών πηγών δεδομένων δεν παρέχει απαραίτητα μεγαλύτερη ακρίβεια από τη χρήση μιας ενιαίας πλατφόρμας δεδομένων. Ωστόσο, οι μελέτες που χρησιμοποιούν δεδομένα απεικόνισης τείνουν να έχουν καλύτερη απόδοση πρόβλεψης από εκείνες χωρίς δεδομένα απεικόνισης. Ομοίως, τα μοντέλα BM τείνουν να παράγουν υψηλότερη ακρίβεια. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η ταξινόμηση των ασθενών με MCI από ΔΕ ή ΝΑ από MCI είναι δυσκολότερα προβλήματα από την ταξινόμηση της ΝΑ από ΔΕ, που έχουν πάντα χαμηλότερη ακρίβεια (0,76 έως 0,87) (Böhle, Eitel, Weygandt, & Ritter, 2019; Li, Habes, Wolk, & Fan, 2019; Qureshi, Ryu, Song, Lee, & Lee, 2019; Chen, Tang, Liu, & Wei, 2022).

Όσον αφορά την υψηλότερη απόδοση των προτεινόμενων μοντέλων (άνω του 90%), στη μελέτη των Sprason, και συν. (2019) επιτεύχθηκε εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (AUC) 0,925 για την διάκριση των ασθενών με MCI που ανέπτυξαν ΝΑ εντός 3 ετών από εκείνους τους ασθενείς με σταθερή MCI κατά την ίδια χρονική περίοδο και επίσης AUC 1 και 100% ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα κατά την ταξινόμηση των ασθενών με ΝΑ από το Δείγμα Ελέγχου. Οι Bhagyashree και Muralikrishna (2022) πέτυχαν ακρίβεια ταξινόμησης 99,35%, ακρίβεια 0,993 και ανάκληση είναι 0,994 για το δίκτυο MLPN για 10πλάσια διασταυρούμενη επικύρωση. Στην μελέτη των Diogo, και συν. (2022) ο ταξινομητής υγιούς γνωστικής ικανότητας (ΔΕ) έναντι ΝΑ που εκπαιδεύτηκε και δοκιμάστηκε στον συνδυασμό των συνόλων δεδομένων ADNI και OASIS έλαβε συντελεστή ισοσταθμισμένης ακρίβειας (BAC) 90,6%. Οι Etmiani, και συν. (2022) πρότειναν ένα μοντέλο που πέτυχε εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC 96,2% στην πρόβλεψη της τελικής διάγνωσης της DLB στο ανεξάρτητο σύνολο δοκιμών, 96,4% στην ΝΑ, 71,4% στην MCI και 94,7% στο ΔΕ, η οποία στην καμπύλη ROC ξεπέρασε την απόδοση των ανθρώπινων αναγνωστών. Οι Feng, και συν. (2020) πρότειναν ένα μοντέλο 3D-CNN-SVM που απέδωσε τριαδική ακρίβεια ταξινόμησης 93,71%, 96,82% και 96,73% για διαγνώσεις ΔΕ, MCI και ΝΑ, αντίστοιχα αλλά καλύτερη απόδοση για δυαδική ταξινόμηση. Η πρόβλεψη «ΔΕ έναντι MCI» έδειξε ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα 98,90%, 98,90% και 98,80%, ενώ η «ΔΕ έναντι ΝΑ» πέτυχε ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα 99,10%, 99,80% και 98,40%, ενώ η «MCI έναντι ΝΑ» πέτυχε χαμηλότερες αποδόσεις. Στην μελέτη των Islam και Zhang (2018) επιτεύχθηκε ακρίβεια του προτεινόμενου μοντέλου 93,18% έως 94%. Οι



Sharma, και συν (2022) πέτυχαν ακρίβεια 94,92% με ευαισθησία 94,94%. Οι Liu, και συν. (2018) είχαν αποτελεσματικότητα 93,26%. Οι Feng, και συν. (2019) πρόβλεψαν με επιτυχία 94,82% κατά μέσο όρο τη διαφοροποίηση της σοβαρότητας της ΝΑ, ενώ για την πρόβλεψη της προϊούσας MCI και της σταθεροποιημένης MCI από την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα πέτυχαν χαμηλότερα ποσοστά. Οι Karlekar, και συν. (2018) διαπίστωσαν ότι τα μοντέλα CNN, LSTM και CNN-LSTM πέτυχαν ακρίβεια κάτω του 90%. Εναλλακτικά τροφοδοτώντας τα ήδη χαρακτηρισμένα δεδομένα στο προτεινόμενο μοντέλο τους CNN-LSTM, αυτό πέτυχε ακρίβεια 91,1%. Οι Jo, και συν. (2020) πρότειναν ένα μοντέλο ταξινόμησης ΝΑ βασισμένο σε 3D CNN που απέδωσε μέση ακρίβεια 90,8%. Οι Chen, και συν. (2022) πρόβλεψαν την ομάδα ΝΑ έναντι των ΔΕ με μέση AUC 90,6%.

Όσον αφορά την καινοτομία των προτεινόμενων μοντέλων και την άμεση χρησιμότητά τους ανεξάρτητα από τα αριθμητικά ποσοστά επιτυχίας, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Wang, και συν (2022) καθώς οι ερευνητές μελέτησαν την περίπτωση της έλλειψης δεδομένων. Πράγματι, η περίπτωση αυτή είναι συχνή σε χώρες όπου δεν υπάρχουν μεγάλες βάσεις δεδομένων όπως στην Ελλάδα. Το προτεινόμενο μοντέλο πέτυχε ανώτερη απόδοση (ακρίβεια: 88%, εμβαδόν κάτω από την καμπύλη AUC: 0,95) σε σύγκριση με άλλες μεθόδους αιχμής που ίσως φαίνεται υποδεέστερο των προαναφερθέντων. Όμως, το προτεινόμενο πλαίσιο πέτυχε υψηλή δυνατότητα γενίκευσης ως αποτέλεσμα αξιολογήσεων χρησιμοποιώντας ένα εντελώς διαφορετικό σύνολο δεδομένων κούρτης (ακρίβεια: 84%, AUC: 0,91) που συλλέγεται από διαφορετικό πληθυσμό από αυτόν που χρησιμοποιείται για εκπαίδευση και επιτυγχάνει τους στόχους του με σημαντικό περιορισμό των διαθέσιμων δεδομένων. Σε ένα περιβάλλον όπως του ελληνικού χώρου και συστήματος υγείας είναι εξαιρετικά χρησιμότερο από τα άλλα που πέτυχαν τις υψηλές επιδόσεις τους με πλήρη επάρκεια δεδομένων που στον ελληνικό χώρο είναι ανέφικτη.

Επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες που προτείνουν μοντέλα που λαμβάνουν τα δεδομένα τους που χρησιμοποιούνται ως προγνωστικοί δείκτες εκτός του MRI και από κλινικά δεδομένα, όπως δημογραφικά στοιχεία, γνωστικές εκτιμήσεις, γενετικούς και βιοχημικούς δείκτες συλλεγόμενα μέσα στην κλινική, περιορισμένο σύνολο πληροφοριών σχετικά με κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και βαθμολογίες νευροψυχολογικών τεστ (Shmulev & Belyaev, 2018; Grassi, και συν., 2019).

Ειδικότερη περίπτωση είναι τα προτεινόμενα μοντέλα που συλλέγουν δεδομένα ομιλίας και οφθαλμικής κίνησης που είναι σχετικά ευκολότερα στην πρόσβαση σε περιβάλλοντα έλλειψης δεδομένων MRI (Karlekar, Niu, & Bansal, 2018; Fritsch, Wankerl, & Noth, 2019; Chien, και συν., 2019; Shimoda, Li, Hayashi, & Kondo, 2021).

Ιδιαίτερα καινοτόμες είναι οι μελέτες που αφορούν δεδομένα γονιδιακής έκφρασης μεγάλης κλίμακας (GWAS) και δεδομένα μεθυλίωσης DNA ή/και γενετικών πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) (Park, Ha, & Park, 2020; Aparna & Rao, 2023). Επίσης ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες είναι οι μελέτες προεπιλογής χαρακτηριστικών με χρήση μιας Γεννήτριας Ακολουθίας Χαρακτηριστικών (FSG) για τον χαρακτηρισμό. (Chien, και συν., 2019; Liu, Zhao, Chen, & Wang, 2020; Bhagyashree & Muralikrishna, 2022). Ακόμη, η χρήση δεδομένων fs-fMRI για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ΝΑ (Qureshi, Ryu, Song, Lee, & Lee, 2019) και τα δυναμικά πολυπαραγοντικά χωροχρονικά χαρακτηριστικά fMRI που χρησιμεύουν για την αξιολόγηση της δυναμικής λειτουργικής ισχύος συνδεσιμότητας (dFCS) που χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης (Qiao, Wang, Liu, Xu, & Wang, 2022) είναι πολύ υποσχόμενη για το μέλλον. Τέλος, οι αλγόριθμοι πολυτροπικής σύντηξης δεδομένων επίσης παρουσιάζουν ενδιαφέρον για το μέλλον (Lee, Nho, Kang, Sohn, & Kim, 2019; Qiu, και συν., 2020; Aparna & Rao, 2023).

## Συμπεράσματα

Οι προσεγγίσεις BM απαιτούν τεράστιες ποσότητες δεδομένων για να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα ακρίβειας απόδοσης. Σε περιορισμένα επί του παρόντος δεδομένα νευροαπεικόνισης, οι υβριδικές μέθοδοι που συνδυάζουν παραδοσιακές μεθόδους BM για διαγνωστική ταξινόμηση με προσεγγίσεις BM για εξαγωγή χαρακτηριστικών απέδωσαν καλύτερη απόδοση και μπορούν να είναι μια καλή εναλλακτική για τη διαχείριση των περιορισμένων δεδομένων. Στην περίπτωση αυτή, ένας αυτόματος κωδικοποιητής χρησιμοποιείται για την αποκωδικοποίηση των αρχικών τιμών της εικόνας, καθιστώντας τες παρόμοιες με την αρχική εικόνα, την οποία στη συνέχεια συμπεριλαμβάνει ως είσοδο, αξιοποιώντας έτσι αποτελεσματικά τα περιορισμένα δεδομένα νευροαπεικόνισης. Αν και οι υβριδικές προσεγγίσεις έχουν αποφέρει σχετικά καλά αποτελέσματα, δεν εκμεταλλεύονται πλήρως τις δυνατότητες της BM, η οποία εξάγει αυτόματα χαρακτηριστικά από μεγάλες ποσότητες δεδομένων νευροαπεικόνισης. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος βαθιάς μάθησης στις μελέτες όρασης υπολογιστή είναι το CNN, το οποίο ειδικεύεται στην εξαγωγή χαρακτηριστικών από εικόνες. Πρόσφατα, τα τρισδιάστατα μοντέλα CNN που χρησιμοποιούν πολυτροπικές εικόνες PET [FDG-PET και [18F]florbetapir PET] έδειξαν καλύτερη απόδοση για την ταξινόμηση NA έναντι ΔΕ και για την πρόβλεψη της μετατροπής MCI σε NA.

Οι αλγόριθμοι και οι εφαρμογές BM συνεχίζουν να εξελίσσονται, παράγοντας την καλύτερη απόδοση σε περιπτώσεις κλειστού τύπου, όπως η αναγνώριση εικόνας (Marcus, 2017). Λειτουργεί ιδιαίτερα καλά όταν το συμπέρασμα είναι έγκυρο, δηλαδή, τα περιβάλλοντα εκπαίδευσης και δοκιμής είναι παρόμοια. Μια αδυναμία της BM είναι η δυσκολία τροποποίησης της πιθανής μεροληψίας στο δίκτυο όταν η πολυπλοκότητα είναι πολύ μεγάλη για να εγγυηθεί τη διαφάνεια και την αναπαραγωγικότητα. Το πρόβλημα μπορεί να λυθεί μέσω της συσσώρευσης δεδομένων νευροαπεικόνισης μεγάλης κλίμακας και με τη μελέτη των σχέσεων μεταξύ BM και χαρακτηριστικών. Η αποκάλυψη των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για την απόκτηση του αποτελέσματος και οι μέσες τιμές από επαρκείς πειραματισμούς μπορούν να μετριάσουν το ζήτημα της αναπαραγωγικότητας. Δεν μπορούν όμως να λυθούν όλα τα προβλήματα με τη BM. Η BM που εξάγει χαρακτηριστικά απευθείας από τα δεδομένα εισόδου χωρίς προ-επεξεργασία για την επιλογή χαρακτηριστικών, δυσκολεύεται να ενσωματώσει διαφορετικές μορφές δεδομένων ως είσοδο, όπως η νευροαπεικόνιση και

τα γενετικά δεδομένα. Επειδή η προσαρμογή των βαρών για τα δεδομένα εισόδου εκτελείται αυτόματα σε ένα κλειστό δίκτυο, η προσθήκη πρόσθετων δεδομένων εισόδου στο κλειστό δίκτυο προκαλεί σύγχυση και ασάφεια. Μια υβριδική προσέγγιση, ωστόσο, υιοθετεί τις πρόσθετες πληροφορίες μετά από επεξεργασία μηχανικής εκμάθησης και τις νευροεικόνες μετά από επεξεργασία BM πριν συνδυάσει τα δύο αποτελέσματα. Θα σημειωθεί πρόοδος στη BM ξεπερνώντας αυτά τα ζητήματα ενώ θα παρουσιάζονται συγκεκριμένες λύσεις για το πρόβλημα. Καθώς αποκτώνται όλο και περισσότερα δεδομένα, η έρευνα που χρησιμοποιεί τη BM θα έχει μεγαλύτερη επίδραση. Η επέκταση του 2D CNN σε 3D CNN είναι σημαντική, ειδικά στη μελέτη της ΝΑ, η οποία ασχολείται με πολυτροπικές νευροεικόνες και επίσης τα Παραγωγικά Ανταγωνιστικά Δίκτυα (GAN) μπορεί να είναι εφαρμόσιμα για τη δημιουργία συνθετικών ιατρικών εικόνων για αύξηση δεδομένων (XGoodfellow, Pouget-Abadie, Mirza, & Xu, 2014).

Επιπλέον, η ενισχυτική μάθηση<sup>30</sup> (Sutton. & Barto, 2018), μια μορφή μάθησης που προσαρμόζεται στις αλλαγές των δεδομένων καθώς λαμβάνει τη δική της απόφαση με βάση το περιβάλλον, μπορεί επίσης να αποδείξει ότι έχει εφαρμογή στον τομέα της ιατρικής. Η έρευνα της ΝΑ που χρησιμοποιεί τη BM εξακολουθεί να εξελίσσεται για την επίτευξη καλύτερης απόδοσης και διαφάνειας. Καθώς τα πολυτροπικά δεδομένα νευροαπεικόνισης και οι πόροι υπολογιστών αυξάνονται γρήγορα, η έρευνα για τη διαγνωστική ταξινόμηση της ΝΑ χρησιμοποιώντας BM στρέφεται προς ένα μοντέλο που χρησιμοποιεί μόνο αλγόριθμους BM και όχι υβριδικές μεθόδους, ενώ αναπτύσσονται μέθοδοι για την ενσωμάτωση εντελώς διαφορετικών μορφών δεδομένων σε ένα δίκτυο BM.

Οι παραδοσιακές προσεγγίσεις μηχανικής εκμάθησης ενδέχεται να απαιτούν τη συμμετοχή ειδικών στα βήματα προεπεξεργασίας για την εξαγωγή χαρακτηριστικών και την επιλογή από εικόνες. Ωστόσο, δεδομένου ότι η BM δεν απαιτεί ανθρώπινη παρέμβαση αλλά εξάγει χαρακτηριστικά απευθείας από τις εικόνες εισόδου, η διαδικασία προεπεξεργασίας δεδομένων δεν είναι συνήθως απαραίτητη, επιτρέποντας ευελιξία στην εξαγωγή ιδιοτήτων με βάση διάφορες εισόδους που βασίζονται σε δεδομένα. Ως εκ τούτου, η BM μπορεί να δημιουργήσει το κατάλληλο μοντέλο σε κάθε στιγμή της εκτέλεσης του αλγορίθμου. Η ευελιξία της έχει αναδείξει την BM ως μέθοδο

---

<sup>30</sup> Reinforcement Learning

καλύτερης απόδοσης από άλλες παραδοσιακές μηχανικές μάθησης που στηρίζονται στην προεπεξεργασία. Ωστόσο, αυτή η πτυχή της BM δημιουργεί αναγκαστικά αβεβαιότητα σχετικά με το ποια χαρακτηριστικά θα εξάγονταν σε κάθε περίπτωση, και εκτός εάν υπάρχει ειδικός σχεδιασμός για το χαρακτηριστικό, είναι πολύ δύσκολο να δείξουμε ποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά εξήχθησαν μέσα από τα δίκτυα (XGoodfellow, Rouget-Abadie, Mirza, & Xu, 2014). Όσον αφορά τη διαφάνεια του αλγορίθμου BM, ο οποίος έχει πολλαπλά κρυφά επίπεδα, λόγω της πολυπλοκότητας του είναι επίσης δύσκολο να προσδιοριστεί πώς αυτά τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά οδηγούν σε ένα συμπέρασμα και στη σχετική σημασία συγκεκριμένων χαρακτηριστικών ή υποκατηγοριών χαρακτηριστικών. Αυτός είναι ένας σημαντικός περιορισμός για τις μηχανιστικές μελέτες όπου η κατανόηση της πληροφοριακής πληρότητας συγκεκριμένων χαρακτηριστικών είναι επιθυμητή για την κατασκευή μοντέλων. Αυτές οι αβεβαιότητες και οι πολυπλοκότητες τείνουν να κάνουν τη διαδικασία επίτευξης υψηλής ακρίβειας αδιαφανή και επίσης δυσκολεύουν τη διόρθωση τυχόν προκαταλήψεων που προκύπτουν από ένα δεδομένο σύνολο δεδομένων. Αυτή η έλλειψη σαφήνειας περιορίζει επίσης τη δυνατότητα εφαρμογής των ληφθέντων αποτελεσμάτων σε άλλες περιπτώσεις χρήσης. Πάντως το θέμα της διαφάνειας συνδέεται με τη σαφήνεια των αποτελεσμάτων από τη μηχανική μάθηση και δεν είναι ένα πρόβλημα που περιορίζεται στη BM. Παρά την απλή αρχή, η πολυπλοκότητα του αλγορίθμου καθιστά δύσκολη τη μαθηματική περιγραφή. Όταν ένα αντίληπτο εξελίσσεται σε ένα νευρωνικό δίκτυο προσθέτοντας περισσότερα κρυφά στρώματα, γίνεται ακόμη πιο δύσκολο να εξηγηθεί γιατί έγινε μια συγκεκριμένη πρόβλεψη. Η ταξινόμηση NA που βασίζεται σε τρισδιάστατες πολυτροπικές ιατρικές εικόνες με BM περιλαμβάνει μη γραμμικά συνελκτικά στρώματα και ομαδοποίηση που έχουν διαφορετική διάσταση από τα δεδομένα προέλευσης, γεγονός που καθιστά πολύ δύσκολη την ερμηνεία της σχετικής σημασίας των διακριτικών χαρακτηριστικών στον αρχικό χώρο δεδομένων. Αυτή είναι μια θεμελιώδης πρόκληση, δεδομένης της σημασίας της ανατομίας στην ερμηνεία ιατρικών εικόνων, όπως η μαγνητική τομογραφία ή οι σαρώσεις PET. Ο πιο προηγμένος αλγόριθμος παράγει εύλογα αποτελέσματα, αλλά το μαθηματικό υπόβαθρο είναι δύσκολο να εξηγηθεί, αν και το αποτέλεσμα για τη διαγνωστική ταξινόμηση είναι σαφές και κατανοητό.

Όσον αφορά την αναπαραγωγικότητα, η απόδοση της BM είναι ευαίσθητη στους τυχαίους αριθμούς που δημιουργούνται στην αρχή της εκπαίδευσης και οι

υπερπαράμετροι, όπως τα ποσοστά μάθησης, τα μεγέθη παρτίδας, η μείωση του βάρους, η ορμή και οι πιθανότητες εγκατάλειψης, μπορούν να ρυθμιστούν από τους επαγγελματίες. Για να παραχθεί το ίδιο πειραματικό αποτέλεσμα, είναι σημαντικό να οριστούν οι ίδιες τυχαίες τιμές έναρξης μοναδικής σειράς ψευδοτυχαίων αριθμών<sup>31</sup> σε πολλαπλά επίπεδα. Είναι επίσης σημαντικό να διατηρούνται οι ίδιες βάσεις κώδικα, παρόλο που οι υπερπαράμετροι και οι τυχαίες τιμές έναρξης μοναδικής σειράς ψευδοτυχαίων αριθμών δεν παρέχονται, στις περισσότερες περιπτώσεις, στη μελέτη μας. Η αβεβαιότητα της διαμόρφωσης και η τυχαιότητα που εμπλέκεται στη διαδικασία εκπαίδευσης μπορεί να δυσχεράνει την αναπαραγωγή της μελέτης και την επίτευξη των ίδιων αποτελεσμάτων. Όταν τα διαθέσιμα δεδομένα νευροαπεικόνισης είναι περιορισμένα, απαιτείται προσεκτική εξέταση σε αρχιτεκτονικό επίπεδο για να αποφευχθούν τα ζητήματα της υπερπροσαρμογής και της αναπαραγωγιμότητας. Η διαρροή δεδομένων στη μηχανική μάθηση συμβαίνει όταν το πλαίσιο του συνόλου δεδομένων έχει σχεδιαστεί λανθασμένα, με αποτέλεσμα ένα μοντέλο να χρησιμοποιεί μη ουσιαστικές πρόσθετες πληροφορίες για ταξινόμηση. Στην περίπτωση της διαγνωστικής ταξινόμησης για την προοδευτική και μη αναστρέψιμη ΝΑ, όλες οι επόμενες εικόνες μαγνητικής τομογραφίας θα πρέπει να επισημαίνονται ότι ανήκουν σε ασθενή με ΝΑ. Από τη στιγμή που η δομή του εγκεφάλου του ασθενούς μοιράζεται τόσο με το σετ εκπαίδευσης όσο και από το σετ δοκιμών, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου του ασθενούς επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την απόφαση ταξινόμησης και όχι τους βιοδείκτες της άνοιας. Στην παρούσα μελέτη, τα άρθρα εξαιρέθηκαν από την ανασκόπηση όταν οι διαμορφώσεις του συνόλου δεδομένων δεν περιέγραφαν ρητά τον τρόπο αποτροπής της διαρροής δεδομένων. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει τελικά να αναπαράγουν βασικά ευρήματα από τη ΒΜ σε εντελώς ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων. Αυτό είναι πλέον ευρέως αναγνωρισμένο στη γενετική και σε άλλους τομείς, αλλά έχει καθυστερήσει να διεισδύσει σε μελέτες ΒΜ που χρησιμοποιούν δεδομένα νευροαπεικόνισης. Η αναδυόμενη ανοιχτή οικολογία των δεδομένων ιατρικής έρευνας, ειδικά στον τομέα της ΝΑ και των σχετικών διαταραχών θα παράσχει μια βάση για την αποκατάσταση αυτού του προβλήματος.

Από τις σύγχρονες μελέτες που παρουσιάζονται σε αυτό το έγγραφο, είναι σαφές ότι οι μέθοδοι ΒΜ προσελκύουν αυξανόμενη προσοχή από τους ερευνητές λόγω των

---

<sup>31</sup> seeds

δυνατοτήτων τους να συμβάλλουν σημαντικά στην ανίχνευση της ΝΑ. Ωστόσο, προκειμένου να μετασχηματιστεί η υπολογιστική νοημοσύνη με στόχο την ανάπτυξη πλήρους κλίμακας για κλινική πρακτική, οι διαγνωστικές προσεγγίσεις της ΝΑ που βασίζονται σε ΒΜ πρέπει να αντιμετωπίσουν μια σειρά από σημαντικά ζητήματα όπως περιγράφονται παρακάτω.

1) *Ερμηνεύσιμη διάγνωση και κλινική πρακτική*: Αν και είναι δυνατότητες όσον αφορά τη διάγνωση και τις προβλέψεις της ΝΑ, οι μέθοδοι ΒΜ πάσχουν από αδιαφάνεια με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να αποκτηθούν άμεσες γνώσεις για τους εσωτερικούς μηχανισμούς εργασίας τους. Αυτό το ζήτημα της αδιαφάνειας συνοδεύεται από μια σειρά προβλημάτων, επειδή η ανάθεση βασικών αποφάσεων σε ένα σύστημα ανίχνευσης εγκεφαλικών ασθενειών που δεν είναι καλό να αποσαφηνιστεί μεταφέρει προφανείς κινδύνους. Πρόσφατα, η Ερμηνεύσιμη Τεχνητή Νοημοσύνη (ΧΑΙ) εμφανίζεται ως στόχος για να κάνει τα συστήματα που βασίζονται σε ΤΝ πιο διαφανή. Ο πρωταρχικός στόχος του παραδείγματος ΧΑΙ είναι να εισαγάγει ένα σύνολο μεθόδων που παρέχει πιο εξηγήσιμα μοντέλα διατηρώντας παράλληλα υψηλά επίπεδα απόδοσης. Η εύρεση κατάλληλων προσεγγίσεων ΧΑΙ στο πλαίσιο της διάγνωσης της ΝΑ θα είναι τελικά χρήσιμη για την επίτευξη των επαληθευμένων προβλέψεων, βελτιωμένων μοντέλων και νέων γνώσεων που οδηγούν σε πιο αξιόπιστα συστήματα ανίχνευσης εγκεφαλικών παθήσεων. Η ερμηνεύσιμη διάγνωση θα είναι η απόλυτη βάση για αξιόπιστες επικοινωνίες μεταξύ ιατρών και ειδικών τεχνητής νοημοσύνης, κάτι που είναι εξαιρετικά σημαντικό για τη μετατροπή των δυνατοτήτων ανίχνευσης της ΝΑ με βάση την ΒΜ σε κλινική πρακτική.

2) *Ποιότητα εκπαίδευσης και διαθεσιμότητα δεδομένων*: Οι διαγνωστικές επιδόσεις των αλγόριθμων ΒΜ βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην προσβασιμότητα μοντέλων εκπαίδευσης υψηλής ποιότητας. Επιπλέον, το πρόβλημα της σπανιότητας των σχολιασμένων δεδομένων είναι το πιο κρίσιμο ζήτημα στην ιατρική διάγνωση που βασίζεται στην τεχνητή νοημοσύνη. Ο σχολιασμός των ιατρικών δεδομένων είναι χρονοβόρος, κουραστικός και δαπανηρός, καθώς απαιτεί σημαντικές δεσμεύσεις ειδικών. Διάφορες τεχνικές όπως η αύξηση πληροφοριών και η σύνθεση εικόνας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή πρόσθετων σχολιασμένων δεδομένων. Ωστόσο, η κατανόηση και οι εφαρμογές αυτών των μεθόδων δεν έχουν ακόμη διαμορφωθεί για ιατρικά διαγνωστικά που βασίζονται σε τεχνητή νοημοσύνη.

3) *Διαλειτουργικότητα και συνεργασία*: Στο πλαίσιο της πρόβλεψης της ΝΑ, υπάρχουν πιθανώς πολλοί τρόποι με τους οποίους οι ειδικοί ΤΝ μπορούν να δημιουργήσουν τις λύσεις υλικού και λογισμικού που βασίζονται σε τεχνητή νοημοσύνη. Οι κανόνες, οι κανονισμοί και οι διεπαφές που υιοθετούνται από έναν συγκεκριμένο κατασκευαστή ενδέχεται να μην είναι συμβατοί με άλλον κατασκευαστή ενός προϊόντος με τις ίδιες λειτουργίες. Αυτό εισάγει ζητήματα διαλειτουργικότητας. Η πολυδιάστατη συνεργασία μεταξύ παρόχων υγείας, κατασκευαστών και επιστημόνων ΤΝ είναι αναμφίβολα απαραίτητη για τη δημιουργία αυτής της ευεργετικής λύσης για τη βελτίωση της ποιότητας των θεραπειών για εγκεφαλικές παθήσεις. Από αυτή την άποψη, οι κορυφαίοι οργανισμοί υγείας στον κόσμο και η ΠΟΥ μπορούν να συνεργαστούν με την ομάδα ΤΝ.

5) *Μέθοδοι διαχείρισης των διαθέσιμων πόρων*: Οι εφαρμογές ΒΜ συχνά συνοδεύονται από περιορισμούς υλικού. Το ζήτημα γίνεται πιο σοβαρό όταν η υπολογιστική επεξεργασία λειτουργεί σε ιατρικά δεδομένα λόγω του περιορισμού της διατήρησης δεδομένων χωρίς απώλειες. Τελικά, η αυξημένη επεξεργαστική ισχύς απαιτεί περισσότερη μνήμη και υπολογιστικούς πόρους. Η προεπεξεργασία εικόνας είναι μια σημαντική ανησυχία στη ΒΜ. Είναι σημαντικό να προεπεξεργάζονται σωστά οι εικόνες για την επίτευξη ακριβών αποτελεσμάτων. Αλλά η προεπεξεργασία είναι και χρονοβόρα και απαιτεί τεράστιο χώρο. Ο όγκος των δεδομένων που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της ΝΑ είναι συνήθως πολύ υψηλός, οι πηγές δεδομένων είναι ετερογενείς στη φύση και τα δεδομένα προέρχονται συχνά από αισθητήρες σε πραγματικό χρόνο. Λόγω των διαφορετικών χαρακτηριστικών δεδομένων, οι σχετικές πλατφόρμες επεξεργασίας δεδομένων αντιμετωπίζουν κρίσιμες προκλήσεις για την αποτελεσματική επεξεργασία και διατήρηση των δεδομένων που δημιουργούνται. Αν και είναι ορατές οι προσπάθειες για την προσφορά διαφόρων μεθόδων επεξεργασίας δεδομένων και πλατφορμών κατάλληλων για τη διαχείριση μεγάλων δεδομένων και την εξαγωγή σημαντικών πληροφοριών, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διερευνηθεί εάν αυτές οι υπάρχουσες τεχνικές είναι αναγκαστικά αποδοτικές ως προς τους πόρους στο πλαίσιο της αναγνώρισης της ΝΑ που βασίζεται σε ΒΜ.

6) *Αναπτυσσόμενες έννοιες*: Στον τομέα της τεχνητής νοημοσύνης και του ΧΑΙ, ενώ η λέξη «εμπιστοσύνη» συνήθως υποδηλώνει ότι το μοντέλο ενδιαφέροντος παρέχει τα αποτελέσματά του με μικρές αποκλίσεις, ήτοι η λέξη «εμπιστοσύνη» υποδηλώνει ότι το σχετικό μοντέλο προσφέρει ερμηνεύσιμα και εξηγήσιμα αποτελέσματα. Ο



ποσοτικός προσδιορισμός της εμπιστοσύνης για προσεγγίσεις BM είναι υπό συζήτηση. Διάφορες προσεγγίσεις της επιστήμης του δικτύου έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση των εγκεφαλικών δραστηριοτήτων για ασθενείς με NA για την εξαγωγή μοτίβων διασύνδεσης περιοχών του εγκεφάλου (συνδετομική<sup>32</sup> του εγκεφάλου) με βάση τεχνικές νευροαπεικόνισης. Αυτές οι προσεγγίσεις της επιστήμης του δικτύου μπορούν να ενσωματωθούν με προηγμένες τεχνικές XAI και BM για να έχουν βελτιωμένες λύσεις για θεραπείες εγκεφαλικών ασθενειών. Σε αυτό το πλαίσιο, ο ρόλος της σύντηξης πολυτροπικών δεδομένων χρονοσειρών με διαφορετικούς τρόπους μπορεί να εξεταστεί χρησιμοποιώντας διαφορετικούς αλγόριθμους BM. Οι παραγωγικές τεχνικές επεξεργασίας εικόνας που βασίζονται σε GAN είναι επίσης δυνατότητες να προσφέρουν βελτιωμένη ικανότητα ανίχνευσης της NA μειώνοντας το πρόβλημα της σπανιότητας δεδομένων.

---

<sup>32</sup> Η συνδετομική είναι η μελέτη των δομικών και λειτουργικών συνδέσεων του εγκεφάλου μεταξύ των κυττάρων, η οποία απεικονίζεται ως σύνδεσμος σε ένα περιεκτικός χάρτης των νευρωνικών συνδέσεων στον εγκέφαλο (connectome)

## Παράρτημα: Βιβλιογραφία ειδικού Μέρους

Μελέτη	Μέθοδος ΒΜ	Δεδομένα (Πηγή)
Aparna, M., & Rao, B. S. (2023)	3D-CNN και αυτό-κωδικοποιητές στοίβαξης & SVM, δέντρα αποφάσεων, random forest (RF) και k-NN & αλγόριθμοι πολυτροπικής σύντηξης δεδομένων.	Δεδομένα MRI, γενετικών πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) και των δεδομένων κλινικών δοκιμών (ηλ. Αρχεία υγείας -EHR) (ADNI)
Barral, O., Jang, H., Newton-Mason, S., Shajan, S., Soroski, T., Carenini, G., . . . Field, T. (2020)	Τρεις αλγόριθμοι ταξινόμησης: Logistic Regression (LR), Random Forest (RF) και Gaussian Naive Bayes (GNB) και ένα scikit-learn πακέτο pythοn για μηχανική μάθηση	Δεδομένα ομιλίας και οφθαλμικής κίνησης
Bhagyashree, B., & Muralikrishna, S. R. (2022)	Δίκτυο Perceptron πολλαπλών επιπέδων και διασταυρούμενη επικύρωση	Επιλογή χαρακτηριστικών
Böhle, M., Eitel, F., Weygandt, M., & Ritter, K. (2019)	Αλγόριθμος Μετάδοσης συνάφειας κατά στρώματα (LRP)	Βάση δεδομένων (ADNI,RRID-SCR_003007)
Chen, X., Tang, M., Liu, A., & Wei, X. (2022, Ιούλιος)	Αρχιτεκτονική βαθιάς CNN και τυχαίου επαναλαμβανόμενου random forest (iRF) για διαστρωμάτωση εικόνων MRI	MRI από βάση δεδομένων (ADNI)
Chien, Y., Hong, S., Cheah, W., Yao, L., Chang, Y., & Fu, L. (2019, 20 Δεκεμβρίου)	Αμφίδρομο RNN	Νέα Γεννήτρια Ακολουθίας Χαρακτηριστικών (FSG) για τον χαρακτηρισμό δεδομένων ομιλίας σε ένα πειραματικό σενάριο τριών νευροψυχολογικών τεστ- το τεστ γλωσσικής ευχέρειας, το τεστ περιγραφής εικόνας και το τεστ λογικής μνήμης.τύπων
Choi, H., Kang, H., & Lee, D. S. (2018)	Ένα γενετικό μοντέλο γήρανσης μεταβολικής τοπογραφίας του εγκεφάλου	Δεδομένα εικόνας PET (ADNI)
Ding, Y., Sohn, J. H., Kawczynski, M. G., Trivedi, H., Harnish, R., & Franc, B. L. (2019, Φεβρουάριος)	CNN αρχιτεκτονικής InceptionV3	18F-FDG PET του εγκεφάλου (ADNI)
Diogo, V., Ferreira, H., & Prata, D. (2022, 3 Αυγούστου)	Πολυδιαγνωστική και γενικεύσιμη προσέγγιση για τη διάγνωση MCI και NA	(ADNI και OASIS)
Etminani, K., Soliman, A., Davidsson, A., Chang, J., Martínez-Sanchis, B., & Ochoa-Figueroa, M. (2022, Ιανουάριος)	3D CNN και UMAP	18F-FDG PET του εγκεφάλου (ADNI) και ΔΕ και DLB (Ευρωπαϊκή Κοινότητα DLB)
Feng, C., Elazab, A., Yang, P., Wang, T., Zhou, F., Hu, H., & Lei, B. (2019, 28 Μαΐου)	3D-CNN και FSBI-LSTM	MRI και PET (ADNI)
Feng, W., Halm-Lutterodt, N., Tang, H., Mecum, A., Mesregah, M., Ma, Y., . . . Guo, X. (2020, Ιούνιος)	3D-CNN, 3D-CNN-SVM, 2D-CNN-SVM	MRI (ADNI)
Fritsch, J., Wankerl, S., & Noth, E. (2019)	Αναγνωριστής ομιλίας	Δεδομένα ομιλίας – Ηχογραφήσεις (Pitt Corpus της Dementia Bank)
Grassi, M., Rouleaux, N., Caldirola, D., Loewenstein, D., Schruers, K., Perna, G., . . . ADNI. (2019, 16 Ιουλίου)	Προγνωστικός αλγόριθμος ενιαίου συνόλου (ensemble)	Συλλεγόμενοι μέσα στην κλινική προγνωστικοί δείκτες: περιορισμένο σύνολο πληροφοριών σχετικά με κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και βαθμολογίες νευροψυχολογικών τεστ (ADNI)
Hett, K., Ta, V., Oguz, I., Manjón, J., & Coupé, P. (2021, Ιανουάριος)	Μέθοδος ανάλυση εγκεφάλου πολλαπλών κλιμάκων για την καταγραφή αλλαγών που προκαλούνται από τη ΝΑ σε διαφορετικά ανατομικά επίπεδα	Νέος βιοδείκτης MRI (ADNI)
Hosseini-Asl, E., Ghazal, M., Aslantas, A., Shalaby, A., Casanova, M., Barnes, G., . . . El-Baz, A. (2018, Ιανουάριος)	Βαθιά επιβλεπόμενο προσαρμοζόμενο 3D-CNN (DSA-3D CNN)	MRI και PET (FMRI B)
Islam, J., & Zhang, Y. (2018)	Αλγόριθμος ενιαίου συνόλου βαθέας 3D-CNN	MRI (ADNI και CAD Dementia)
Jain, R., Jain, N., Aggarwal, A., & Hemanth, D. J. (2019, Οκτώβριος)	CNN και Εξόρυξη δοκιμών χαρακτηριστικών εικόνας του εγκεφάλου με FreeSurfer	MRI (ADNI)
Jo, T., Nho, K., Risacher, S., & Saykin, A. (2020, 28 Δεκεμβρίου)	3D-CNN και LRP	PET (ADNI)
Karlekar, S., Niu, T., & Bansal, M. (2018)	CNN, LSTM-RNN και CNN-LSTM. Χρήση χάρτη εξέχουσας σημασίας.	Δεδομένα ομιλίας οφθαλμικής κίνησης (Dementia Bank)
Kruthika, K., Rajeswari, & Maheshappa, H. (2018, Δεκέμβριος)	Ταξινομητής πολλαπλών σταδίων, ταξινομητής Naive Bayes, SVM, k-NN, FreeSurfer και PSO.	MRI (ADNI)
Lee, G., Nho, K., Kang, B., Sohn, K., & Kim, D. (2019, 13 Φεβρουάριος)	Πολυτροπικό RNN	MRI (ADNI)

ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ – ΒΑΘΙΑΣ ΜΑΘΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ  
ALZHEIMER ΜΕ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ

Liu, L., Zhao, S., Chen, H., & Wang, A. (2020)	Το μοντέλο Logisticregressi on CV	Χαρακτηριστικά του φασματογράμματος που εξάγονται από δεδομένα ομιλίας (Dem@Care)
Liu, M., Cheng, D., Wang, K., & Wang, Y. (2018)	Κλιμακωτά CNN	MRI και PET (ADNI)
Oh, K., Chung, Y., Kim, K., Kim, W., & Oh, I. (2019, 3 Δεκεμβρίου)	Ταξινόμηση και οπτικοποίηση της NA χρησιμοποιώντας ογκομετρικό CNN και εκμάθηση μεταφοράς (Transfer Learning). Μέθοδος απεικόνισης βασισμένη σε κίση που προσεγγίζει τη χωρική επίδραση της απόφασης του μοντέλου CNN	Σημαντικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με το NA και την εξελισσόμενη MCI (ADNI)
Pan, D., Zeng, A., Jia, L., Huang, Y., Frizzell, T., & Song, X. (2020, 13 Μαΐου)	CNN και Εκμάθηση συνόλου (Ensemble Learning) – ταξινομητές CNN-EL	MRI (ADNI)
Park, C., Ha, J., & Park, S. (2020)	Νέα προσέγγιση για τη μείωση του αριθμού των χαρακτηριστικών που βασίζεται σε ένα διαφορικά εκφρασμένο γονίδιο και μια διαφορικά μεθυσμένη θέση στο σύνολο δεδομένων πολλαπλών ωμικών στοιχείων.	Δεδομένα γονιδιακής έκφρασης μεγάλης κλίμακας και
Qiao, J., Wang, R., Liu, H., Xu, G., & Wang, Z. (2022, 30 Αυγούστου)	SICA, LSTM	Τα δυναμικά πολυπαραγοντικά χωροχρονικά χαρακτηριστικά fMRI και ως βιοδείκτης η δυναμική λειτουργική ισχύς συνδεσιμότητας (dFCS), MRI (ADNI)
Qiu, S., Joshi, P., Miller, M., Xue, C., Zhou, X., Au, R., & Kolachalama, V. (2020, 1 Ιουνίου)	CNN με πολυτροπικές εισόδους που κατασκευάζει χάρτες υψηλής ανάλυσης πιθανότητας ασθένειας και δημιουργεί ακριβή, διαισθητική απεικόνιση του μεμονωμένου κινδύνου NA.	Τοπική δομή του εγκεφάλου από MRI (ADNI)
Qureshi, M., Ryu, S., Song, J., Lee, K., & Lee, B. (2019, Φεβρουάριος)	3D-CNN πλαίσιο rs-fMRI με ανεξάρτητες συνιστώσες	Τα δεδομένα rs-fMRI ως αντικειμενικός δείκτης σοβαρότητας της NA (ADNI)
Sharma, S., Dhiman, G., Gupta, S., Deepali, G., Juneja, S., Mahmoud, A., . . . Kwak, K.-S. (2022, 1 Νοεμβρίου)	Τροποποιημένη μονάδα έναρξης βασισμένη στη μεταφορά μάθησης (inception module – Transfer learning)	MRI (Kaggle)
Shimoda, A., Li, Y., Hayashi, H., & Kondo, N. (2021, 14 Ιουλίου)	Ακραία ενίσχυση κλίσης (XGBoost), αλγόριθμος τυχαίου επαναλαμβανόμενου random forest (iRF) και λογιστική παλινδρόμηση (LR)	Δεδομένα ομιλίας που συλλέγονται από τηλεφωνικές συνεντεύξεις (TICS- J)
Shmulev, Y., & Belyaev, M. (2018)	Μη κυκλικό νευρωνικό δίκτυο (FNN) βαθιάς ενσωμάτωσης	MRI και κλινικά δεδομένα, όπως δημογραφικά στοιχεία, γνωστικές εκτιμήσεις, γενικούς και βιοχημικούς δείκτες (ADNI)
Srasov, S., Passamonti, L., Duggento, A., Liò, P., & Toschi, N. (2019, 1 Απριλίου)	Μοντέλο βαθιάς BM πολλαπλών εργασιών (multi-tasking), ταξινομητής νευρωνικών δικτύων	Τα χαρακτηριστικά του πεδίου παραμόρφωσης των απεικονίσεων MRI, δημογραφικά, νευροψυχολογικά και APOe4 δεδομένα (ADNI)
Tuan, T., Pham, T., Kim, J., & Tavares, J. (2022)	Ένα νέο μοντέλο μίξης Gauss (GMM) και CNN και ένα νέο μοντέλο που συνδυάζει την XGBoost και μια SVM	MRI (NA-86 και NA-126 από τη βάση δεδομένων ADNI)
Wang, C., Li, Y., Tsuboshita, Y., Sakurai, T., Goto, T., Yamaguchi, H., . . . Tachimori, H. (2022)	Ένα υβριδικό πλαίσιο BM που αποτελείται από πολλαπλά CNNs και ένα SVM που χρησιμοποιεί εξαγόμενα χαρακτηριστικά απεικονίσεων μαζί με πληροφορίες που δεν αφορούν τις απεικονίσεις.	Περιορισμένα δεδομένα που εξάγονται αυτόματα από την απεικόνιση των τμημάτων του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη γνωστική μείωση σύμφωνα με κλινικά ευρήματα.

## Αναφορές

- Affonso, C., Rossi, A. L., Vieira, F., & Carvalho, A. d. (2017). Deep learning for biological image classification. *Expert Systems with Applications*, 85, 114-122.
- Ali, F., El-Sappagh, S., Islam, S., Kwak, D., Ali, A., Imran, M., & Kwak, K. (2020). A smart healthcare monitoring system for heart disease prediction based on ensemble deep learning and feature fusion. *Inf. Fusion*, 63, 208–222.
- Andrews, S., Fulton-Howard, B., & Goate, A. (2020, Απρίλιος). Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 19(4), 326-335.
- Anwar, S., Majid, M., Qayyum, A., Awais, M., & Khan, M. (2018). Medical image analysis using convolutional neural networks: A review. *J. Med. Syst.*, 42(2018), 1-13.
- Aparna, M., & Rao, B. S. (2023). A novel automated deep learning approach for Alzheimer's disease classification. *IAES International Journal of Artificial Intelligence (IJ-AI)*, 12(1), 451-458.
- Arel, D., Rose, C., & Karnowski, T. P. (2010). Deep machine learning-a new frontier in artificial intelligence research [research frontier]. *Computational Intelligence Magazine*, 5(4), 13–18.
- Arjovsky, M., Chintala, S., & Bottou, L. (2017). Wasserstein GAN. *arXiv*, arXiv:1701.07875.
- Baldominos, A., Sáez, Y., & Isasi, P. (2019). Model selection in committees of evolved convolutional neural networks using genetic algorithms. Στο H. Yin, D. Camacho, P. Novais, & A. Tallón-Ballesteros (Επιμ.), *Intell. Data Eng. Autom. Learn. - IDEAL 2018* (σσ. 364-373). Cham: Springer.
- Barker, J., Hoogi, A., Depeursinge, A., & Rubin, D. (2015). Automated classification of brain tumor type in whole-slide digital pathology images using local representative tiles. *Medical Image Analysis*, 30(12), 60-71.
- Barral, O., Jang, H., Newton-Mason, S., Shajan, S., Soroski, T., Carenini, G., . . . Field, T. (2020). Non-Invasive Classification of Alzheimer's Disease Using Eye

- Tracking and Language. *Proceedings of the 5th Machine Learning for Healthcare Conference, PMLR, 126*, σσ. 813-841.
- Berrios, G. E. (1990). Alzheimer's Disease: A Conceptual History. *International Journal Of Geriatric Psychiatry, 5*, 335-365.
- Bhagyashree, B., & Muralikrishna, S. R. (2022). Diagnosis of Alzheimer's Disease using Multi-Layer Perceptron Network. *2022 IEEE India Council International Subsections Conference (INDISCON)*, (σσ. 1-5).
- Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018, Δεκέμβριος). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med., 284*(6), 643-663.
- Böhle, M., Eitel, F., Weygandt, M., & Ritter, K. (2019). Layer-Wise Relevance Propagation for Explaining Deep Neural Network Decisions in MRI-Based Alzheimer's Disease Classification. *Frontiers in Aging Neuroscience, 11*, 194.
- Castro, E., Cardoso, J. S., & Pereira, J. C. (2018). Elastic deformations for data augmentation in breast cancer mass detection. *2018 IEEE EMBS International Conference on Biomedical Health Informatics (BHI)* (σσ. 230–234). IEEE.
- Cedazo-Minguez, A., & Winblad, B. (2010). Biomarkers for alzheimer's disease and other forms of dementia: Clinical needs, limitations and future aspects. *Experimental Gerontology, 45*(Special Issue: Biomarkers of Alzheimers Disease and Dementia in CerebrospinalFluid and Blood), 5-14.
- Chen, X., Tang, M., Liu, A., & Wei, X. (2022, Ιούλιος). Diagnostic accuracy study of automated stratification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment via deep learning based on MRI. *Ann Transl Med., 10*(14), 765.
- Chételat, G. (2018). Multimodal Neuroimaging in Alzheimer's Disease: Early Diagnosis, Physiopathological Mechanisms, and Impact of Lifestyle. *Journal of Alzheimer's Disease, 64*(s1), S199–S211.
- Chien, Y., Hong, S., Cheah, W., Yao, L., Chang, Y., & Fu, L. (2019, 20 Δεκεμβρίου). An Automatic Assessment System for Alzheimer's Disease Based on Speech Using Feature Sequence Generator and Recurrent Neural Network. *Sci Rep., 9*1, 19597.

- Choi, H., Kang, H., & Lee, D. S. (2018). Predicting Aging of Brain Metabolic Topography Using Variational Autoencoder. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*, 212.
- Currie, S., Hoggard, N., Craven, I., Hadjivassiliou, M., & Wilkinson, I. (2013). Understanding MRI: Basic MR physics for physicians. *Postgraduate medical journal*, *89*, 209–223 .
- Deng, L. (2014). Deep Learning: Methods and Applications. *Foundations and Trends® in Signal Processing*, *7*(3-4), 197-387.
- Ding, Y., Sohn, J. H., Kawczynski, M. G., Trivedi, H., Harnish, R., & Franc, B. L. (2019, Φεβρουάριος). A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using 18F-FDG PET of the Brain. *Radiology*, *290*(2), 456–464.
- Diogo, V., Ferreira, H., & Prata, D. (2022, 3 Αυγούστου). Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Early diagnosis of Alzheimer's disease using machine learning: a multi-diagnostic, generalizable approach. *Alzheimers Res Ther.*, *14*(1), 107.
- Elliott, C., Rojo, A., & Ribe, E. (2018). A role for APP in Wnt signalling links synapse loss with  $\beta$ -amyloid production. *Transl Psychiatry*, *8*, 179.
- Eraslan, G., Avsec, Ž., Gagneur, J., & Theis, F. (2019). Deep learning: New computational modelling techniques for genomics. *Nat. Rev. Genet.*, *20*, 389–403.
- Etminani, K., Soliman, A., Davidsson, A., Chang, J., Martínez-Sanchis, B., & Ochoa-Figueroa, M. (2022, Ιανουάριος). A 3D deep learning model to predict the diagnosis of dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment using brain 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 563-584.
- Fabrizio, C., Termine, A., Caltagirone, C., & Sancesario, G. (2021, 14 Αύγούστου). Artificial Intelligence for Alzheimer's Disease: Promise or Challenge? *Diagnostics (Basel)*, *11*(8), 1473.

- Feng, C., Elazab, A., Yang, P., Wang, T., Zhou, F., Hu, H., & Lei, B. (2019, 28 Μαΐου). Deep Learning Framework for Alzheimer's Disease Diagnosis via 3D-CNN and FSBi-LSTM. *IEEE Access*, 7(618), 63605-63618.
- Feng, W., Halm-Lutterodt, N., Tang, H., Mecum, A., Mesregah, M., Ma, Y., . . . Guo, X. (2020, Ιούνιος). Automated MRI-Based Deep Learning Model for Detection of Alzheimer's Disease Process. *Int J Neural Syst.*, 30(6), 2050032.
- Fischl, B., Kouwe, A. v., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Makris, N., . . . Dale, A. (2004, 14 Ιανουαρίου). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11-22.
- Frid-Adar, M., Diamant, I., Klang, E., Amitai, M., Goldberger, J., & Greenspan, H. (2018). GAN-based synthetic medical image augmentation for increased CNN performance in liver lesion classification. *Neuro computing*, 321, 321-331.
- Fritsch, J., Wankerl, S., & Noth, E. (2019). Automatic Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Neural Network Language Models. *2019 IEEE ICASSP 12-17 Μαΐου*, (σσ. 5841-5845). Μπράιτον, Ηνωμένο Βασίλειο.
- Gamarra, M., Mitre-Ortiz, A., & Escalante, H. (2019). Automatic cell image segmentation using genetic algorithms. *2019 XXII Symposium on Image, Signal Processing and Artificial Vision (STSIVA)* (σσ. 1-5). IEEE.
- Goodfellow, I., Pouget-Abadie, J., Mirza, M., Xu, B., Warde-Farley, D., Ozair, S., . . . Bengio, Y. (2014). Generative adversarial nets. *Proceedings of the Advances in Neural Information Processing Systems 12-13 Δεκεμβρίου*, (σσ. 2672–2680). Μόντρεαλ.
- Graham, N., & James, D. (2014). *Warner Understanding Alzheimer's Disease & Other Dementias*. Poole, Dorset : Family Doctor Publications.
- Grassi, M., Rouleaux, N., Caldirola, D., Loewenstein, D., Schruers, K., Perna, G., . . . ADNI. (2019, 16 Ιουλίου). A Novel Ensemble-Based Machine Learning Algorithm to Predict the Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Using Socio-Demographic Characteristics, Clinical Information, and Neuropsychological Measures. *Front Neurol*, 10, 756.

- Guo, Y., Liu, Y., Oerlemans, A., Lao, S., Wu, S., & Lew, M. (2016). Deep learning for visual understanding: A review. *Neurocomputing*, 187, 27-48.
- Haeñ, C. d. (2001). Conception of the First Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents: A Brief History. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 12(4), 221–230.
- Hajian-Tilaki, K. (2013, Spring). Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med*, σσ. 627–635.
- Haller, S., Nguyen, D., Rodriguez, C., & Giannakopoulos, P. (2010). Individual prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment using support vector machine-based analysis of diffusion tensor imaging data. *Journal of Alzheimer's disease*, 2, 315-327.
- Haralick, R. M., Shanmugam, K., & Dinstein, I. (1973). Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, SMC-3(6), 610–621.
- Hasan, M. K. (2016). Mathematical model development to detect breast cancer using multigene genetic programming.
- Hawkins, D. M. (2004). The problem of overfitting. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 44(1), 1-12.
- He, K., Zhang, X., Ren, S., & Sun, J. (2016). Deep Residual Learning for Image Recognition. *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition 27-30 Ιουνίου*, (σσ. 770–778). Λαζ Βέγκας.
- Hett, K., Ta, V., Oguz, I., Manjón, J., & Coupé, P. (2021, Ιανουάριος). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multi-scale graph-based grading for Alzheimer's disease prediction. *Med Image Anal.*, 67, 101850.
- Hinton, G. (2018). Deep learning - A technology with the potential to transform health care. *JAMA*, 320, 1101–1102.
- Holtzman, D. M., Mandelkow, E., & Selkoe, D. J. (2012). Alzheimer Disease in 2020. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), a011585–a011585.



- Hosseini-Asl, E., Ghazal, M., Aslantas, A., Shalaby, A., Casanova, M., Barnes, G., . . . El-Baz, A. (2018, Ιανουάριος). Alzheimer's disease diagnostics by a 3D deeply supervised adaptable convolutional network. *Frontiers in bioscience*, 23, 584-596.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2018). *Findings from the Global Burden of Disease Study 2017*. Seattle, ΗΠΑ: IHME.
- Islam, J., & Zhang, Y. (2018). Brain MRI analysis for Alzheimer's disease diagnosis using an ensemble system of deep convolutional neural networks. *Brain Inform.*, 5(2), 2.
- Jain, R., Jain, N., Aggarwal, A., & Hemanth, D. J. (2019, Οκτώβριος). Convolutional neural network based Alzheimer's disease classification from magnetic resonance brain images. *Cognitive Systems Research*, 57, 147-159.
- Janke, J., Castelli, M., & Popovič, A. (2019). Analysis of the proficiency of fully connected neural networks in the process of classifying digital images. *Expert Syst. Appl.*, 135, 12-38.
- Ji, N.-N., Zhang, J.-S., & Zhang, C.-X. (2014). A sparse-response deep belief network based on rate distortion theory. *Pattern Recognit.*, 47, 3179-3191.
- Jia, Y., Shelhamer, E., Donahue, J., Karayev, S., Long, J., Girshick, R., . . . Darrell, T. (2014). Caffe: Convolutional architecture for fast feature embedding. *Proceedings of the ACM International Conference on Multimedia* (σσ. 675-678). ACM.
- Jo, T., Nho, K., Risacher, S., & Saykin, A. (2020, 28 Δεκεμβρίου). Alzheimer's Neuroimaging Initiative. Deep learning detection of informative features in tau PET for Alzheimer's disease classification. *BMC Bioinformatics*, 21(Suppl 21), 496.
- Karlekar, S., Niu, T., & Bansal, M. (2018). Detecting Linguistic Characteristics of Alzheimer's Dementia by Interpreting Neural Models. Στο M. Walker, H. Ji, & A. Stent (Επιμ.), *Proceedings of the 2018 Conference of the North American Chapter of the Association for Computational Linguistics, Human Language*

- Technologies* (σσ. 701-707). Νέα Ορλεάνη: Association for Computational Linguistics.
- Katti, G., Ara, S. A., & Shireen, A. (2011, Ιανουάριος - Μάρτιος). Magnetic Resonance Imaging (MRI) – A Review. *International Journal Of Dental Clinics*, 3(1), 65.
- Khan, A., Sohail, A., Zahoor, U., & Qureshi, A. (2020). A survey of the recent architectures of deep convolutional neural networks. *Artif. Intell. Rev*, 53(2020), 5455-5516.
- Khan, P., Kader, M., Islam, S., Rahman, A., Kamal, M., & Kwak, K.-S. (2021). Machine Learning and Deep Learning Approaches for Brain Disease Diagnosis: Principles and Recent Advances. *IEEE*, 9, 37622–37655.
- Kingma, D., & Welling, M. (2013). Auto-encoding variational bayes. *arXiv*, arXiv:1312.6114.
- Kruthika, K., Rajeswari, & Maheshappa, H. (2018, Δεκέμβριος). Multistage classifier-based approach for Alzheimer’s disease prediction and retrieval. *Informatics in Medicine Unlocked*, 14, 34-42.
- Kwon, C. Y., & Lee, B. (2021). Prevalence of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Community-Dwelling Dementia Patients: A Systematic Review. *Frontiers in psychiatry*, 12, 741059.
- Lan, L., You, L., Zhang, Z., Fan, Z., Zhao, W., Zeng, N., . . . Zhou, X. (2020). Generative Adversarial Networks and Its Applications in Biomedical Informatics. *Front. Public Health*, 8, 164.
- Larroza, A., Bodí, V., & Moratal, D. (2016). Texture Analysis in Magnetic Resonance Imaging: Review and Considerations for Future Applications. Στο C. Constantinides (Επιμ.), *Assessment of Cellular and Organ Function and Dysfunction Using Direct and Derived MRI Methodologies* (σσ. 75-106). Οξφόρδη: IntechOpen.
- LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521, 436–444.
- LeCun, Y., Bottou, L., Bengio, Y., & Haffner, P. (1998). Gradient-based learning applied to document recognition. *Proceedings of the IEEE*, 86(11), 2278–2324.

- Lee, G., Nho, K., Kang, B., Sohn, K., & Kim, D. (2019, 13 Φεβρουάριος). Predicting Alzheimer's disease progression using multi-modal deep learning approach. *Sci Rep*, 9(1), 1952.
- Li, H., Habes, M., Wolk, D., & Fan, Y. (2019). A deep learning model for early prediction of Alzheimer's disease dementia based on hippocampal magnetic resonance imaging data. *Alzheimers Dement*, 15(8), 1059-1070.
- Li, Y., Laws, S., Miles, L., Wiley, J., Huang, X., Masters, C., & Gu, B. (2021). Genomics of Alzheimer's disease implicates the innate and adaptive immune systems. *Cell Mol Life Sci.*, 78(23), 7397-7426.
- Lin, E., Lin, C.-H., & Lane, H.-Y. (2020). Relevant applications of generative adversarial networks in drug design and discovery. *Molecules*, 25, 3250.
- Lin, E., Mukherjee, S., & Kannan, S. (2020). A deep adversarial variational autoencoder model for dimensionality reduction in single-cell RNA sequencing analysis. *BMC Bioinform*, 21, 1-11.
- Liu, L., Zhao, S., Chen, H., & Wang, A. (2020). A new machine learning method for identifying Alzheimer's disease. *Simul. Model. Pract. Theory*, 99, 102023.
- Liu, M., Cheng, D., Wang, K., & Wang, Y. (2018). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Multi-modality cascaded convolutional neural networks for Alzheimer's disease diagnosis. *Neuroinformatics*, 16(3), 295-308.
- Ma, S., & Chu, F. (2019). Ensemble deep learning-based fault diagnosis of rotor bearing systems. *Comput. Ind.*, 105(2019), 143-152.
- Makhzani, A., Shlens, J., Jaitly, N., Goodfellow, I., & Frey, B. (2015). Adversarial autoencoders. *arXiv*, arXiv:1511.05644.
- Mansfiel, P., & Pykett, I. (1978). Biological and Medical Imaging by NMR. *Journal Of Magnetic Resonance*, 29(1978), 355-373.
- Marcus, G. (2017). Deep learning: a critical appraisal. arXiv preprint. *arXiv*, 1801.00631.
- Matthews, B. R. (2010). ALZHEIMER DISEASE UPDATE . *Continuum Lifelong Learning Neurol*, 16(2), 15–30 .

- McRobbie, D., Moore, E., Graves, M., & Prince, M. (2017). Getting in Tune: Resonance and Relaxation. Στο D. McRobbie, E. Moore, M. Graves, & M. Prince (Επιμ.), *MRI from Picture to Proton* (σσ. 124-143). Κέμπριτζ: Cambridge University Press.
- Messroghli, D. R., Rudolph, A., Abdel-Aty, H., Wassmuth, R., Kühne, T., Dietz, R., & Schulz-Menger, J. (2010). An open-source software tool for the generation of relaxation time maps in magnetic resonance imaging. *BMC Medical Imaging*, *10*, 16.
- Ntymenou, S. T., Tsantzali, I., Kalamatianos, T., Voumvourakis K.I., Kapaki E., Tsiygoulis G., Stranjalis G., Paraskevas G., (2021). Blood Biomarkers in Frontotemporal Dementia: Review and. *Brain Sciences*,*11*(2), σ. 244.
- Oh, K., Chung, Y., Kim, K., Kim, W., & Oh, I. (2019, 3 Δεκεμβρίου). Classification and Visualization of Alzheimer's Disease using Volumetric Convolutional Neural Network and Transfer Learning. *Sci Rep.*, *9*(1), 18150.
- Pan, D., Zeng, A., Jia, L., Huang, Y., Frizzell, T., & Song, X. (2020, 13 Μαΐου). Early Detection of Alzheimer's Disease Using MRI: A Novel Approach CNN and Ensemble Learning. *Front Neurosci.*, *14*, 259.
- Park, C., Ha, J., & Park, S. (2020). Prediction of Alzheimer's disease based on deep neural network by integrating gene expression and DNA methylation dataset. *Expert Syst. Appl.*, *140*, 112873.
- Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Mount Sinai Journal of Medicine*, *77*(1), 32–42.
- Pons, G., & Masip, D. (2018). Supervised committee of convolutional neural networks in automated facial expression analysis. *IEEE Trans. Affect. Comput.*, *9*(2018), 343-350.
- Pykett, I. L. (1982, Μάιος). NMR Imaging in Medicine. *Scientific American*, *246*(5), 78-91.
- Qaim, S. M. (2011). *Cyclotron Production of Medical Radionuclides*.
- Qiao, J., Wang, R., Liu, H., Xu, G., & Wang, Z. (2022, 30 Αυγούστου). Brain disorder prediction with dynamic multivariate spatio-temporal features: Application to

- Alzheimer's disease and autism spectrum disorder. *Front Aging Neurosci.*, *14*, 912895.
- Qiu, S., Joshi, P., Miller, M., Xue, C., Zhou, X., Au, R., & Kolachalama, V. (2020, 1 Ιουνίου). Development and validation of an interpretable deep learning framework for Alzheimer's disease classification. *Brain*, *143*(6), 1920-1933.
- Qureshi, M., Ryu, S., Song, J., Lee, K., & Lee, B. (2019, Φεβρουάριος). Evaluation of Functional Decline in Alzheimer's Dementia Using 3D Deep Learning and Group ICA for rs-fMRI Measurements. *Front Aging Neurosci.*, *11*, 8.
- Raina, R., Madhavan, A., & Ng, A. (2009). Large-Scale Deep Unsupervised Learning Using Graphics Processors. *Proceedings of the 26th Annual International Conference on Machine Learning 14-18 Ιουνίου*, (σσ. 873–880). Μόντρεαλ.
- Roberts, D. A., Yaida, S., & Hanin, B. (2022). *The Principles of Deep Learning Theory*. Κέμπριτζ: Cambridge University Press.
- Sarraf, S., & Tofighi, G. (2016). Classification of alzheimer's disease using fmri data and deep learning convolutional neural networks. *ArXiv, abs*, 1603.08631.
- Selkoe, D. J. (2001). Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy. *Physiological Reviews*, *81*(2), 741–766.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *1*(1), a006189–a006189.
- Sharma, S., Dhiman, G., Gupta, S., Deepali, G., Juneja, S., Mahmoud, A., . . . Kwak, K.-S. (2022, 1 Νοεμβρίου). Transfer learning-based modified inception model for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *16*, 1000435.
- Shimoda, A., Li, Y., Hayashi, H., & Kondo, N. (2021, 14 Ιουλίου). Dementia risks identified by vocal features via telephone conversations: A novel machine learning prediction model. *PLoS One*, *16*(7), e0253988.
- Shmulev, Y., & Belyaev, M. (2018). Predicting conversion of mild cognitive impairments to Alzheimer's disease and exploring impact of neuroimaging. Στο D. Stoyanov, Z. Taylor, E. Ferrante, A. V. Dalca, A. Martel, L. Maier-Hein, . .

- . L. Shen (Επιμ.), *Graphs in Biomedical Image Analysis and Integrating Medical Imaging and Non-Imaging Modalities* (σσ. 83-91). Cham: Springer International Publishing.
- Shrestha, A., & Mahmood, A. (2019). Review of deep learning algorithms and architectures. *IEEE*, 7, 53040–53065.
- Soofi, A., & Awan, A. (2017, Αύγουστος). Classification Techniques in Machine Learning: Applications and Issues. *Journal of Basic & Applied Sciences*, 13, 459-465.
- Spasov, S., Passamonti, L., Duggento, A., Liò, P., & Toschi, N. (2019, 1 Απριλίου). A parameter-efficient deep learning approach to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 189, 276-287.
- Suk, H.-I., Lee, S.-W., & Shen, D. (2014, Ιούλιος). Hierarchical feature representation and multimodal fusion with deep learning for ad/mci diagnosis. *NeuroImage*, 101, 569-582.
- Sutton., S. R., & Barto, G. A. (2018). *Reinforcement Learning: An Introduction*. Κέμπριτζ: MIT Press.
- Tang, X., Cai, F., Ding, D.-X., Zhang, L.-L., Cai, X.-Y., & Fang, Q. (2018). Magnetic resonance imaging relaxation time in Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 140, 176-189.
- Tanveer, M., Richhariya, B., Rashid, A., Khan, R., Khanna, P., Prasad, M., & Lin, C. (2020). Machine learning techniques for the diagnosis of Alzheimer's disease: A review. *ACM TOMM*, 16, 1-35.
- Thomas, P., Haouzi, H. B., Suhner, M.-C., Thomas, A., Zimmermann, E., & Noyel, M. (2018). Using a classifier ensemble for proactive quality monitoring and control: the impact of the choice of classifiers types, selection criterion, and fusion process. *Comput. Ind.*, 99(2018), 193-204.
- Tuan, T., Pham, T., Kim, J., & Tavares, J. (2022). Alzheimer's diagnosis using deep learning in segmenting and classifying 3D brain MR images. *Int J Neurosci.*, 132(7), 689-698.

- Voulodimos, A., Doulamis, N., Doulamis, A., & Protopapadakis, E. (2018). Deep learning for computer vision: A brief review. *Comput. Intell. Neurosci.*, 2018, 7068349.
- Wang, C., Li, Y., Tsuboshita, Y., Sakurai, T., Goto, T., Yamaguchi, H., . . . Tachimori, H. (2022). A high-generalizability machine learning framework for predicting the progression of Alzheimer’s disease using limited data. *npj Digital Medicine*, 5, 43.
- Wassan, J., Zheng, H., & Wang, H. (2021, 28 Οκτωβρίου). Role of Deep Learning in Predicting Aging-Related Diseases: A Scoping Review. *Cells*, 10(11), 2924.
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7(2012), 1161.
- XGoodfellow, I., Pouget-Abadie, J., Mirza, M., & Xu, B. (2014). Generative adversarial nets. (Z. Ghahramani, M. Welling, C. Cortes, N. D. Lawrence, & K. Weinberger, Επιμ.) *Advances in Neural Information Processing Systems*, 27, 2672–2680.
- Yang, H. D., Kim, D. H., Lee, S. B., & Young, L. D. (2016). History of Alzheimer’s Disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 15(4), 115.
- Yeh, T., Kuo, C., & Chou, Y. (2022, 28 Απριλίου). Retinal Microvascular Changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Aging Neurosci.*, 14, 860759.
- Yosinski, J., Clune, J., Bengio, Y., & Lipson, H. (2014). How transferable are features in deep neural networks? . *Proceedings of the 27th International Conference on Neural Information Processing Systems 2014* (σσ. 3320–3328). MIT Press.
- Zhang, A., Lipton, Z. C., Li, M., & Smola, A. J. (2022, 25 Μαρτίου). *Dive into Deep Learning*. Ανάκτηση 2022, από d2l.ai: <https://d2l.ai/d2l-en.pdf>
- Zhou, S., Greenspan, H., Davatzikos, C., Duncan, J., Prince, J., Rueckert, D., & Summers, R. (2021). A review of deep learning in medical imaging: Imaging traits, technology trends, case studies with progress highlights, and future promises. *Proc. IEEE* 109, 109, 820–838.

Zhu, Y., Zissimopoulos, J. M., & Crimmins, E. M. (2021, Δεκέμβριος). Cognitive decline at middle age. *Public Health*, 17(S10 Supplement), e056007.

Zissimopoulos, J., Crimmins, E., & St.Clair, P. (2014). The Value of Delaying Alzheimer's Disease Onset. *Forum for Health Economics and Policy*, 0(0).

Κανδαράκης, Ι., & Καρατόπης, Α. (2007). *Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού*. Αθήνα: Πανεπιστημιακές εκδόσεις Αράκυνθος.

Κουτσούρης, Δ., & Παυλόπουλος, Σ. Α. (2004). *ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ*. Αθήνα: Τζιόλα.