

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ**  
**Σχολή Χρηματοοικονομικής και Στατιστικής**



**Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ**  
**ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ALZHEIMER**

**Μαρία Δ. Κουλούρη**

**Διπλωματική Εργασία**

που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής  
Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς ως μέρος των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού  
Διπλώματος Ειδίκευσης στην *Εφαρμοσμένη Στατιστική*

Πειραιάς  
Φεβρουάριος 2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ**  
**Σχολή Χρηματοοικονομικής και Στατιστικής**



**Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ**  
**ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ALZHEIMER**

**Μαρία Δ. Κουλούρη**

**Διπλωματική Εργασία**

που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής  
Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς ως μέρος των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού  
Διπλώματος Ειδίκευσης στην *Εφαρμοσμένη Στατιστική*

Πειραιάς  
Φεβρουάριος 2024

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εγκρίθηκε ομόφωνα από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή που ορίστηκε από τη ΓΣΕΣ του Τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς στην υπ' αριθμ. .... συνεδρίασή του σύμφωνα με τον Εσωτερικό Κανονισμό Λειτουργίας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Εφαρμοσμένη Στατιστική

Τα μέλη της Επιτροπής ήταν:

- Σωτήριος Μπερσίμης, Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων)
- Κωνσταντίνος Πολίτης, Αναπληρωτής Καθηγητής
- Σωτήριος Τασούλης, Επίκουρος Καθηγητής

Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

**UNIVERSITY OF PIRAEUS**  
**School of Finance and Statistics**



**Department of Statistics and Insurance Science**

**POSTGRADUATE PROGRAM IN  
APPLIED STATISTICS**

**APPLICATIONS OF MACHINE  
LEARNING IN ALZHEIMER DISEASE**

By

**Maria D. Koulouri**

MSc Dissertation

submitted to the Department of Statistics and Insurance  
Science of the University of Piraeus in partial fulfilment of  
the requirements for the degree of Master of Science in  
Applied Statistics

Piraeus, Greece  
February 2024



*Στους γονείς μου  
Γιάννη και Αγγελική*





## Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία σημαίνει την ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών μου σπουδών με τίτλο «Εφαρμοσμένη Στατιστική» στο τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης της σχολής Χρηματοοικονομικής και Στατικής του πανεπιστημίου Πειραιώς.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύνολο των καθηγητών και του διδακτικού προσωπικού χάρις στους οποίους απέκτησα σημαντικές γνώσεις και εφόδια, τόσο για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας, όσο και για τον σχηματισμό ενός στερεού επιστημονικού υποβάθρου. Ειδικότερα, ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Σωτήριο Μπερσίμη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά την ανάθεση της εργασίας, την σημαντική καθοδήγησή του, την συμπαράσταση και τον χρόνο που αφιέρωσε δείχνοντας πραγματικό ενδιαφέρον.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον ψυχίατρο και επιστημονικό υπεύθυνο του Κέντρου για την Τρίτη Ηλικία, IASIS, κ. Ιωάννη Παπατριανταφύλλου για τα δεδομένα που μου διέθεσε και χρησιμοποίησα στην εργασία, καθώς και για τις επιστημονικές του παρατηρήσεις.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου, οι οποίοι με έχουν στηρίξει με κάθε δυνατό τρόπο όλα τα χρόνια των σπουδών μου και που έχουν αγωνιστεί για να πραγματοποιήσω τα όνειρα μου.



## Περίληψη

Η Νόσος του Alzheimer είναι μία μορφή άνοιας, με ιδιαίτερα περίπλοκη παθολογία και συμπτωματολογία, ενώ αποτελεί μία από τις πιο συχνές αιτίες θανάτου του γηραιού πληθυσμού. Ο εντοπισμός της νόσου πριν την εκδήλωση σοβαρών συμπτωμάτων, είναι πολύ σημαντική, διότι με κατάλληλες παρεμβάσεις είναι δυνατή η επιβράδυνση της εξέλιξής της. Η ήπια νοητική διαταραχή θεωρείται ως προάγγελος τη νόσου, διότι εξελίσσεται σε αυτή κατά ένα σημαντικό ποσοστό. Αυτό σημαίνει ότι, η διάγνωση αυτής της διαταραχής έναντι της Νόσου Alzheimer παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον. Παρόλα αυτά, η απουσία πλήρους κατανόησης των μηχανισμών που την προκαλούν και την διέπουν, καθιστά την διάγνωσή της ιδιαίτερα απαιτητική, ιδίως στα αρχικά στάδια. Επιπροσθέτως, τα κοινά χαρακτηριστικά με άλλες μορφές άνοιας, γνωστικές διαταραχές ή ακόμη και άλλες παθολογικές καταστάσεις αποτελούν εμπόδια στην έγκαιρη ανίχνευσή της. Ένας τρόπος υπερπήδησης αυτών των προκλήσεων, καθώς και της υποκειμενικότητας που χαρακτηρίζει την διάγνωση ενός γιατρού, είναι η χρήση μοντέλων μηχανικής μάθησης. Η παρούσα διπλωματική εργασία εστιάζει στην μελέτη και σύγκριση διάφορων τεχνικών μηχανικής μάθησης, με σκοπό την διάγνωση της Νόσου Alzheimer έναντι της ήπιας νοητικής διαταραχής. Τα δεδομένα, που αξιοποιήθηκαν, περιλαμβάνουν δημογραφικά χαρακτηριστικά, βαθμολογίες σε γνωστικούς δείκτες και τους όγκους 31 περιοχών ενδιαφέροντος από κάθε ημισφαίριο του εγκεφάλου, και που έχουν εξαχθεί από μαγνητικές τομογραφίες. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν εφαρμόζοντας 10-fold cross validation, οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι, ο ακριβέστερος διαχωρισμός, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των μέτρων αξιολόγησης, επιτυγχάνεται από έναν SVM κατηγοριοποιητή. Το μοντέλο σημείωσε μέσο accuracy 92% και μέσο AUC 0,94. Η υψηλή απόδοση θεωρείται ότι, είναι αποτέλεσμα των γνωστικών τεστ, στα οποία στηρίζεται η διάγνωση, αλλά ενισχύεται και από τα δεδομένα των μαγνητικών τομογραφιών.



# Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a type of dementia with particularly complex pathology and symptoms, and it is one of the most common causes of death in the elderly population. The identification of the disease in its early stages, before serious symptoms' manifestation, is very important. The reason is that an appropriate intervention, as soon as possible, could slow down the progression of the disease. Mild Cognitive Impairment (MCI) can be an early stage because a significant proportion of individuals with MCI develop AD. This means that the diagnosis of this disorder against AD presents a great deal of interest. Nevertheless, the lack of a complete understanding of the mechanisms that cause and govern AD makes its diagnosis challenging, especially in the initial stages. In addition, common features with other types of dementia, cognitive disorders, or even other pathological conditions are obstacles to early detection. One way to overcome these challenges, as well as the subjectivity that characterizes a doctor's diagnosis, is to use machine learning models. This thesis focuses on the study and comparison of various machine learning techniques, aiming to identify AD versus MCI. The data includes demographic characteristics, scores on cognitive tests, and the volumes of 31 regions of interest in each hemisphere, extracted from MRI scans. The results of 10-fold cross validation show that the SVM classifier achieves the most accurate identification, compared to other classifiers. The model recorded an average accuracy rate of 92% and an average AUC of 94%. It is considered that the high performance is a result of the cognitive tests, since the diagnosis was based on MMSE, but it is reinforced by the MRI data.



# Περιεχόμενα

|  |       |
|--|-------|
| Κατάλογος Πινάκων .....                            | xviii |
| Κατάλογος Σχημάτων.....                            | xx    |
| Κατάλογος Συντομογραφιών.....                      | xxiii |
| Η Νόσος του Alzheimer.....                         | 1     |
| 1.1. Η Νόσος του Alzheimer .....                   | 1     |
| 1.2. Στάδια της Νόσου Alzheimer.....               | 1     |
| 1.2.1. Πρώτο στάδιο: Προκλινική νόσος.....         | 2     |
| 1.2.2. Δεύτερο στάδιο: Ήπια νοητική διαταραχή..... | 2     |
| 1.2.3. Τρίτο στάδιο: Άνοια .....                   | 2     |
| 1.3. Παθολογία.....                                | 2     |
| 1.3.1. Νευριτικές πλάκες και β - αμυλοειδές .....  | 3     |
| 1.3.2. Νευροϊνιδιακοί σωροί (NFTs) .....           | 4     |
| 1.3.3. Απώλεια νευρώνων και συνάψεων .....         | 5     |
| 1.3.4. Χολινεργική υπόθεση .....                   | 5     |
| 1.4. Ο ρόλος του Ανοσοποιητικού συστήματος.....    | 6     |
| 1.5. Παράγοντες κινδύνου .....                     | 7     |
| 1.5.1. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου .....         | 7     |
| 1.6. Διάγνωση .....                                | 9     |
| 1.6.1. Διαφορική διάγνωση.....                     | 9     |
| 1.6.2. Κλινική αξιολόγηση.....                     | 10    |
| 1.6.3. Βιοδείκτες.....                             | 10    |
| 1.6.4. Χρονική ακολουθία βιοδεικτών.....           | 14    |
| 1.6.5. Διαγνωστικές προσεγγίσεις .....             | 15    |
| Βιβλιογραφική ανασκόπηση .....                     | 17    |
| 2.1. Γλωσσολογικά και Προφορικά Δεδομένα .....     | 17    |

|                       |  |    |
|-----------------------|--|----|
| 2.2.                  | Δεδομένα από ηλεκτροεγκεφαλογράφημα .....                              | 26 |
| 2.3.                  | Δεδομένα από μαγνητικές τομογραφίες .....                              | 32 |
| 2.4.                  | Δεδομένα από τομογραφίες εκπομπής ποζιτρονίων .....                    | 40 |
| 2.5.                  | Δεδομένα από βιολογικούς βιοδείκτες .....                              | 42 |
| 2.6.                  | Άλλου τύπου δεδομένα.....  | 45 |
| 2.7.                  | Συνδυασμός διαφορετικών απεικονιστικών δεδομένων .....                 | 48 |
| 2.8.                  | Διαγνωστικές μελέτες της ήπιας νοητικής διαταραχής.....                | 50 |
| Μηχανική μάθηση ..... |  | 52 |
| 3.1.                  | Είδη Μηχανικής Μάθησης.....  | 52 |
| 3.2.                  | Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης.....                                      | 54 |
| 3.2.1.                | Αλγόριθμοι Επιτηρούμενης Μάθησης.....                                  | 54 |
| 3.2.1.1.              | Γραμμική Παλινδρόμηση .....  | 54 |
| 3.2.1.2.              | Παλινδρόμηση Ridge (Ridge Regression).....                             | 56 |
| 3.2.1.3.              | Παλινδρόμηση Lasso (Lasso Regression) .....                            | 56 |
| 3.2.1.4.              | Λογιστική Παλινδρόμηση (Logistic Regression) .....                     | 57 |
| 3.2.1.5.              | Γραμμική Διακριτική Ανάλυση (Linear Discriminant Analysis - LDA) ..... | 58 |
| 3.2.1.6.              | Support Vector Machines – SVM .....                                    | 60 |
| 3.2.1.7.              | K Nearest Neighbors – KNN.....   | 61 |
| 3.2.1.8.              | Απλοϊκός Κατηγοριοποιητής Bayes (Naïve Bayes Classifier) .....         | 63 |
| 3.2.1.9.              | Δέντρο απόφασης (Decision Tree).....                                   | 63 |
| 3.2.1.10.             | Τυχαίο Δάσος (Random Forest).....                                      | 65 |
| 3.2.1.11.             | Αλγόριθμοι Μη Επιτηρούμενης Μηχανικής Μάθησης.....                     | 66 |
| 3.2.1.12.             | Αλγόριθμος K-means .....   | 67 |
| 3.2.1.13.             | Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Components Analysis).....         | 68 |
| 3.3.                  | Τεχνικές αξιολόγησης των μοντέλων μηχανικής μάθησης.....               | 69 |
| 3.3.1.                | Μέτρα απόδοσης.....  | 70 |
| 3.3.2.                | Μέθοδος διαχωρισμού Hold-Out.....                                      | 73 |
| 3.3.3.                | Διασταυρούμενη Επικύρωση (Cross-Validation) .....                      | 73 |
| 3.4.                  | Προεπεξεργασία δεδομένων (Data preprocessing) .....                    | 74 |
| 3.4.1.                | Διαχείριση ελλειπουσών τιμών.....                                      | 74 |
| 3.4.2.                | Εντοπισμός ακραίων τιμών .....   | 75 |
| 3.4.3.                | Κωδικοποίηση κατηγορικών μεταβλητών.....                               | 75 |
| 3.4.4.                | Κλιμάκωση δεδομένων (Feature scaling).....                             | 75 |
| 3.4.5.                | Διαχείριση μη ισορροπημένων δεδομένων .....                            | 76 |



|        |  |            |
|--------|--|------------|
| 3.5.   | Επιλογή ανεξάρτητων μεταβλητών (Features Selection) .....                | 76         |
| 3.6.   | Νευρωνικά Δίκτυα.....  | 77         |
| 3.6.1. | Feedforward Neural Networks (FNN) .....                                  | 78         |
| 3.6.2. | Συνελκτικά Νευρωνικά Δίκτυα (Convolutional Neural Networks – CNN).....   | 80         |
| 3.6.3. | Recurrent Neural Network (RNN).....                                      | 81         |
| 3.7.   | Ensemble Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης .....                                | 84         |
| 3.7.1. | Voting.....  | 84         |
| 3.7.2. | Bagging .....  | 84         |
| 3.7.3. | Boosting .....   | 85         |
| 3.7.4. | Stacking.....  | 86         |
| 3.8.   | Επεξεργασία Φυσικής Γλώσσας (Natural Language Preprocessing – NLP) ..... | 86         |
| 3.9.   | Επεξεργασία Εικόνας .....  | 88         |
|        | <b>Εφαρμογή.....</b>   | <b>91</b>  |
| 4.1.   | Σκοπός της ανάλυσης .....  | 91         |
| 4.2.   | Παρουσίαση δεδομένων .....   | 91         |
| 4.3.   | Προεπεξεργασία και καθαρισμός δεδομένων .....                            | 93         |
| 4.4.   | Ανάλυση δεδομένων.....   | 94         |
| 4.5.   | Εφαρμογή αλγορίθμων ταξινόμησης.....                                     | 98         |
|        | <b>Σύνοψη - Προκλήσεις .....</b>   | <b>102</b> |
|        | <b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....</b>  | <b>103</b> |
|        | Π1. Ρύθμιση υπερπαραμέτρων .....   | 103        |
|        | Π2. Feature selection.....   | 104        |
|        | Π3. Κώδικας Python .....   | 105        |
|        | <b>Βιβλιογραφία.....</b>   | <b>115</b> |





## Κατάλογος Πινάκων

|                     |  |     |
|---------------------|--|-----|
| <b>Πίνακας 3.1</b>  | Συναρτήσεις πυρήνα   | 61  |
| <b>Πίνακας 3.2</b>  | Βασικές συναρτήσεις ενεργοποίησης                                      | 80  |
| <b>Πίνακας 4.1</b>  | Δημογραφικά στοιχεία και βαθμολογίες γνωστικών τεστ                    | 92  |
| <b>Πίνακας 4.2</b>  | Ποσοστό όγκου περιοχών ενδιαφέροντος                                   | 93  |
| <b>Πίνακας 4.3</b>  | Συντελεστές συσχέτισης Spearman.                                       | 97  |
| <b>Πίνακας 4.4</b>  | Έλεγχος t-test δύο ανεξάρτητων δειγμάτων                               | 98  |
| <b>Πίνακας 4.5</b>  | Μη παραμετρικός έλεγχος U Mann-Whitney                                 | 98  |
| <b>Πίνακας 4.6</b>  | Μέτρα αξιολόγησης μοντέλων – αριστερό ημισφαίριο                       | 99  |
| <b>Πίνακας 4.7</b>  | Μέτρα αξιολόγησης μοντέλων – δεξί ημισφαίριο                           | 99  |
| <b>Πίνακας 4.8</b>  | Μέτρα αξιολόγησης feed forward selection μοντέλων– αριστερό ημισφαίριο | 100 |
| <b>Πίνακας 4.9</b>  | Μέτρα αξιολόγησης feed forward selection μοντέλων – δεξί ημισφαίριο    | 100 |
| <b>Πίνακας 4.10</b> | Μέτρα αξιολόγησης PCA μοντέλων – αριστερό ημισφαίριο                   | 101 |
| <b>Πίνακας 4.11</b> | Μέτρα αξιολόγησης PCA μοντέλων – δεξί ημισφαίριο                       | 101 |



## Κατάλογος Σχημάτων

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>Σχήμα 1.1</b>  | Διαγραμματική απεικόνιση του συνεχούς της ΝΑ.   | 1  |
| <b>Σχήμα 1.2</b>  | Διάγραμμα χωροχρονικής εξέλιξης της συσσώρευσης νευριτικών πλακών σε τρία στάδια.   | 3  |
| <b>Σχήμα 1.3</b>  | Διάγραμμα χωροχρονικής εξέλιξης της διάχυσης βλαβών της πρωτεΐνης Ταυ.  | 5  |
| <b>Σχήμα 1.4</b>  | MRI εγκεφάλου με ατροφία εξαιτίας της ΝΑ και υγιούς εγκεφάλου.  | 11 |
| <b>Σχήμα 1.5</b>  | Σχηματική απεικόνιση νευρώνα με παθολογικές βλάβες.   | 12 |
| <b>Σχήμα 1.6</b>  | Florbetapir amyloid PET υγιούς ατόμου και ατόμου με ΝΑ.   | 13 |
| <b>Σχήμα 1.7</b>  | Διάγραμμα ακολουθίας αλλαγών στους βιοδείκτες κατά μήκος του συνεχούς της ΝΑ.   | 15 |
| <b>Σχήμα 3.1</b>  | Βασικά είδη μηχανικής μάθησης.  | 52 |
| <b>Σχήμα 3.2</b>  | Διαγραμματική απεικόνιση προβλημάτων ταξινόμηση και παλινδρόμησης.  | 53 |
| <b>Σχήμα 3.3</b>  | Διαγραμματική απεικόνιση συσταδοποίησης και μείωσης της διάστασης.  | 53 |
| <b>Σχήμα 3.4</b>  | Διαγραμματική απεικόνιση ενισχυτικής μάθησης.   | 54 |
| <b>Σχήμα 3.5</b>  | Διαγραμματική απεικόνιση της γραμμικής παλινδρόμησης με δύο ανεξάρτητες μεταβλητές.   | 55 |
| <b>Σχήμα 3.6</b>  | Διαγραμματική απεικόνιση της διαφοράς μεταξύ της γραμμικής και της λογιστικής παλινδρόμησης σε δεδομένα παραδείγματος.                    | 58 |
| <b>Σχήμα 3.7</b>  | Διαγραμματική απεικόνιση των συνόρων της LDA και της QDA για δύο πληθυσμούς ίσων διασπορών και για δύο πληθυσμούς διαφορετικών πληθυσμών. | 60 |
| <b>Σχήμα 3.8</b>  | Διαγραμματική απεικόνιση της αναζήτησης του υπερεπιπέδου με τις μεθόδους hard margin και soft margin.                                     | 61 |
| <b>Σχήμα 3.9</b>  | Διαγραμματική απεικόνιση των K κοντινότερων γειτόνων, για $K=3$ .   | 62 |
| <b>Σχήμα 3.10</b> | Παράδειγμα δέντρου απόφασης.  | 64 |
| <b>Σχήμα 3.11</b> | Διαγραμματική απεικόνιση της δομής του τυχαίου δάσους.  | 66 |
| <b>Σχήμα 3.12</b> | Διαγραμματική απεικόνιση ιεραρχικής ομαδοποίησης.   | 67 |
| <b>Σχήμα 3.13</b> | Διαγραμματική απεικόνιση του αλγορίθμου K-means.  | 68 |
| <b>Σχήμα 3.14</b> | Διαγραμματική απεικόνιση της Ανάλυσης Κύριων Συνιστωσών.  | 69 |
| <b>Σχήμα 3.15</b> | Διαγραμματική απεικόνιση ενός πίνακα σύγκρισης.   | 71 |
| <b>Σχήμα 3.16</b> | Καμπύλη ROC και Area Under Curve (AUC).   | 72 |

|                   |  |    |
|-------------------|--|----|
| <b>Σχήμα 3.17</b> | Διαγραμματική απεικόνιση της 10-fold cross validation.         | 73 |
| <b>Σχήμα 3.18</b> | Διαγραμματική απεικόνιση ενός νευρωνικού δικτύου.              | 78 |
| <b>Σχήμα 3.19</b> | Διαγραμματική απεικόνιση της λειτουργίας του τεχνητού νευρώνα. | 78 |
| <b>Σχήμα 3.20</b> | Διαγραμματική απεικόνιση RNN.                                  | 82 |
| <b>Σχήμα 3.21</b> | Διαγραμματική απεικόνιση ενός κυττάρου LSTM.                   | 83 |
| <b>Σχήμα 3.22</b> | Διαγραμματική απεικόνιση ενός μηχανισμού GRU.                  | 83 |
| <b>Σχήμα 3.23</b> | Σύγκριση bagging-boosting.                                     | 85 |
| <b>Σχήμα 3.24</b> | Διαγραμματική απεικόνιση της τεχνικής Bag of Words.            | 87 |
| <b>Σχήμα 3.25</b> | Διαγραμματική απεικόνιση της τεχνικής TF-IDF.                  | 87 |
| <b>Σχήμα 4.1</b>  | Κατανομή διάγνωσης   | 95 |
| <b>Σχήμα 4.2</b>  | Κατανομή φύλου   | 95 |
| <b>Σχήμα 4.3</b>  | Κατανομή ηλικίας   | 95 |
| <b>Σχήμα 4.4</b>  | Κατανομή ηλικίας – διάγνωσης                                   | 95 |
| <b>Σχήμα 4.5</b>  | Κατανομή E4  | 96 |
| <b>Σχήμα 4.6</b>  | Κατανομές YEARS_EDU, MMSE, ACE_R, eTIV                         | 96 |
| <b>Σχήμα 4.7</b>  | Θηκογράμματα YEARS_EDU, MMSE, ACE_R, eTIV ως προς την διάγνωση | 96 |
| <b>Σχήμα 4.8</b>  | Κατανομές ποσοστιαίου όγκου των περιοχών ενδιαφέροντος.        | 97 |





# Κατάλογος Συντομογραφιών

## 1. Θέματα ιατρικής

|      |  |
|------|--|
| HND  | Ήπια νοητική διαταραχή (Mild cognitive impairment) |
| NA   | Νόσος του Alzheimer                                |
| Aβ   | β-αμυλοειδές                                       |
| ApoE | Απολιποπρωτεΐνη E (Apolipoprotein E)               |
| ΚΝΣ  | Κεντρικό νευρικό σύστημα                           |
| NFTs | Νευροϊνιδιακοί σφαιροί                             |
| HEΓ  | Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα                             |
| CT   | Αξονική τομογραφία                                 |
| MRI  | Μαγνητική τομογραφία                               |
| ENY  | Εγκεφαλονωτιαίο υγρό                               |
| PET  | Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων                    |
| MMSE | Mini-Mental State Examination                      |
| ACER | Australian Council for Educational Research        |

## 2. Θέματα Statistical Learning

|        |  |
|--------|--|
| LR     | Λογιστική παλινδρόμηση   |
| LDA    | Γραμμική διακριτή ανάλυση (Linear Discriminant Analysis)         |
| QDA    | Τετραγωνική διακριτική ανάλυση (Quadratic Discriminant Analysis) |
| SVM    | Support Vector Machine   |
| KNN    | K Nearest Neighbors  |
| DT     | Δέντρο απόφασης (Decision Tree)                                  |
| RF     | Τυχαίο δάσος (Random Forest)                                     |
| NN     | Νευρωνικό δίκτυο (Neural Network)                                |
| ANN    | Νευρωνικό δίκτυο (Artificial Neural Network)                     |
| FNN    | Feedforward Neural Network                                       |
| MLP    | Multilayer Perceptron  |
| CNN    | Συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο (Convolutional Neural Network)       |
| RNN    | Recurrent Neural Network   |
| Bi-RRN | Bidirectional Recurrent Neural Network                           |
| LSTM   | Long Short-Term Memory   |

|           |   |
|-----------|---|
| GRU       | Gated Recurrent Unit  |
| PCA       | Ανάλυση κύριων συνιστωσών (Principal Components Analysis)                         |
| ROC curve | Receiver operating characteristic curve   |
| AUC       | Area under curve  |
| ANOVA     | Ανάλυση διασπορών (Analysis of Variance)  |
| MAE       | Μέσο απόλυτο σφάλμα (Mean Absolut Error)  |
| MSE       | Μέσο τετραγωνικό σφάλμα (Mean Squared Error)                                      |
| RMSE      | Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος<br>(Root of Mean Squared Error) |
| ReLU      | Rectified Linear Unit   |
| ANCOVA    | Ανάλυση συνδιακυμάνσεων (Analysis of Covariance)                                  |



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Η Νόσος του Alzheimer

### 1.1. Η Νόσος του Alzheimer

Η ΝΑ είναι η πιο συνήθης μορφή άνοιας, αποτελώντας το 60% - 80% των περιπτώσεων άνοιας<sup>1</sup> και μία από τις δέκα πιο κοινές αιτίες θανάτου παγκοσμίως για το 2019<sup>2</sup>. Πρόκειται για μία προοδευτική, νευροεκφυλιστική νόσο, που εμφανίζεται κυρίως σε μεγαλύτερη ηλικία. Το πλήθος των ατόμων ηλικίας άνω των 65 που πάσχουν, διπλασιάζεται ανά πενταετία<sup>3</sup>. Εντούτοις, δεν αποκλείεται η εμφάνιση της ασθένειας σε νεότερες ηλικίες. Σύμφωνα με τον WHO, εκτιμάται ότι, το 2019, τα περιστατικά παγκοσμίως ανέρχονταν σε 55,2 εκατομμύρια, εκ των οποίων τα 14,1 εκατομμύρια στην Ευρώπη. Το 2050 αναμένεται να φτάσουν τα 139 εκατομμύρια σε όλο τον κόσμο<sup>4</sup>. Όσον αφορά στην Ελλάδα, για το 2018, εκτιμάται ότι το 1,99% του πληθυσμού ζούσε με άνοια, ενώ αναμένεται ότι μέχρι το 2050 το ποσοστό αυτό θα φτάσει το 3,45%, αύξηση που ίσως οφείλεται στην γήρανση του πληθυσμού<sup>5</sup>. Προφανώς, η νόσος έχει αντίκτυπο και στην παγκόσμια οικονομία, υπολογίζοντας ότι οι σχετικές δαπάνες ανέρχονται σε 1,3 τρισεκατομμύρια δολάρια<sup>6</sup>.

### 1.2. Στάδια της Νόσου Alzheimer

Ο όρος «νόσος του Alzheimer» δεν αναφέρεται μόνο στην άνοια, που αποτελεί ένα στάδιο της ασθένειας, αλλά ένα συνεχές (Alzheimer's disease continuum), δηλαδή μία συνεχή ακολουθία σταδίων<sup>7</sup>. Πρόκειται για ένα βιολογικό και κλινικό συνεχές που ακολουθεί στην εξέλιξή της<sup>8</sup>. Ξεκινώντας από το προκλινικό στάδιο, ακολουθεί η ήπια νοητική διαταραχή (HND) και καταλήγει στο στάδιο της άνοιας. Το τελευταίο στάδιο μπορεί να διαχωριστεί σε ήπια, μέτρια και σοβαρή άνοια<sup>7</sup>. Τα στάδια αυτά είναι διαφορετικά αλλά και επικαλυπτόμενα<sup>8</sup>.



Σχήμα 1.1: Διαγραμματική απεικόνιση του συνεχούς της ΝΑ.

### **1.2.1. Πρώτο στάδιο: Προκλινική νόσος**

Σε αυτό το στάδιο δεν παρατηρούνται συμπτώματα, πρόκειται δηλαδή για εν δυνάμει ασθενείς, με φυσιολογική νοητική κατάσταση και λειτουργικότητα. Η διάγνωση δεν είναι εφικτή ακόμα, αν και θα ήταν χρήσιμη στην όσο το δυνατόν πιο άμεση αντιμετώπιση της ασθένειας. Ορισμένοι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι, με κατάλληλο συνδυασμό παραγόντων, όπως γενετικοί, γνωστικοί, βιοχημικοί και απεικονιστικοί δείκτες, μπορεί να γίνει εφικτή η πρόβλεψη της ανάπτυξης ΗΝΔ<sup>9</sup>.

### **1.2.2. Δεύτερο στάδιο: Ήπια νοητική διαταραχή**

Σε αυτό το στάδιο, παρατηρείται μικρή διαταραχή της μνήμης ή άλλων γνωστικών και εκτελεστικών λειτουργιών, χωρίς να έχουν σημαντική επίδραση στην καθημερινή ζωή. Οι ασθενείς παραμένουν ανεξάρτητοι. Άτομα με ΗΝΔ αναπτύσσουν εν τέλει άνοια. Μέχρι στιγμής, η εξέλιξη αυτή μπορεί να επιβραδυνθεί, αλλά όχι να αποφευχθεί. Σε αυτή την κατάληξη συμβάλλουν η σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατά την διάγνωση, αλλά και άλλοι παράγοντες κινδύνου<sup>9</sup>.

### **1.2.3. Τρίτο στάδιο: Άνοια**

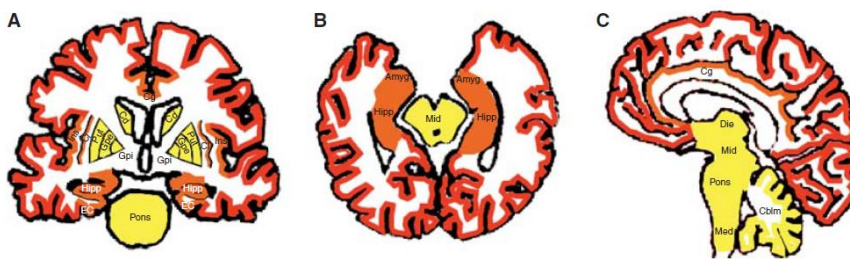
Σε αυτό το στάδιο σημειώνεται επιδείνωση των συμπτωμάτων. Αρχικά, παρατηρείται ότι η απώλεια της βραχυχρόνιας μνήμης εντείνεται, υπάρχει αποπροσανατολισμός και επηρεάζονται καθημερινές δραστηριότητες, όπως η οδήγηση, οι οικιακές εργασίες και η απόδοση στην δουλειά. Επιπλέον, οι αλλαγές στο περιβάλλον τείνουν να προκαλούν σύγχυση. Στην συνέχεια, το άτομο χάνει την ανεξαρτησία του και χρειάζεται επίβλεψη. Η μακροχρόνια μνήμη εξασθενεί, εμφανίζονται δυσκολίες στην γλώσσα, όπως αδυναμία εύρεση των κατάλληλων λέξεων, οπτικο-χωρικές δυσκολίες και απραξία. Σταδιακά, παρουσιάζονται όλο και μεγαλύτερες δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών ενεργειών, ακόμα και στην σίτιση ή την τουαλέτα. Σε πιο προχωρημένα στάδια, σημειώνονται άσκοπες περιπλανήσεις, απώλεια κρίσης και συλλογισμού. Επίσης, εμφανίζονται παραληρήματα, πιθανώς και παραισθήσεις, διαταραχές του φυσιολογικού κύκλου του ύπνου, μείωση των αναστολών και επιθετικότητα που μπορεί να εναλλαχθεί με απάθεια. Στα πιο προχωρημένα στάδια, ίσως παρατηρούνται δυσκολίες στην κίνηση, δυσκαμψία, βραδύτητα, έως και παρκινσονισμός. Τελικά, το άτομο καταλήγει κλινήρες, πλήρως εξαρτημένο από τους φροντιστές του, σιωπηλό, αδύναμο να ανταποκριθεί σε ερεθίσματα, πέραν ίσως από αντανακλαστικούς μυϊκούς σπασμούς. Συχνά, η κατάληξη είναι ο θάνατος, που οφείλεται σε υποσιτισμό, δευτερογενείς μολύνσεις, πνευμονική εμβολή, καρδιαγγειακές παθήσεις ή αναρρόφηση<sup>9,10</sup>.

## **1.3. Παθολογία**

Η ΝΑ χαρακτηρίζεται κυρίως από τρία στοιχεία, τις νευριτικές πλάκες β-αμυλοειδούς, τους νευροϊνιδιακούς σωρούς τ-πρωτεΐνης και απόπτωση νευρικών κυττάρων, ο συνδυασμός των οποίων οδηγεί σε νευρο-εκφυλισμό<sup>9</sup>.

### 1.3.1. Νευριτικές πλάκες και β - αμυλοειδές

Οι νευριτικές πλάκες σχηματίζονται εξωκυττάρια από συσσώρευση β-αμυλοειδούς (Αβ) και η παρουσία τους είναι αναγκαία, αλλά όχι επαρκή για την νόσο <sup>11</sup>. Συγκεκριμένα, διαλυτά ολιγομερή Αβ που είναι τοξικά για το κύτταρο, πολυμερίζονται και σχηματίζουν μη διαλυτά ινίδια, τα οποία συγκεντρώνονται και κατασκευάζουν τις πλάκες <sup>10,12</sup>. Ο πυρήνας των πλακών αποτελείται από αμυλοειδές Αβ και άλλες πρωτεΐνες <sup>10</sup>. Γύρω από τις πλάκες εντοπίζονται μικρογλοιακά κύτταρα, αστροκύτταρα και δυστροφικοί νευρίτες <sup>10,11</sup>. Αρχικά, εντοπίζονται στον νεοφλοιό, εξαπλώνονται στο μεταιχμιακό σύστημα και τελικά επηρεάζουν τα βασικά γάγγλια, το εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίτιδα. Οι πρωταρχικές αισθητηριακές ή κινητικές λειτουργίες επηρεάζονται λιγότερο <sup>11</sup>. Οι πλάκες δρουν τοξικά για τους γύρω νευρώνες, προκαλώντας δυσλειτουργία στην λήψη σημάτων από τους δενδρίτες, εκφύλιση των νευρώνων και των συνάψεων <sup>12,13</sup>. Εντούτοις, δεν σχετίζονται άμεσα με την σοβαρότητα της ασθένειας. Το μέγεθος των πλακών δεν αυξάνεται σημαντικά με την πρόοδο της ασθένειας, αλλά ίσως δεν συμβαίνει το ίδιο με την συνολική ποσότητα αμυλοειδούς στον εγκέφαλο. Ο σχηματισμός τέτοιων δομών παρατηρείται από τα αρχικά στάδια της νόσου και στο προκλινικό στάδιο<sup>11</sup>.



**Σχήμα 1.2:** Διάγραμμα χωροχρονικής εξέλιξης της συσσώρευσης νευριτικών πλακών σε τρία στάδια. Πρώτο στάδιο (κόκκινο), δεύτερο στάδιο (πορτοκαλί), τρίτο στάδιο (κίτρινο).<sup>11</sup>

Η Αβ είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται πρωτεολυτικά από την πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (APP). Η APP είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη, της οποίας η φυσιολογική λειτουργία δεν έχει διαλευκανθεί. Γενικά, υποστηρίζεται ότι, συμβάλλει σε διαδικασίες όπως, η ανάπτυξη των νευρώνων, η συναπτογένεση, η εκπομπή σημάτων διαμέσου της μεμβράνης και η μεταφορά πρωτεϊνών κατά μήκος των αξόνων. Συντίθεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στην συνέχεια μεταφέρεται στο σύμπλεγμα Golgi, ώστε, ύστερα από κατάλληλο πακετάρισμα, να μετακινηθεί στην επιφάνεια του κυττάρου. Εκεί φυσιολογικά, διαιρείται από την α-σεκρετάση και την γ-σεκρετάση. Ένα από τα τμήματα που προκύπτει, η διαλυτή APP<sub>α</sub>, φαίνεται να δρα προστατευτικά στους νευρώνες, να βοηθά στην ελαστικότητά τους και να συμμετέχει στην πρόιμη ανάπτυξη του ΚΝΣ. Εναλλακτικά, η APP κόπτεται από την β-σεκρετάση και την γ-σεκρετάση. Έτσι, ένα από τα τμήματα που προκύπτει, η διαλυτή APP<sub>β</sub>, συμμετέχει στο κλάδεμα των αξόνων και τον θάνατο νευρώνων. Μέσω αυτής της διαδικασίας, παράγεται η πρωτεΐνη Αβ με 40 ή 42 αμινοξέα <sup>14</sup>. Στις πλάκες εντοπίζεται κυρίως η Αβ<sub>42</sub> λόγω της αδιαλυτότητάς της και της ικανότητας να σχηματίζει ινίδια <sup>15</sup>.

Έχει προταθεί ότι, η συγκέντρωση της Αβ ξεκινάει στο εσωτερικό του κυττάρου, πριν τον σχηματισμό των νευριτικών πλακών ή των νευροϊνιδιακών σωρών, ακολουθεί η συσσώρευση της εξωτερικά και τελικά ο νευροεκφυλισμός. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι, η Αβ μπορεί να παραχθεί σε δομές του κυττάρου ή να εισαχθεί από το εξωτερικό του. Εντούτοις, φαίνεται ότι η συγκέντρωση της Αβ εσωτερικά και οι σχηματισμοί αμυλοειδούς εξωτερικά αλληλεπιδρούν. Αυξημένα επίπεδα διαλυτής Αβ εντός των νευρώνων, οδηγούν σε μη διαλυτούς σχηματισμούς που προκαλούν δυσλειτουργία και κατάρρευση νευρώνων ή συνάψεων <sup>12</sup>.

Γενικά, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός που καθιστά το β-αμυλοειδές τοξικό. Θεωρείται ότι, δεν είναι μόνο οι νευριτικές πλάκες κυτταροτοξικές, αλλά και άλλοι μικρότεροι διαλυτοί ή μη σχηματισμοί της Αβ, όπως ολιγομερή ή πρωτοινίδια <sup>12</sup>. Ειδικά, τα διαλυτά ολιγομερή φαίνεται να είναι πιο τοξικά για τις συνάψεις, εφόσον η αλληλεπίδραση με αυτά είναι πιο εύκολη σε σχέση με τις μη διαλυτές πλάκες <sup>13</sup>. Επίσης, αν και δεν είναι γνωστή η σχέση της Αβ με την πρωτεΐνη Ταυ των νευροϊνιδιακών σωρών, η Αβ42 σχετίζεται με την μείωση των πρωτεϊνών σταθεροποίησης των μικροσωληνίσκων, δηλαδή φαίνεται να οδηγεί στην κατάρρευσή τους <sup>12</sup>. Η Αβ επηρεάζει την λειτουργία και άλλων κυττάρων, όπως τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα αστροκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα ή τα κύτταρα του αίματος στον εγκέφαλο <sup>13</sup>.

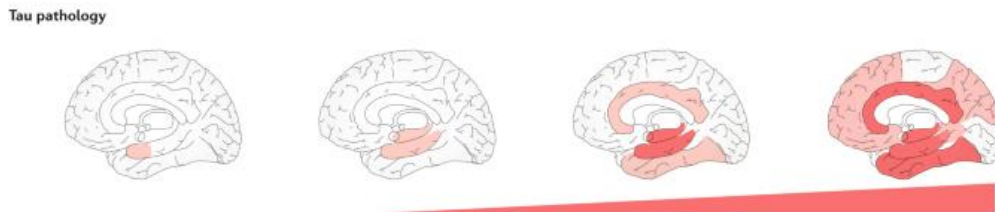
Βάσει της αμυλοειδικής υπόθεσης (amyloid cascade hypothesis), η Αβ θεωρείται κύρια αιτία της νόσου. Η υπόθεση στηρίζεται σε παρατηρήσεις που οδηγούν στο συμπέρασμα ότι, η Αβ προκαλεί φλεγμονώδεις και οξειδωτικές βλάβες στον εγκέφαλο. Τα τελευταία χρόνια, έρευνες έρχονται σε αντίθεση με αυτές τις παρατηρήσεις, προκαλώντας κάποιες επιφυλάξεις. Συγκεκριμένα, σε πολλούς εγκεφάλους εντοπίζονται εναποθέσεις αμυλοειδούς, χωρίς να εκδηλώνεται άνοια, ενώ έχουν σημειωθεί περιπτώσεις ατόμων που παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα άνοιας, αλλά στις απεικονίσεις του εγκεφάλου τους δεν υπάρχουν ευρήματα β-αμυλοειδούς. Παρά αυτούς τους προβληματισμούς, η υπόθεση συνεχίζει να θεωρείται εξαιρετικά σημαντική και πολλές κλινικές δοκιμές επικεντρώνονται σε αντι-αμυλοϊδικές θεραπείες<sup>9</sup>. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι, τον Ιούλιο του 2023 εγκρίθηκε από τον FDA η πρώτη θεραπεία κατά της ΝΑ, που στοχεύει στην μείωση των αμυλοειδικών εναποθέσεων <sup>16</sup>.

### **1.3.2. Νευροϊνιδιακοί σωροί (NFTs)**

Οι νευροϊνιδιακοί σωροί (NFTs) σχηματίζονται εντός των νευρώνων από ινίδια, που αποτελούνται κυρίως από νήματα - συνήθως διπλές έλικες νημάτων - υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης Ταυ. Η πρωτεΐνη Ταυ συμβάλει στην σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων και υποστηρίζει τις λειτουργίες τους, όπως η μεταφορά πρωτεϊνών από νευρώνα σε νευρώνα διαμέσου του άξονα. Όταν, η φωσφορυλίωση της Ταυ απορυθμίζεται, η πρωτεΐνη δεν είναι πλέον ικανή να προσδεθεί στην επιφάνεια των μικροσωληνίσκων, οδηγώντας στην αποσταθεροποίησή τους. Η ίδια διαχέεται στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων. Δεν είναι γνωστό ποιοι είναι οι επαγωγείς της κατακρήμνισης, αλλά πιθανώς πρόκειται για όξινους παράγοντες, όπως όξινης πρωτεΐνες <sup>9,10,17</sup>.

Η κατανομή των NFTs σχετίζεται με την σοβαρότητα της άνοιας και την διάρκεια της νόσου. Οι βλάβες εντοπίζονται στον ενδορινικό φλοιό και τον ιππόκαμπο, εξαπλώνονται στο μεταιχμιακό σύστημα και τελικά επηρεάζουν τον νεοφλοιό και λιγότερο τις περιοχές που σχετίζονται με τις πρωταρχικές αισθητηριακές ή κινητικές λειτουργίες <sup>11</sup>.

Σημειώνεται ότι, η ύπαρξη των NFTs είναι αναγκαία συνθήκη για την εμφάνιση της νόσου. Έχει αποδειχθεί ότι, έχει κάποια αιτιατή σχέση με τον νευρο-εκφυλισμό και γενικά ότι, προκαλεί προβλήματα στην επικοινωνία των νευρώνων και κατάρρευσή τους <sup>9,17</sup>.



**Σχήμα 1.3:** Διάγραμμα χωροχρονικής εξέλιξης της διάχυσης βλαβών της πρωτεΐνης Ταυ. (<https://www.nature.com/articles/s41583-019-0240-3>)

### 1.3.3. Απώλεια νευρώνων και συνάψεων

Η απώλεια των νευρώνων εντοπίζεται κυρίως στον κροταφικό λοβό, στον ρινικό φλοιό και τον ιππόκαμπο, στον μετωπιαίο λοβό και στον βασικό πυρήνα του Meynert (nucleus basalis of Meynert) <sup>9,10</sup>. Η μείωση των νευρικών κυττάρων ακολουθεί το μοτίβο εξάπλωσης των νευροϊνιδιακών σωρών, αλλά τους υπερβαίνει σε αριθμό. Αυτό υποδεικνύει ότι, η κατάρρευσή τους οφείλεται σε περισσότερους μηχανισμούς, εκτός του μηχανισμού που περιλαμβάνει τους σωρούς. Επίσης, η μείωση των συνάψεων ακολουθεί την μείωση των νευρώνων, αλλά είναι πιο έντονη. Επομένως, φαίνεται ότι, ο θάνατος των νευρώνων δεν είναι η μοναδική αιτία συναπτικών βλαβών. Εν τέλει, η απώλεια των συνάψεων σχετίζεται περισσότερο με την νοητική διαταραχή και την άνοια <sup>11</sup>.

### 1.3.4. Χολινεργική υπόθεση

Γενικά, η ΝΑ συνδέεται με έλλειψη διάφορων νευροδιαβιβαστών. Η πιο έντονη μείωση σημειώνεται στην συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη – νευροδιαβιβαστής παράγεται κυρίως στον βασικό πυρήνα του Meynert και συμμετέχει στην ομαλή λειτουργία του εγκεφάλου και ειδικά του μεταιχμιακού συστήματος. Η απώλεια νευρώνων στον βασικό πυρήνα του Meynert, οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση της ακετυλοχολίνης, άρα και μειωμένη χολινεργική δράση στον εγκέφαλο <sup>9</sup>. Αυτή έχει ως αποτέλεσμα την νοητική εξασθένηση και την απώλεια μνήμης <sup>18</sup>. Επιπλέον, έχει αναφερθεί κάποια σχέση με άλλες παθολογίες της ΝΑ, όμως οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης δεν είναι ακόμη σαφείς <sup>19</sup>. Σε αυτές τις παρατηρήσεις έχει στηριχθεί η χολινεργική υπόθεση, η οποία έχει οδηγήσει σε ένα πλήθος θεραπειών. Σημειώνεται ότι, η μείωση της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο παρατηρείται και σε άλλες παθήσεις. Επιπλέον, έχει βρεθεί θετική σχέση των συγκεκριμένων κυττάρων με τους νευροϊνιδιακούς σωρούς <sup>9</sup>.



## 1.4. Ο ρόλος του Ανοσοποιητικού συστήματος

Το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση και αιτιολογία της νόσου. Γενικά, όπως προαναφέρθηκε αστροκύτταρα και ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα συνδέονται με τις νευριτικές πλάκες, υποδεικνύοντας ότι το β-αμυλοειδές ίσως τα ενεργοποιεί. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση των μικρογλοιακών κυττάρων και των αστροκυττάρων με τους νευρωϊνδιακούς σωρούς <sup>11</sup>.

Τα μικρογλοιακά κύτταρα εδρεύουν στο ΚΝΣ και όταν ενεργοποιηθούν επιτελούν λειτουργίες, όπως η φαγοκυττάρωση και η εκκαθάριση υπολειμμάτων και τοξικών στοιχείων από τον εγκέφαλο. Στην περίπτωση της ΝΑ, ενεργοποιούνται, ώστε να αντιμετωπίσουν βλάβες, όπως η συσσώρευση β-αμυλοειδούς, αλλά με την πρόοδο της ασθένειας γίνονται επιβλαβή, προκαλώντας επιπρόσθετες βλάβες στους νευρώνες. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στην συνεχή ενεργοποίησή τους, που καλείται μικρογλοϊωση. Ο κεντρικός ρόλος της μικρογλοιακής απόκρισης ενισχύεται από την παρατήρηση ότι, πολλά γονίδια που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της ασθένειας, συνδέονται και με την αντίδραση των μικρογλοιακών κυττάρων <sup>20-22</sup>.

Το συμπλήρωμα αποτελεί την πρώτη γραμμή της φυσικής ανοσίας και αποτελείται από ένα πλήθος πρωτεϊνών, που συμβάλλουν στην διατήρηση της ομοιόστασης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι πρωτεΐνες του παράγονται από νευρώνες ή αστροκύτταρα και συμμετέχουν στην διατήρηση του κύκλου ζωής των νευρώνων και στο κλάδεμα των συνάψεων. Στους εγκεφάλους ασθενών, παρατηρείται αυξημένη παραγωγή των πρωτεϊνών του συμπληρώματος, που οδηγεί σε ατροφία του εγκεφάλου, μέσω της φαγοκυττάρωσης από τα μικρογλοιακά κύτταρα. Έτσι, οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος προκαλούν φλεγμονή και καταστροφή νευρώνων και συνάψεων, ενισχύοντας την νοητική διαταραχή. Ενδεικτικά, έχει παρατηρηθεί ότι, όταν αναστέλλεται η C3, η πιο βασική πρωτεΐνη του συμπληρώματος, προστατεύονται οι συνάψεις αλλά αυξάνεται η Αβ. Αυτό υποδεικνύει ότι, η τοξικότητα της Αβ οφείλεται εν μέρει και στην συγκεκριμένη πρωτεΐνη. Ίσως, η χρησιμότητα του συμπληρώματος να είναι σημαντικότερη στα αρχικά στάδια, μέσω της ενεργοποίησης των μικρογλοιακών κυττάρων κατά της Αβ, παρά σε πιο προχωρημένα στάδια, οπότε η καταστροφή των νευρώνων είναι πιο εκτεταμένη. Ο προβληματισμός έγκειται στο ότι η αναστολή αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να έχει θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα, αλλά ενέχει κινδύνους για τους ασθενείς, εφόσον με αυτόν των τρόπο αναστέλλονται μηχανισμοί άμυνας του οργανισμού. Έτσι, ίσως χρειάζεται περισσότερη μελέτη για το πότε και με ποιον τρόπο θα μπορούσε να έχει θετικά αποτελέσματα μια τέτοια θεραπευτική προσέγγιση <sup>20,22</sup>.

Τέλος, σε αυτό το σύνολο φλεγμονών, φαίνεται να συμβάλει και το περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα. Συγκεκριμένα, τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα, είδη λευκών αιμοσφαιρίων, εισέρχονται στο ΚΝΣ με την βοήθεια χημοκινών που παράγονται στις φλεγμονώδεις περιοχές του εγκεφάλου. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι, συμβάλλουν στην μείωση της Αβ, εντείνοντας την φαγοκυττάρωση, αλλά με αυτό τον τρόπο ενισχύεται η φλεγμονή και κατά συνέπεια η νοητική διαταραχή. Αμφιλεγόμενος είναι ο ρόλος των λεμφοκυττάρων <sup>20</sup>.

## 1.5. Παράγοντες κινδύνου

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία που υπερβαίνει τα 65 έτη και το οικογενειακό ιστορικό. Παθήσεις όπως, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αύξηση της χοληστερόλης, ο διαβήτης τύπου 2 και οι αγγειακές ασθένειες του εγκεφάλου αυξάνουν τον κίνδυνο άνοιας ή επιταχύνουν την εκδήλωσή της. Σημειώνεται ότι, οι συγκεκριμένες παθήσεις συμβάλλουν στην άνοια, αλλά όχι προκαλώντας την ΝΑ. Τραυματισμοί στο κρανίο που επιφέρουν διάσειση φαίνεται να επιδρούν αρνητικά. Ο ρόλος του χαμηλού ή υψηλού βάρους φαίνεται ότι είναι αρνητικός, αν και παραμένει αμφιλεγόμενος. Επιπλέον, το άγχος και η κατάθλιψη έχουν αρνητικό αντίκτυπο. Διαταραχές του ύπνου, όπως η αϋπνία ή διαταραχές της αναπνοής συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο της νόσου. Σημειώνεται ότι, ο φυσιολογικός κύκλος του ύπνου διαταράσσεται ήδη από τα αρχικά στάδια της ασθένειας, που σημαίνει ότι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Τέλος, η επίδραση του καπνίσματος πιθανώς είναι αρνητική, επηρεάζοντας μηχανισμούς που συμβάλλουν στην παθογένεση της ασθένειας, όπως η αύξηση του οξειδωτικού στρες, αλλά ακόμα βρίσκεται υπό μελέτη<sup>10,21,23</sup>.

Θετικό ρόλο φαίνεται να παίζουν το μορφωτικό επίπεδο, η επαγγελματική δραστηριότητα, τα χόμπι, η κοινωνική ζωή και η άσκηση, που αυξάνουν το γνωστικό απόθεμα. Ειδικά, η άσκηση εκτιμάται ότι μειώνει τον κίνδυνο κατά 45%, κυρίως αποτρέποντας την ανάπτυξη βλαβερών συνθηκών, όπως αυτές που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Η ισορροπημένη διατροφή, πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, βιταμίνες Ε, C, Β6, Β12 και αντιοξειδωτικά προσφέρει κάποια προστασία. Ειδικά όσον αφορά στην Μεσογειακή διατροφή, μελέτη υποστηρίζει ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ΝΑ<sup>24</sup>. Τέλος, η βιταμίνη D και η θετική επίδραση της, που έχει παρατηρηθεί σε μικρές έρευνες, χρήζει επιβεβαίωσης από πιο εκτενείς μελέτες<sup>23</sup>.

### 1.5.1. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Η εύρεση των γονιδίων που συνδέονται με τη ΝΑ μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται σε αυτή. Μελέτες του γονιδιώματος, έχουν οδηγήσει στην εύρεση περισσότερων από 40 αλληλόμορφων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της ασθένειας. Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται συμμετέχουν σε διαδικασίες που αφορούν στον μεταβολισμό του β-αμυλοειδούς, στην ανοσολογική απόκριση, στον μεταβολισμό της χοληστερόλης και στην ενδοκυττάρωση<sup>21,25</sup>.

Η απολιποπρωτεΐνη ApoE είναι ο γενετικός παράγοντας που αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας. Πρόκειται για πρωτεΐνη που συμμετέχει σε σημαντικές λειτουργίες στο ΚΝΣ, όπως ο μεταβολισμός της χοληστερόλης. Όσον αφορά την νόσο, προσδένεται στην Αβ και συμβάλλει στον σχηματισμό πλακών. Το γονίδιο που την κωδικοποιεί εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 και έχει τρία αλληλόμορφα Ε2, Ε3, Ε4. Το Ε4 αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης της ασθένειας κατά 3 φορές στα άτομα που φέρουν ένα αλληλόμορφο και κατά 12 φορές στα άτομα που φέρουν δύο αλληλόμορφα. Έχει παρατηρηθεί ότι, άτομα που φέρουν το Ε4, εμφανίζουν πιο έντονη και γρήγορη συσσώρευση Αβ. Επιπλέον, επισπεύδει την εκδήλωση των συμπτωμάτων κατά 5-20 χρόνια αναλόγως με το

πλήθος των αλληλόμορφων E4 που φέρει το άτομο. Σημειώνεται ότι, παρά τον αυξημένο κίνδυνο της νόσου, δεν θεωρείται ότι την προκαλεί, αλλά ότι αυξάνει την ευαισθησία στην ασθένεια <sup>9,15,25</sup>.

Σπάνιες μεταλλάξεις στα γονίδια των πρεσενιλίνη-1 (PSEN1), πρεσενιλίνη-2 (PSEN2) και APP θεωρείται ότι προκαλούν την οικογενή μορφή της νόσου, που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο <sup>25</sup>. Πρόκειται για μία πρόμη NA, εφόσον εκδηλώνεται σε νεαρότερες ηλικίες, 30 – 50 ετών και σε αντίθεση με την σποραδική μορφή, αφορά μόλις το 2% των περιστατικών <sup>10,15</sup>. Οι πρωτεΐνες PSEN1, PSEN2 είναι συστατικά την γ-σεκρετάσης και τα αντίστοιχα γονίδια που τις κωδικοποιούν εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 1. Το γονίδιο της APP εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 21. Εύκολα διαπιστώνεται ότι, τα τρία γονίδια αφορούν στην σύνθεση και τον μεταβολισμό της APP και κατά επέκταση επηρεάζουν την παραγωγή τη Αβ <sup>25</sup>. Άτομα με τρισωμία 21 είναι σχεδόν βέβαιο ότι εάν φτάσουν τα 50 έτη θα αναπτύξουν NA <sup>9</sup>. Σημειώνεται ότι, όλα τα αλληλόμορφα τους δεν προκαλούν την οικογενή μορφή, άλλα απλώς αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου ή μπορεί να μην είναι επιβλαβή. Σε αυτή την ομάδα πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της APP ανήκει και η ADAM10, δηλαδή η α-σεκρετάση, μεταλλάξεις στον γονίδιο της οποίας σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της ασθένειας <sup>25</sup>.

Η κλαστερίνη (CLU) είναι μία απολιποπρωτεΐνη που συμμετέχει σε διαδικασίες όπως η απόπτωση, η ρύθμιση του συμπληρώματος, η μεταφορά λιπιδίων, η προστασία των μεμβρανών και η αλληλεπίδραση των κυττάρων. Συνδέεται με την παθογένεση της νόσου, είτε επηρεάζοντας της Αβ και την συσσώρευσή της είτε επηρεάζοντας την ανοσολογική απόκριση μέσω του συμπληρώματος. Το γονίδιο της CLU εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 8 και ορισμένες παραλλαγές του σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της ασθένειας <sup>25</sup>.

Σπάνιες μεταλλάξεις γονιδίων που συνδέονται με το ανοσοποιητικό σύστημα αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αφορά στην πρωτεΐνη TREM2 που εκφράζεται στα μικρογλοιακά κύτταρα και είναι απαραίτητη για την φαγοκυττάρωση. Το αντίστοιχο γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 και η κληρονόμηση ορισμένων αλληλόμορφων συνδέεται με εκτεταμένη ατροφία του εγκεφάλου και νευροεκφυλισμό <sup>25</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρόλο που η μεμονωμένη επίδραση κάθε «επικίνδυνης» παραλλαγής, εκτός της ApoE, φαίνεται να είναι μικρή, όλες μαζί συμβάλλουν στον υπολογισμό ενός πολυγενετικού βαθμού κινδύνου (polygenetic risk score). Με αυτόν τον τρόπο δύναται ο διαχωρισμός των ασθενών από τους υγιείς με ακρίβεια 75% - 85%. Το υψηλό ποσοστό επιτυχίας οφείλεται στο E4, αλλά και στο σύνολο των υπόλοιπων αλληλόμορφων <sup>21</sup>.

Εκτός των παραλλαγών κινδύνου, έχουν ταυτοποιηθεί αλληλόμορφα που προστατεύουν από την ασθένεια. Ενδεικτικά, μεταλλάξεις στα γονίδια των APP και των CLU συνδέονται με μείωση του κινδύνου ανάπτυξης της νόσου. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι, το E2 προστατεύει ή καθυστερεί την εκδήλωση της ασθένειας. Άτομα που φέρουν ένα E2 έχουν δύο φορές μικρότερο κίνδυνο. Ταυτοποίηση τέτοιου είδους αλληλόμορφων είναι χρήσιμη για την ανάπτυξη θεραπευτικών μεθόδων <sup>21,25</sup>.

## 1.6. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΝΑ αποτελεί πρόκληση και κατά καιρούς έχουν προταθεί διαφορετικές προσεγγίσεις, αναλόγως τον ορισμό που αποδιδόταν στην νόσο. Πλέον, έχει διαπιστωθεί ότι η ασθένεια είναι ένα συνεχές, που η έναρξη της παθολογίας εντοπίζεται πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων και κατά την εξέλιξη της νόσου οι αλλαγές που παρατηρούνται σε βιολογικό και κλινικό επίπεδο δεν είναι πάντοτε διακριτές, αν και εμφανίζονται με ακολουθιακό τρόπο. Έτσι, οι διαθέσιμες διαγνωστικές προσεγγίσεις αφορούν είτε σε αμιγώς βιολογικά ή κλινικά κριτήρια είτε σε έναν συνδυασμό των δύο<sup>8</sup>.

Η συνήθης πρακτική περιλαμβάνει λήψη του ιστορικού του ασθενούς, κλινική αξιολόγηση, αιματολογικές εξετάσεις, απεικόνιση του εγκεφάλου με αξονική ή μαγνητική τομογραφία και ενδεχομένως πραγματοποίηση περισσότερων εξετάσεων. Οι αιματολογικές εξετάσεις, όπως ο έλεγχος της λειτουργίας του θυροειδούς, τα επίπεδα της Β1 και του φολικού οξέος, πραγματοποιούνται προκειμένου να αποκλειστούν καταστάσεις, φλεγμονές, λοιμώξεις ή άλλες διαταραχές, που μπορεί να υποβόσκουν των συμπτωμάτων. Η τομογραφία του εγκεφάλου γίνεται για να διαπιστωθεί εάν υπάρχουν άλλες ανωμαλίες ή νευροεκφυλιστικές και εγκεφαλοαγγειακές νόσοι. Στην συνέχεια μπορεί να γίνουν επιπλέον απεικονιστικές εξετάσεις, μέτρηση υγρών βιοδεικτών ή γενετικός έλεγχος<sup>15</sup>. Η απόφαση βασίζεται στην διαθεσιμότητα των εργαλείων, το κόστος, την γενικότερη κλινική αξιολόγηση του ατόμου, αλλά και το ίδιο το άτομο<sup>21,26</sup>. Αργή προοδευτική απόκλιση της μνήμης ή του προσανατολισμού σε συνδυασμό με αξονική ή μαγνητική τομογραφία που δείχνει ατροφία στον ιππόκαμπο υποδεικνύει ότι πρόκειται για ΝΑ<sup>10</sup>.

### 1.6.1. Διαφορική διάγνωση

Η διανοητική προσέγγιση οφείλει να λαμβάνει υπόψη της ότι οι διαταραχές μνήμης ίσως υποκρύπτουν άλλες επιβλαβείς καταστάσεις, εκτός της ΝΑ και για αυτό είναι απαραίτητη η διαφορική διάγνωση. Τέτοιες καταστάσεις ενδέχεται να είναι το σύνδρομο «worried well», δηλαδή το άτομο να θεωρεί ότι έχει απώλεια μνήμης χωρίς αντικειμενικές ενδείξεις, ορισμένες ψυχικές ή συναισθηματικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη, τα ναρκωτικά και το αλκοόλ. Επιπλέον, υπεύθυνες παθήσεις μπορεί να είναι το πρωτοπαθές ή μεταστατικό νεόπλασμα, αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης, η παροδική επιληπτική αμνησία, η υπνική άπνοια ή άλλες μολύνσεις, φλεγμονές ή μεταβολικές διαταραχές. Πιθανώς, να πρόκειται για κάποιο διαφορετικό είδος νευροεκφυλιστικής διαταραχής, λόγου χάρη η άνοια με σωμάτια του Lewy, η μετωποκροταφική άνοια, η αγγειακή άνοια και η νόσος Creutzfeldt – Jakob. Αρωγός στον εντοπισμό ή αποκλεισμό άλλων αιτιών εκτός της ΝΑ, είναι η κλινική εικόνα του ασθενούς, που μπορεί να οδηγήσει στην εύρεση ψυχικών διαταραχών, κατανάλωσης ουσιών ή ελλείψεων σε θρεπτικά συστατικά, όπως η Β12. Επίσης, συνοδά συμπτώματα, όπως η βραδυκίνηση ή το τρέμολο, υποδηλώνουν ότι μπορεί η άνοια να οφείλεται στην νόσο Parkinson. Οι απεικονιστικές εξετάσεις, συνήθως στοχεύουν στον αποκλεισμό αλλοιώσεων και νευροεκφυλιστικών παθήσεων του εγκεφάλου. Οι περισσότερες περιπτώσεις λανθασμένης διάγνωσης, αφορούν εν τέλει κάποια άλλη μορφή άνοιας<sup>10,15</sup>.

### 1.6.2. Κλινική αξιολόγηση

Η κλινική αξιολόγηση εκτός του ιστορικού του ασθενούς και της οικογένειας του, περιέχει νοητική και λειτουργική αξιολόγηση, συνήθως με χρήση ερωτηματολογίου. Συγκεκριμένα, υπάρχουν διαθέσιμα ερωτηματολόγια για εξέταση πρώιμης διαταραχής, όπως η συνέντευξη<sup>9</sup> σημείων για την διαφοροποίηση γήρανσης και άνοιας (AD8) και η σύντομη εξέταση της νοητικής κατάστασης (MMSE). Έλεγχοι, όπως το τεστ των πέντε λέξεων, εξετάζουν την βραχυχρόνια μνήμη, ενδεικτική της λειτουργίας του ιππόκαμπου. Τέλος, ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν και άλλοι πιο εξειδικευμένοι έλεγχοι, όπως νευροψυχολογικά τεστ<sup>8</sup>.

### 1.6.3. Βιοδείκτες

Βιοδείκτης ονομάζεται ένα ποσοτικό χαρακτηριστικό βιολογικών ή παθολογικών διεργασιών ή της φαρμακευτικής απόκρισης του οργανισμού. Σύμφωνα με την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Η.Π.Α., ο ιδανικός βιοδείκτης πρέπει να έχει υψηλή ειδικότητα, ευαισθησία και προβλεπτική ικανότητα, να είναι απλός, ακριβής, με χαμηλό κόστος και η μέτρηση του να γίνεται τυποποιημένα από βιολογικές πηγές, όπως το αίμα. Γενικά, ειδικότητα και ευαισθησία άνω του 80% θεωρείται άριστη για την ΝΑ<sup>26</sup>.

Πλέον είναι γνωστό ότι, η παθολογία της ΝΑ αρχίζει πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων της. Επομένως, η χρήση βιοδεικτών θα μπορούσε να καταστήσει εφικτή την διάγνωση, ακόμα και κατά το ασυμπτωματικό στάδιο της νόσου. Αυτό συμβαίνει διότι η συσσώρευση β-αμυλοειδούς και τ-πρωτεϊνών προηγείται της εκδήλωσης συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά, προς το παρόν υπάρχουν πολλά σχετικά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν. Έτσι, σχεδόν πάντα ο ασθενής αξιολογείται βάσει της κλινικής εικόνας και των νευροψυχιατρικών τεστ, εκτός ίσως από περιπτώσεις που η κλινική διάγνωση είναι αβέβαιη και επιθυμείται η διαλεύκανση της νοητικής εξασθένησης του ασθενούς, ώστε να δοθεί κάποιο θεραπευτικό πλάνο. Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται περισσότερο στην έρευνα, στο πλαίσιο των κλινικών δοκιμών για την περαιτέρω αξιολόγησή τους και την επιλογή ασθενών .

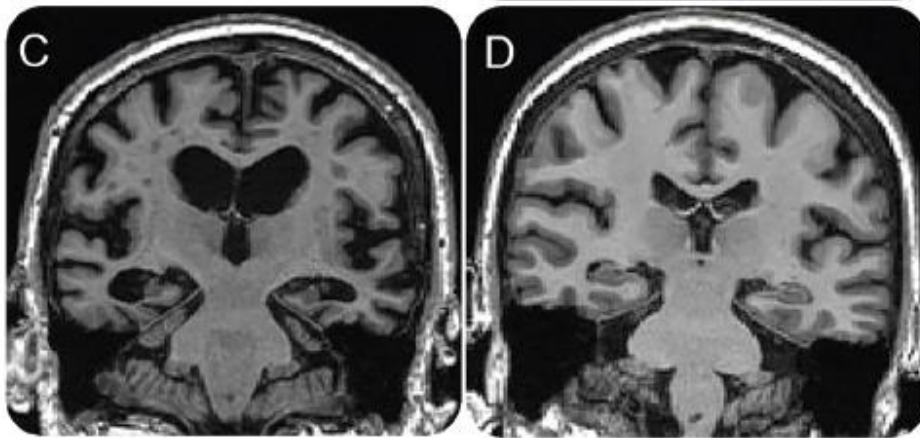
#### Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ)

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δείχνει άμεσα την λειτουργία των νευρώνων. Στα αρχικά στάδια της ΝΑ δεν εντοπίζεται κάποια αλλαγή, ενώ αργότερα παρατηρούνται ανωμαλίες. Η χρήση τους έχει μικρή αξία στην διάγνωση, διότι τα ευρήματα που παρατηρούνται δεν είναι ειδικά της νόσου, εφόσον μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες καταστάσεις, ακόμα και στο φυσιολογικό γήρας Ένας πιο αξιόλογος τρόπος αξιοποίησής τους είναι σε συνδυασμό με στατιστικές μεθόδους, αν και πάλι η αποτελεσματικότητά είναι πολύ περιορισμένη όταν υπάρχει συννοσηρότητα. Πάντως, ευρήματα στο ΗΕΓ ενδέχεται να υποδεικνύουν άλλες παθήσεις ή ανωμαλίες, κάνοντάς το χρήσιμο στην διαφορική διάγνωση<sup>27</sup>.

#### Αξονική Τομογραφία (CT) - Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία (MRI) χρησιμοποιούνται κυρίως για την απεικόνιση της δομής του εγκεφάλου. Στα πιο προχωρημένα στάδια της ασθένειας ανιχνεύεται ατροφία στον έσω κροταφικό λοβό (*medial temporal lobe*) και συγκεκριμένα στον

ιπόκαμπο και στην αμυγδαλή. Στην περίπτωση της πρώιμης μορφής της νόσου, ενδέχεται η ατροφία να είναι πιο εκτενής και σε πιο οπίσθιες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού<sup>28</sup>. Όσον αφορά στην sMRI, μπορεί να πραγματοποιηθεί απεικόνιση ολόκληρου του εγκεφάλου, της λευκής ουσίας ή περιοχών του εγκεφάλου<sup>29</sup>. Σημειώνεται ότι, καμία από αυτές τις αλλαγές που παρατηρούνται δεν είναι ειδική της νόσου και ίσως να είναι αποτέλεσμα άλλων νευροεκφυλιστικών νόσων ή του γήρατος<sup>28</sup>.



Σχήμα 1.4: MRI εγκεφάλου με ατροφία εξαιτίας της ΝΑ (αριστερά) και υγιούς εγκεφάλου (δεξιά)<sup>30</sup>

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) ανιχνεύει την δραστηριότητα των νευρώνων είτε σε κατάσταση ηρεμίας είτε κατά την διάρκεια εκτέλεσης δραστηριοτήτων που ενεργοποιούν συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου<sup>28</sup>. Η πιο συχνή μέθοδος είναι η ανίχνευση των αλλαγών στην ροή του αίματος (BOLD – fMRI). Στην ΝΑ, κατά την διάρκεια εκτέλεσης μίας νοητικής δραστηριότητας παρατηρείται μειωμένη ροή στον έσω κροταφικό λοβό, στον πλευρικό λοβό και στον ιπόκαμπο. Η fMRI υπό ηρεμία μπορεί να διαφοροποιείται μεταξύ των ασθενών και των ατόμων με ΗΝΔ ή μεταξύ των ατόμων με νοητική εξασθένηση και των υγείων. Προς το παρόν χρησιμοποιείται στο πλαίσιο ερευνών για την αποτελεσματικότητα θεραπειών<sup>28</sup>.

### Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ENY)

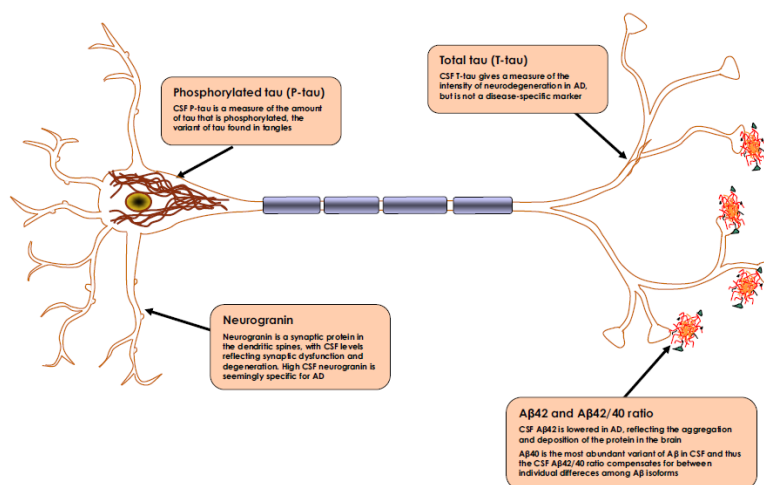
Το ENY είναι καλή πηγή μέτρησης δεικτών σχετικών με την νόσο, λόγω της άμεσης εγγύτητάς του με το εγκεφαλικό παρέγχυμα<sup>31</sup>.

Η ΝΑ χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα αμυλοειδούς. Αυτό θεωρείται ότι οφείλεται στην συσσώρευση αμυλοειδούς, που στην συνέχεια σχηματίζει νευριτικές πλάκες στο παρέγχυμα<sup>29</sup>. Γενικά, η μείωση του Αβ42 υποδεικνύει αμυλοείδωση και ενδέχεται να παρατηρηθεί εκτός της ΝΑ και σε άλλες περιπτώσεις, όπως η εγκεφαλίτιδα, ο HIV και η ατροφία πολλαπλών συστημάτων<sup>30,31</sup>. Η συμφωνία με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography) για το β-αμυλοειδές φτάνει το 90%<sup>31</sup>. Πιο αποδοτικός είναι ο λόγος του Αβ42 προς το διαλυτό Αβ40 (Αβ42/Αβ40), που στους ασθενείς εγκεφάλου μειώνεται κατά 50%. Ο συγκεκριμένος δείκτης φαίνεται να ελέγχει την μεταξύ των ατόμων μεταβλητότητα<sup>31</sup>. Έχει υπολογιστεί ότι η ευαισθησία και η ειδικότητά του ανέρχεται σε 85% και 82% αντίστοιχα για τον διαχωρισμό της ΝΑ από άλλες μορφές άνοιας και βελτιώνει την

διανοητική ακρίβεια <sup>26,29</sup>. Η συμφωνία με την απεικόνιση του αμυλοειδούς μέσω PET προσεγγίζει το 100% <sup>29</sup>. Τέλος, είναι

Εκτός του β-αμυλοειδούς, σημαντικό ρόλο στην παθολογία της νόσου παίζει η πρωτεΐνη ταυ και ειδικά η φωσφορυλιωμένη μορφή της. Στην ΝΑ τα επίπεδα της συνολικής πρωτεΐνης ταυ (t-tau) και της φωσφορυλιωμένης ταυ (p-tau) αυξάνονται μέχρι 250% <sup>31</sup>. Πιθανώς η αύξηση της t-tau να οφείλεται εν μέρη στην αύξηση της φωσφορυλιωμένης μορφής της. Οι δύο μορφές σχετίζονται με την ένταση του νευροεκφυλισμού <sup>29</sup>. Η t-tau είναι χρήσιμη στην διαφορική διάγνωση, εφόσον έχει παρατηρηθεί και σε άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως η μετωποκροταφική άνοια. Υψηλά επίπεδά της (10 – 20 φορές πιο υψηλά σε σχέση με τη ΝΑ) σε συνδυασμό με φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα της p-tau συνδέονται με την νόσο Creutzfeldt – Jakob. Επίσης, παροδική άνοδος της t-tau εμφανίζεται σε οξείς τραυματισμούς του εγκεφάλου, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο και η αύξηση είναι ανάλογη της σοβαρότητάς τους. Όσον αφορά στην p-tau, η αύξησή της έχει εντοπιστεί μόνο στην ΝΑ, δηλαδή είναι ειδικός δείκτης της νόσου και μπορεί να την διαχωρίσει από άλλες ασθένειες και νευροεκφυλιστικές παθήσεις <sup>31</sup>.

Υποσχόμενος βιοδείκτης συναπτικής δυσλειτουργίας είναι η πρωτεΐνη νευρογρανίνη (neurogranin). Στην ΝΑ, τα επίπεδά της είναι αυξημένα. Αντιθέτως, σε άλλες μορφές άνοιας είναι φυσιολογικά ή ελαφρώς μειωμένα. Επομένως, φαίνεται να είναι ειδικός βιοδείκτης της νόσου <sup>29</sup>.

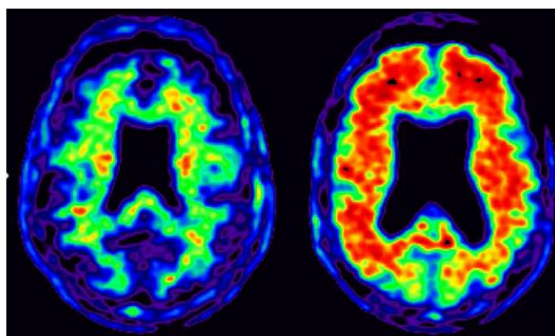


Σχήμα 1.5: Σχηματική απεικόνιση νευρώνα με παθολογικές βλάβες <sup>31</sup>

### Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η πυκνότητα του β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, μπορεί να απεικονιστεί μέσω της PET (*amyloid PET*) και έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την διανοητική ακρίβεια <sup>21</sup>. Μία από τις πρώτες μεθόδους ιχνηλάτησης των νευριτικών πλακών με ευρεία ερευνητική χρήση είναι η PiB <sup>28</sup>. Τρία πιο πρόσφατα είδη σκιαγραφικών (florbetapir, flutemetamol, florbetaben) έχουν λάβει έγκριση από την FDA και τον EMA, για τον εντοπισμό πλακών σε άτομα που εμφανίζουν νοητική εξασθένηση και υποβάλλονται σε κλινική αξιολόγηση για την ΝΑ <sup>29</sup>. Οι νέες μέθοδοι εμφανίζουν βελτιωμένη ευαισθησία και ειδικότητα, ενώ ο χρόνος ημιζωής των ουσιών είναι μεγαλύτερος σε σχέση με την PiB <sup>28</sup>. Δεν παρατηρείται κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο

εξάπλωσης του αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, αλλά είναι σημαντική ένδειξη της ΝΑ<sup>30</sup>. Γενικά, είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος βιοδείκτης στις κλινικές δοκιμές<sup>29</sup>. Μάλιστα, η θετική PET αμυλοειδούς είναι απαραίτητη για την ένταξη ενός ασθενούς σε κλινική δοκιμή κάποιας θεραπείας της νόσου. Τονίζεται ότι θετική εξέταση μπορεί να προκύψει σε οξύς τραυματισμούς του εγκεφάλου, σε άλλες μορφές άνοιας ή σε υγιή άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, χωρίς να έχει διαλευκανθεί ακόμα εάν και πώς σχετίζεται με την πιθανή μετέπειτα ανάπτυξη της νόσου<sup>10,26</sup>.



Σχήμα 1.6: Florbetapir amyloid PET υγιούς ατόμου (αριστερά) και ατόμου με ΝΑ (δεξιά).<sup>15</sup>

Μέσω της PET απεικονίζεται και η συσσώρευση της πρωτεΐνης ταυ (*tau-PET*). Η τομογραφία που παρατηρείται σχετίζεται με το μοτίβο που ακολουθεί ο νευροεκφυλισμός της νόσου και είναι ένδειξη του βαθμού νοητικής διαταραχής<sup>21</sup>. Η αυξημένη συγκέντρωση της πρωτεΐνης στον ενδορινικό φλοιό είναι ειδική ένδειξη της ΝΑ<sup>26</sup>. Σε αντίθεση με την πρώτη γενιά σκιαγραφικών μεθόδων, η νέα γενιά παρουσιάζει μεγαλύτερη ακρίβεια διότι πλέον δεν παρατηρείται πρόσδεση σε λανθασμένους στόχους<sup>26</sup>. Γενικά, η ανάπτυξη τέτοιων βιοδεικτών είναι δύσκολη εξαιτίας της φύσης της πρωτεΐνης. Η tau-PET είναι πολύ πρόσφατη και χρήζει μελέτης και τυποποίησης προκειμένου να χρησιμοποιηθεί κλινικά και όχι μόνο ερευνητικά<sup>29</sup>.

Η PET που ανιχνεύει τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον εγκέφαλο (FDG-PET) αποτελεί δείκτη συναπτικής δυσλειτουργίας και νοητικής εξασθένησης. Στην ΝΑ και στην ΗΝΔ παρατηρείται υπομεταβολισμός της γλυκόζης κυρίως στο έσω βρεγματικό λοβό (*medial parietal lobe*) και στην διασταύρωση του βρεγματικού και κροταφικού λοβού (*temporoparietal junction*). Ο δείκτης εμφανίζει υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα για την νόσο. Εντούτοις, ίσως να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει την εξέλιξη της ΗΝΔ σε ΝΑ. Τέλος, μπορεί να συμβάλει στην διαφορική διάγνωση και στον εντοπισμό ανωμαλιών πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων<sup>28,30</sup>.

### Αίμα

Η ανάγκη για ανάπτυξη πιο φθηνών και λιγότερο επεμβατικών διαγνωστικών και προγνωστικών εργαλείων σε σχέση με την λήψη ΕΝΥ ή των τομογραφιών PET, έχει οδηγήσει στην μελέτη βιοδεικτών αίματος. Θετικό γεγονός για την περαιτέρω διερεύνηση τέτοιων βιοδεικτών είναι ότι, οι αιμοληψίες αποτελούν μία ασφαλής, καθιερωμένη μέθοδος εξέτασης παγκοσμίως. Έτσι, ο εντοπισμός, στο πλάσμα, πρωτεϊνών σχετικών με την παθολογία και τις βλάβες της ασθένειας, θα μπορούσε να γίνει εργαλείο ανίχνευσης αυξημένου κινδύνου, ώστε να ακολουθήσουν περισσότερες εξετάσεις<sup>26,32</sup>.



Η ανάπτυξη των βιοδεικτών αίματος παρουσιάζει προκλήσεις, που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Συγκεκριμένα, δεν μπορούν όλες οι πρωτεΐνες του κεντρικού νευρικού συστήματος να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να εισχωρήσουν στο αιμοποιητικό σύστημα. Η συγκέντρωση εκείνων που το επιτυγχάνουν πιθανώς να διαφέρει από την συγκέντρωσή τους στο ENY, διότι είτε είναι επιρρεπείς στην αποικοδόμηση από τις πρωτεάσες που βρίσκονται στο αίμα είτε μεταβολίζονται σε άλλους ιστούς. Επομένως, είναι αναγκαία η ύπαρξη εξαιρετικά ευαίσθητων τεχνικών ανίχνευσης <sup>29,32</sup>.

Η συγκέντρωση του Αβ42 στο αίμα δεν φαίνεται να μεταβάλλεται σημαντικά, ίσως επειδή παράγεται και σε άλλους ιστούς εκτός του εγκεφάλου. Εντούτοις, σε ορισμένες νέες τεχνικές ανίχνευσης, όπως η φασματογραφία μάζας (mass spectrometry analysis) ή η μέθοδος SIMOA, έχουν σημειωθεί καλύτερα αποτελέσματα. Ο λόγος του Αβ42 προς το Αβ40 μειώνεται κατά 15% - 30% στο αίμα σε περίπτωση αμυλοειδωσης ή ΝΑ. Παρά το υψηλό ποσοστό συμφωνίας του λόγου με τους αντίστοιχους δείκτες αμυλοειδούς στο ENY και στην PET αμυλοειδούς, η ικανότητα διαφοροποίησης της ΝΑ από άλλες μορφές άνοιας πρέπει να μελετηθεί. Όσον αφορά στην πρωτεΐνη ταυ, παρατηρείται άνοδος στα επίπεδα των t-tau και p-tau στο αίμα. Η αύξηση της t-tau στο πλάσμα υποδεικνύει νευροεκφυλισμό και μπορεί να σημειωθεί σε οξείς τραυματισμούς του εγκεφάλου ή σε νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως η ΝΑ, χωρίς να είναι ειδική αυτής. Η συσχέτιση με την αντίστοιχη συγκέντρωση στο ENY είναι ασθενής, εξαιτίας της πρωτεόλυσης της ταυ στο αίμα. Η p-tau στο πλάσμα – κυρίως οι pTau181, pTau217 - φαίνεται να είναι ειδική της ΝΑ ακόμα και σε πρώιμα στάδια και μπορεί να την διαχωρίσει από άλλες μορφές άνοιας. Τέλος, η μεταβολή της αποτελεί ένδειξη αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη της νόσου <sup>29,31,33</sup>.

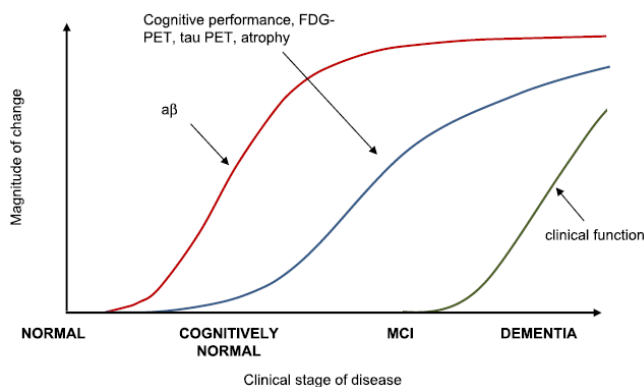
### Άλλοι βιοδείκτες

Πληθώρα άλλων βιοδεικτών βρίσκονται υπό μελέτη. Στην ΝΑ, αλλά και σε άλλες νευροεκφυλιστικές νόσους, τα επίπεδα του νευροϊνιδιακού φωτός (*neurofilaments light*), πεπτιδίου που προέρχεται από κατεστραμμένους νευράξονες, αυξάνονται στο ENY και στο αίμα, υποδεικνύοντας την συναπτική δυσλειτουργία <sup>26</sup>. Επίσης, η PET ανιχνεύει μείωση της συναπτικής πρωτεΐνης SV2A, ειδικά στην περιοχή του ιππόκαμπου <sup>21</sup>. Ενδεικτικά, οι πρωτεΐνες YKL-40 και TREM2 στο ENY και η TSPO-PET, που εντοπίζει ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα αποτελούν ανιχνευτές της φλεγμονής των νευρώνων εξαιτίας της ενεργοποίησης νευρογλοιακών κυττάρων <sup>29</sup>. Τέλος, έχουν προταθεί υβριδικές απεικονίσεις, όπως η PET β-αμυλοειδούς και ταυ ή ο συνδυασμός PET και μαγνητικής τομογραφίας <sup>21</sup>.

#### **1.6.4. Χρονική ακολουθία βιοδεικτών**

Γενικά, θεωρείται ότι κάθε βιοδείκτης εξελίσσεται συναρτήσει του χρόνου με μη γραμμικό, σιγμοειδή τρόπο. Πρώτα εμφανίζεται αύξηση του β-αμυλοειδούς στο ENY ή στο πλάσμα και στην συνέχεια σημειώνεται μεταβολή στα επίπεδα των t-tau και p-tau. Αυτές οι ενδείξεις μπορούν να παρατηρηθούν ακόμα και πριν την αύξηση των συμπτωμάτων. Η PET αμυλοειδούς γίνεται θετική σύντομα. Εν τέλει, παρατηρείται μεταβολή στους βιοδείκτες που υποδηλώνουν φλεγμονή, νευροεκφυλισμό και συναπτική δυσλειτουργία, όπως άνοδος στα επίπεδα

νευρογρανίνης στο ENY, θετικοποίηση της PET ταυ, ατροφία του ιππόκαμπου. Η ακολουθιακή εξέλιξη των βιοδεικτών διατρέχει όλο το φάσμα της νόσου από το προκλινικό στάδιο, στην HND και στο στάδιο της άνοιας <sup>8,29</sup>.



Σχήμα 1.7: Διάγραμμα ακολουθίας αλλαγών στους βιοδείκτες κατά μήκος του συνεχούς της ΝΑ.<sup>8</sup>

### 1.6.5. Διαγνωστικές προσεγγίσεις

Το 2018 το US National Institute on Aging με την Alzheimer's Association (NIA – AA) πρότεινε μία σειρά διαγνωστικών κριτηρίων, που στηρίζονται εξ ολοκλήρου σε βιοδείκτες, αποδεσμεύοντας την νόσο από την κλινική εικόνα της. Συγκεκριμένα, το διαγνωστικό πλαίσιο καλείται ATN και κατηγοριοποιεί τους βιοδείκτες σε τρεις κατηγορίες, το αμυλοειδές β (A), την πρωτεΐνη ταυ (T) και την νευρο-εκφύλιση (N). Προτείνεται, τα κλινικά συμπτώματα να χρησιμοποιούνται μόνο για την εκτίμηση του σταδίου της ασθένειας <sup>26</sup>.

Μία διανοητική προσέγγιση που βασίζεται μόνο στους βιοδείκτες ενέχει κινδύνους και περιορισμούς. Αρχικά, η ΝΑ συγγέεται αποκλειστικά με τις νευροπαθολογικές βλάβες, που είναι κοινές και σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Επιπλέον, ο εντοπισμός πρωτεΐνης Ταυ και β-αμυλοειδούς χωρίς κλινικές ενδείξεις δεν επαρκεί για να προβλέψει την εμφάνιση συμπτωμάτων. Γενικά, ακόμα δεν είναι γνωστό, αν για την διάγνωση ή την πρόβλεψη της νόσου, χρειάζεται ένας βιοδείκτης ή ένας συνδυασμός βιοδεικτών. Άτομα χωρίς γνωστικά προβλήματα αλλά με θετικούς βιοδείκτης της νόσου φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας, περίπου 42% σε σχέση με 4% στον γενικό πληθυσμό. Οι παράγοντες που επηρεάζουν αυτόν τον κίνδυνο βρίσκονται υπό μελέτη. Σημαντικοί περιορισμοί είναι η δυσκολία ορισμού ορίων (threshold) των βιοδεικτών, αναλόγως τον σκοπό που πρόκειται να εξυπηρετήσουν και η διαφοροποίηση στον τρόπο που οι εξετάσεις διεξάγονται και ερμηνεύονται. Τέλος, το υψηλό κόστος, η διαθεσιμότητα και η επεμβατικότητα τους αποτελούν αποτρεπτικό παράγοντα χρήσης τους, ειδικά σε χώρες χαμηλού εισοδήματος <sup>8,34</sup>.

Το 2021 το International Working Group (IWG) πρότεινε η διάγνωση να στηρίζεται σε έναν συνδυασμό κλινικών και βιολογικών κριτηρίων. Έτσι, οι βιοδείκτες λαμβάνουν έναν πιο κεντρικό ρόλο στην διανοητική διαδικασία. Όσον αφορά την κλινική εικόνα του ασθενούς, συνήθως περιλαμβάνει αμνησιακό σύνδρομο του ιππόκαμπου, ατροφία του οπίσθιου εγκεφαλικού φλοιού, λογοπενία και αφασία, ενώ λιγότερο συχνά συμπτώματα αποτελούν οι συμπεριφορικές και εκτελεστικές διαταραχές. Δεν είναι απαραίτητο να επηρεάζεται εξ αρχής η καθημερινή δραστηριότητα του ασθενούς. Τα τυπικά συμπτώματα σε συνδυασμό με θετικούς

δείκτες β-αμυλοειδούς και ταυ οδηγούν στην διάγνωση της ΝΑ. Οι δείκτες που προτείνονται είναι τα χαμηλά επίπεδα Αβ42 ή Αβ42/Αβ40 στο ΕΝΥ, η θετική PET αμυλοειδούς, τα υψηλά επίπεδα p – Ταυ στο ΕΝΥ και η θετική PET ταυ. Γενικά, προτιμάται να γίνεται εξέταση του ΕΝΥ, διότι μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα τόσο για το β-αμυλοειδές όσο και για την πρωτεΐνη ταυ, ενώ το κόστος είναι χαμηλότερο από αυτό που απαιτεί η PET. Οι βιοδείκτες αίματος χρήζουν μελέτης και δεν προτείνονται προς το παρόν. Κατά την διανοητική διαδικασία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το προφίλ του ασθενούς, όπως η ηλικία και ο τρόπος ζωής, παθολογίες που μπορεί να συνυπάρχουν και να γίνεται προσεκτική ερμηνεία των βιοδεικτών<sup>34</sup>.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι, παρόλο που δεν προτείνεται η εξέταση ατόμων χωρίς γνωστικά προβλήματα, λόγω της μη επαρκούς ανάπτυξης και μελέτης εργαλείων πρόβλεψης της εκδήλωσης συμπτωμάτων, εάν εν τέλει διενεργηθεί διερεύνηση των βιοδεικτών και κάποιοι είναι θετικοί, τότε προτείνεται ο όρος «σε κίνδυνο». Πολύ υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της ΝΑ παρουσιάζουν τα άτομα που κατέχουν τις επικίνδυνες μεταλλάξεις των APP, PSEN1, PSEN2 ή τρισωμία 21. Υψηλό κίνδυνο αντιμετωπίζουν τα άτομα με θετικούς δείκτες ΕΝΥ ή PET αμυλοειδούς και ταυ ή με δύο αλληλόμορφα Ε4. Θετικός δείκτης αμυλοειδούς χωρίς θετικό δείκτη ταυ ή το αντίστροφο καθιστά απροσδιόριστο τον κίνδυνο<sup>34</sup>.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

## Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Οι προκλήσεις που παρουσιάζει η κλασική διάγνωση της ΝΑ έχει οδηγήσει στην αναζήτηση άλλων διαγνωστικών μεθόδων που υποστηρίζονται από υπολογιστή. Συγκεκριμένα, παρατηρείται ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από την ανάπτυξη μοντέλων μηχανικής μάθησης, τα οποία να ταυτοποιούν αποτελεσματικά την ασθένεια ή τουλάχιστον την πιθανότητα εμφάνισής της. Οι συγκεκριμένες μέθοδοι αξιοποιούν μια πληθώρα δεδομένων, όπως δημογραφικά στοιχεία, απεικονιστικούς βιοδείκτες, βαθμολογία εξετάσεων νοητικής κατάστασης, προφορικό ή γραπτό λόγο. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η ανάπτυξη τέτοιων μοντέλων δεν έχει αξία μόνο στην διανοητική μέθοδο, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την σταδιοποίηση και την πρόβλεψη της προόδου της ασθένειας, ώστε να επιχειρηθούν κατάλληλες παρεμβάσεις με σκοπό την καθυστέρησή της ή την παρακολούθηση της επίδρασης κάποιων θεραπειών.

Το κεφάλαιο εστιάζει κυρίως σε έρευνες για την ανάπτυξη διαγνωστικών μοντέλων. Η ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 84 επιστημονικών άρθρων, των οποίων η δημοσίευση έγινε από το 2018 και έπειτα. Σκοπός είναι η παρουσίαση των πιο πρόσφατων πειραμάτων μοντελοποίησης.

### 2.1. Γλωσσολογικά και Προφορικά Δεδομένα

Η παραγωγή λόγου είναι μία από τις δεξιότητες του ατόμου που επηρεάζονται ήδη από τα πρώιμα στάδια της ΝΑ. Αυτή η γνώση, οδηγεί στην προσπάθεια ανάπτυξης αποτελεσματικών διαγνωστικών μοντέλων που επεξεργάζονται γλωσσικά ή προφορικά χαρακτηριστικά. Η συλλογή τέτοιων δεδομένων είναι απλή, ακριβής, οικονομική και μπορεί να γίνει σε πραγματικό χρόνο με χρήση κατάλληλων γλωσσικών δοκιμασιών. Σημαντικό πλεονέκτημα των συγκεκριμένων μοντέλων είναι η ανίχνευση πρώιμων ενδείξεων νοητικής εξασθένησης ή άνοιας.

Οι Luz et al. (2018)<sup>1</sup> πρότειναν την ταυτοποίηση την ΝΑ αξιοποιώντας χαρακτηριστικά του προφορικού λόγου, όπως το μοτίβο μεταβάσεων εντός του διαλόγου και το ποσοστό ομιλίας, τα οποία δεν αφορούν στο περιεχόμενο και προσαρμόζοντας μοντέλο Real AdaBoost. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν αφορούν σε 21 διαλόγους μεταξύ ασθενών και ερευνητή και σε 17 διαλόγους μεταξύ των υπόλοιπων συμμετεχόντων και του ερευνητή. Εκτός του μοντέλου Real AdaBoost, έγινε προσαρμογή μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης, DT, SVM και RF. Η καμπύλη ROC εκτιμήθηκε με 10-fold cross validation και η ακρίβεια με leave one out cross

validation. Εν τέλει, το μοντέλο Real AdaBoost, στο οποίο οι μεταβλητές είχαν προσαρμοστεί κατάλληλα βάσει του ποσοστού ομιλίας των συμμετεχόντων, σημείωσε την καλύτερη AUC και ίση με 89,4%, ενώ η μέση ακρίβειά του ήταν 86,5%.

Οι Hernández-Domínguez et al. (2018) παρουσίασαν μία αυτοματοποιημένη μέθοδο αξιολόγησης των ατόμων κατά την διάρκεια ενός τεστ περιγραφής εικόνας, με σκοπό την ανίχνευση πρώιμων ενδείξεων της ΝΑ. Αρχικά, χρησιμοποιώντας ηχογραφήσεις και τις γραπτές μεταγραφές τους από το σύνολο Dementia Bank, εξήγαγαν μετρήσεις 105 μεταβλητών που αφορούν στην κάλυψη της πληροφορίας και σε γλωσσικά, φωνητικά χαρακτηριστικά. Η προσαρμογή των μοντέλων SVM και RF έγινε σε κάθε κατηγορία μεταβλητών και σε συνδυασμό αυτών. Το σύνολο των δεδομένων χωρίστηκε κατά 90% σε σύνολο εκπαίδευσης και κατά 10% σε σύνολο ελέγχου, ενώ η εκτίμηση και η αξιολόγηση έγινε με 10-fold cross validation. Όταν το σύνολο των ασθενών αποτελούταν μόνο από άτομα με Alzheimer, η καλύτερη μέση επίδοση παρατηρήθηκε στα μοντέλα SVM με τις γλωσσικές και φωνητικές μεταβλητές (Accuracy = 79%, Sensitivity = 79%, Specificity = 78%, Precision = 82%, F-score = 80%, AUC = 79%) και στα μοντέλα SVM με το σύνολο των μεταβλητών που συσχετιζόνταν με την νοητική εξασθένιση σε επίπεδο εμπιστοσύνης 99,9% (Accuracy = 79%, Sensitivity = 81%, Specificity = 77%, Precision = 81%, F-score = 81%, AUC = 79%). Τέλος, όταν στο σύνολο των ασθενών συμπεριλήφθηκαν και τα άτομα με ΗΝΔ, η καλύτερη μέση επίδοση σημειώθηκε στο μοντέλο SVM με τις γλωσσολογικές και φωνολογικές μεταβλητές (Accuracy = 78%, Sensitivity = 85%, Specificity = 68%, Precision = 78%, F-score = 82%, AUC = 76%).

Οι Nasrolahzadeh et al. (2018) παρουσίασαν ένα πλαίσιο ταξινόμησης ατόμων σε υγιή ή σε ένα εκ των τριών σταδίων της ΝΑ χρησιμοποιώντας ηχητικά δεδομένα αυθόρμητης ομιλίας. Τα ηχητικά δεδομένα αφορούν σε ηχογραφήσεις φιλικών συζητήσεων από 30 ασθενείς, κατηγοριοποιημένους σε 3 στάδια της ΝΑ, και 30 υγιείς, οι οποίες διαιρέθηκαν σε τμήματα 60 δευτερολέπτων, αφού πρώτα αφαιρέθηκαν οι ήχοι παρασκηνίου και στοιχεία που δεν αναλύονται, όπως το γέλιο. Στην συνέχεια, εξαιτίας της μη γραμμικής φύσης των σημάτων ομιλίας, επιλέχθηκε η εξαγωγή χαρακτηριστικών μέσω της μεθόδου φασματική ανάλυση υψηλή τάξης (higher order spectral analysis) και ειδικά του διφάσματος (bispectrum). Η εκτίμηση του διφάσματος έγινε με δύο τρόπους, γρήγορο μετασχηματισμό Fourier (Fast Fourier Transform – FFT) και αυτοπαλίνδρομο μοντέλο 10ου βαθμού. Η επιλογή των σημαντικότερων χαρακτηριστικών έγινε με συνδυασμό ανάλυσης διασπορών (ANOVA) και το κριτήριο information gain. Έτσι, προέκυψαν ένα σύνολο 6 μεταβλητών από τον μετασχηματισμό Fourier και ένα σύνολο 5 μεταβλητών από το αυτοπαλίνδρομο μοντέλο. Η κατηγοριοποίηση έγινε με KNN, SVM, Naïve Bayes και DT. Υψηλότερες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας σχετίζονται με το τρίτο στάδιο της ΝΑ, ενώ χειρότερες τιμές ευαισθησίας παρατηρούνται στο δεύτερο στάδιο. Όσον αφορά στο πρώτο σύνολο μεταβλητών, η υψηλότερη συνολική ακρίβεια σημειώθηκε στο μοντέλο DT και ισούταν με 95,42%. Εν τέλει, προτείνεται η κατηγοριοποίηση μέσω KNN στο δεύτερο σύνολο μεταβλητών, εφόσον η συνολική ακρίβεια εκτιμάται ίση με 97,71%, ενώ για το πρώτο στάδιο της ΝΑ εκτιμάται ίση με 95%.

Οι Köpfig et al. (2018) πρότειναν ένα πλαίσιο εξαγωγής μεταβλητών από ηχογραφήσεις προφορικών δοκιμασιών για την διάκριση διάφορων τύπων νοητικής εξασθένισης ή άνοιας, συμπεριλαμβανομένου της ΝΑ. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από το σύνολο Dem@care και

αφορούν σε 165 υποκείμενα με υποκειμενική νοητική εξασθένηση, HND, NA ή περισσότερες από μία μορφές άνοιας. Οι έξι σύντομες προφορικές δοκιμασίες, στις οποίες υπεβλήθησαν, ηχογραφήθηκαν με κινητό και περιλάμβαναν περιγραφή εικόνας, φθίνουσα απαρίθμηση, επανάληψη προτάσεων, κατονομασία, λεκτικής ευχέρειας και εξιστόρηση ιστοριών και τηλέφωνο. Αξιοποιώντας τεχνικές ανάλυσης σημάτων ομιλίας εξήχθησαν φωνητικές μεταβλητές και επιλέχθηκαν οι πιο σημαντικές για κάθε κατηγοριοποίηση, σύμφωνα με τον στατιστικό έλεγχο των Mann-Whitney. Οι ερευνητές κατασκεύασαν μοντέλα SVM για κάθε δυνατή κατηγοριοποίηση δύο κλάσεων και για τις κατηγοριοποιήσεις τριών κλάσεων συνδύασαν τις εξόδους των επιμέρους δυαδικών κατηγοριοποιητών, εφαρμόζοντας το κριτήριο απόφαση της μεγαλύτερης ψήφου. Ενδεικτικά, για την διάκριση της υποκειμενικής νοητικής εξασθένησης από τη NA επετεύχθη ακρίβεια 92%, για την διάκριση της HND από την NA σημειώθηκε ακρίβεια 86%. Η κατηγοριοποίηση των τριών κλάσεων είχε ακρίβεια 78%.

Οι Guo et al. (2019) υπολόγισαν την ακρίβεια στατιστικών μοντέλων ως προς την διάκριση της NA από την υγιή κατάσταση και στην συνέχεια την ενίσχυσαν αξιοποιώντας τα γλωσσικά μοντέλα N-gram. Αρχικά, αξιοποίησαν μεταβλητές που προήλθαν από το σύνολο DementiaBank και αφορούν στο φωνητικό – φωνολογικό επίπεδο, στο σημασιολογικό ή λεκτικό επίπεδο, στην σύνταξη και στον βαθμό συμμετοχής του εξεταστή και του εξεταζόμενου. Στην συνέχεια, επιλέχθηκαν οι 49 βάσει της μέθοδο AUC. Οι πέντε κλασικοί κατηγοριοποιητές, που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η λογιστική παλινδρόμηση με διόρθωση L2, η SVM με Γκαουσιανό πυρήνα (Gaussian Kernel), το DT με κριτήριο απόφασης το κέρδος πληροφορίας, το RF με κριτήριο επιλογής το Gini purity και αριθμό δέντρων ίσο με 10 και ο αλγόριθμος KNN. Η εκτίμηση των παραμέτρων και η επιλογή των μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο nested leave one person out loop. Η λογιστική παλινδρόμηση, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα βασικά μοντέλα, εμφάνισε την μεγαλύτερη ακρίβεια, η οποία ισούταν με 80,7%. Επιπλέον, υπολογίστηκε η περιπλοκότητα (perplexity) των γλωσσικών μοντέλων unigrams, bigrams και trigrams και χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή νέου λογιστικού μοντέλου. Έτσι, η ακρίβεια αυξήθηκε σε 85,4% με την χρήση των unigrams. Γενικά, η χρήση μοντέλων unigram οδήγησε σε ακριβέστερα αποτελέσματα, πιθανώς επειδή ερμηνεύουν το λεκτικό επίπεδο, το οποίο επηρεάζεται περισσότερο από την NA, σε σχέση με την σύνταξη, η οποία ερμηνεύεται περισσότερο από τα bigrams και trigrams. Τέλος, κατασκευάζοντας πολυωνυμικό κατηγοριοποιητή Naïve Bayes, μελετήθηκαν οι διαφορές στην χρήση των λέξεων μεταξύ των ασθενών και των υγιών ατόμων και διαπιστώθηκε ότι, οι πρώτοι χρησιμοποίησαν λιγότερα ουσιαστικά και ρήματα με πιο γενικές έννοιες, υποδεικνύοντας την δυσκολία εύρεσης λέξεων και την τάση χρήσης πιο γενικών εννοιών. Η ακρίβεια του εκτιμώμενου μοντέλου Naïve Bayes ήταν ίση με 82,6%.

Οι Kong et al. (2019) επιχείρησαν την ανίχνευση της NA χρησιμοποιώντας Hierarchical Attention Networks (HAN) σε γραπτά δεδομένα. Το μοντέλο αποτελούνταν από δύο επιμέρους μοντέλα bi-GRU, ένα για την επεξεργασία ακολουθιών λέξεων και ένα δεύτερο για την επεξεργασία ακολουθιών προτάσεων. Στο πρώτο πείραμα, το μοντέλο HAN προσαρμόστηκε στις γραπτές μεταγραφές των ηχογραφήσεων του συνόλου Dementia Bank. Με 10-fold cross validation, η ακρίβεια και το F score εκτιμήθηκαν στο 81,5%. Περαιτέρω μελέτη έδειξε ότι, το μοντέλο είναι ικανό να συλλάβει παρόμοιες πληροφορίες με αυτές που σημειώνει ένας ειδικός

και δεν λαμβάνει υπόψη ομοιόμορφα όλες τις πληροφοριακές μονάδες. Στο δεύτερο πείραμα, το μοντέλο HAN προσαρμόστηκε στα γραπτά δεδομένα του συνόλου Dementia Blog Corpus. Εφαρμόστηκε 9-fold cross validation, όπου κάθε φορά το σύνολο ελέγχου αποτελούνταν από όλα τα άρθρα ενός blog. Η ακρίβεια και το F-score εκτιμήθηκαν στο 57,9% και 58,2% αντίστοιχα, πολύ χαμηλές τιμές ειδικά σε σύγκριση με άλλα παραδοσιακά μοντέλα. Αναφέρεται ότι, μία πιθανή αιτία είναι ότι στο πρώτο σύνολο οι μεταγραφές αφορούν σε μία συγκεκριμένη δοκιμασία που τέθηκε στους εξεταζόμενους, ενώ στο δεύτερο σύνολο η θεματολογία δεν είναι τόσο συγκεκριμένη. Εντούτοις, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των δύο μεγεθών όταν κατά την 10-fold cross validation ορίστηκε ότι, άρθρα από το ίδιο blog μπορούν να βρίσκονται στο σύνολο εκπαίδευσης και στο σύνολο ελέγχου. Η ακρίβεια ανήλθε στο 93,4% και το F-score στο 94,4%. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι, το μοντέλο ανίχνευσε το γραπτό ύφος του ατόμου αντί μοτίβων που οφείλονται στην άνοια.

Οι Ammar και Ayed (2020) πρότειναν ένα νέο σύνολο 62 μεταβλητών, που περιλαμβάνει γλωσσικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά, και το χρησιμοποίησαν για την διάγνωση της ΝΑ μέσω της μεθόδου SVM. Οι μεταβλητές προήλθαν από γραπτές μεταγραφές των ηχογραφήσεων του συνόλου Dementia Bank και κατηγοριοποιήθηκαν σε 7 κατηγορίες: χρονικές αποκλίσεις, λεκτικές αποκλίσεις, καταληπτότητα, λεξιλογική και συντακτική ποικιλία, λεξιλογικός πλούτος, ποσοστό λέξεων και συνεχής εκφορά λόγου (utterance), ηλικία και βαθμολογία στον γνωστικό έλεγχο MMSE. Στο μοντέλο SVM έγινε δοκιμή τριών πυρήνων, γραμμικού, πολυωνυμικού και συνάρτησης ακτινωτής βάσης. Επιπλέον, τα δεδομένα διαιρέθηκαν σε τέσσερις ομάδες, βάσει του φύλου σε άνδρες και γυναίκες και βάσει της ηλικίας από 45 έως 65 και από 66 έως 90 έτη. Το μοντέλο SVM με το γραμμικό πυρήνα είχε συνολικά καλύτερη επίδοση, ειδικά στις γυναίκες ή στις ηλικίες 66 – 90. Εν τέλει, η ακρίβεια και το F-score του μοντέλου εκτιμήθηκε ότι ανέρχονται στο 91% ( $\pm 0,5\%$ ).

Οι JabaSheela et al. (2020) συνδύασαν NLP και Deep Learning, ώστε να διαχωρίσουν τη ΝΑ από την κανονική κατάσταση. Ως δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν οι γραπτές μεταγραφές του συνόλου Dementia Bank, στις οποίες πραγματοποιήθηκε αφαίρεση συμβόλων, ειδικών χαρακτήρων και λέξεων διακοπής, μετατροπή όλων των γραμμάτων σε πεζά και λημματοποίηση. Στην συνέχεια, επιλέχθηκε ένα σύνολο 2.000 λέξεων από το επίπεδο ενσωμάτωσης των μοντέλων. Τα μοντέλα που προσαρμόστηκαν ήταν ένα CNN και ένα CNN-LSTM. Τελικά, το δεύτερο δίκτυο εμφάνισε την μεγαλύτερη ακρίβεια, ίση με 72%.

Οι Sarawgi et al. (2020) παρουσίασαν ένα μοντέλο σύνολο μηχανικής μάθησης για τον εντοπισμό της ΝΑ, που συνδυάζει τρία εξειδικευμένα νευρωνικά δίκτυα. Το μοντέλο αναπτύχθηκε πρώτα στο σύνολο ADRess Challenge, ένα ισορροπημένο υποσύνολο του συνόλου DementiaBank, στο οποίο επεκτάθηκε ύστερα. Οι μεταβλητές που εξήχθησαν συνοψίζονται σε τρεις ομάδες: εκφραστικής δυσχέρειας (disfluency), που προήλθαν από τα γραπτά αρχεία και πριν την χρήση τυποποιήθηκαν, ακουστικές, που προήλθαν από τα ηχητικά αρχεία, περιορίστηκαν με την μέθοδο PCA και πριν την χρήση τυποποιήθηκαν, μεταβλητές παρέμβασης, που αφορούσαν στον βαθμό παρέμβασης του εξεταστή. Στην πρώτη και δεύτερη κατηγορία μεταβλητών κατασκευάστηκαν δύο διαφορετικά MLP, ενώ στην τρίτη κατηγορία μεταβλητών κατασκευάστηκε ένα RNN. Επιπλέον, προσαρμόστηκαν τρία είδη μοντέλων συνόλου, καθένα από τα οποία συμψήφισε με διαφορετικό τρόπο τις εκτιμήσεις των αρχικών

μοντέλων, με σκοπό την εξαγωγή μίας τελικής εκτίμησης. Έτσι, εξετάστηκαν τα μοντέλα Hard, που η απόφαση λήφθηκε βάσει της μεγαλύτερης ψήφου των επιμέρους μοντέλων, Soft, που η απόφαση λήφθηκε βάσει της μέσης τιμής των επιμέρους εκτιμήσεων και Learn, που η απόφαση λήφθηκε βάσει ενός σταθμισμένου μέσου των επιμέρους εκτιμήσεων, τα βάρη του οποίου εκτιμώνται από μία λογιστική παλινδρόμηση. Τελικά, όσον αφορά στο σύνολο δεδομένων ADReSS Challenge, η ακρίβεια των μοντέλων, που εκτιμήθηκε με την μέθοδο 5-fold cross validation, κυμάνθηκε σε υψηλά επίπεδα με μικρή μεταβλητότητα, γεγονός που εκφράζει την σταθερότητά τους. Τα εξιδεικευμένα μοντέλα είχαν ακρίβεια 89%, 83% και 89%, το Soft μοντέλο σύνολο είχε ακρίβεια 86%, ενώ το Learn μοντέλο σύνολο παρουσίασε υπερπροσαρμογή. Το Hard μοντέλο σύνολο εμφάνισε την μεγαλύτερη ακρίβεια, η οποία ανήλθε στο 92%, ενώ με την μέθοδο leave-one-out cross validation ανήλθε στο 99%, με ειδικότητα 99%. Όσον αφορά στο σύνολο δεδομένων DementiaBank, η ακρίβεια και η ειδικότητα του Hard μοντέλου, με εφαρμογή της 10-fold cross validation, ισούταν με 88% και 92% αντίστοιχα.

Οι Liu et al. (2020) πρότειναν μία νέα μέθοδο ανίχνευσης της ΝΑ χρησιμοποιώντας αριθμητικά χαρακτηριστικά που εξήγαγαν από σπεκτρογράμματα. Αρχικά, συλλέχθηκε ένα νέο σύνολο δεδομένων, που αναφέρεται ως VBSD και αποτελείται από συνεχείς ηχογραφήσεις 36 συμμετεχόντων, μέσω φορητών συσκευών IoT. Οι αρχικές εγγραφές κάθε υποκειμένου διαιρέθηκαν με κατάλληλο τρόπο σε τμήματα διάρκειας 1 δευτερολέπτου, από τα οποία εξήχθησαν τα χαρακτηριστικά των σπεκτρογραμμάτων. Σε κάθε άτομο αντιστοιχίστηκαν περισσότερα του ενός διαγράμματα, εφόσον προέρχονταν από περισσότερα του ενός τμήματα, περισσότερων του ενός ηχογραφήσεων. Η ίδια διαδικασία εξαγωγής των χαρακτηριστικών των σπεκτρογραμμάτων εφαρμόστηκε στο σύνολο δεδομένων Dem@Care. Τα δεδομένα χωρίστηκαν σε σύνολα εκπαίδευσης και ελέγχου με μία leave-one μέθοδο, σύμφωνα με την οποία, σε ένα σύνολο δεδομένων μεγέθους  $n$ , το σύνολο εκπαίδευσης περιλαμβάνει όλα τα διαγράμματα που αντιστοιχούν σε  $n - 1$  άτομα και το σύνολο ελέγχου αποτελείται από όλα τα διαγράμματα του  $n$  ατόμου. Στην συνέχεια, προσαρμόστηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, DT, κατηγοριοποιητή Bagging, γραμμικού SVM και MLP. Η εύρεση των κατάλληλων τιμών των παραμέτρων επιχειρήθηκε με προσομοιώσεις. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι, η λογιστική παλινδρόμηση πέτυχε την καλύτερη απόδοση και στα δύο σύνολα δεδομένων, με ακρίβεια και ειδικότητα να ανέρχονται σε 83,3% και 86,9% αντίστοιχα στο VBSD, σε 84,4% και 91,3% αντίστοιχα στο Dem@Care. Το DT και το μοντέλο Bagging είχαν χαμηλή απόδοση, ενώ οι υπόλοιποι αλγόριθμοι εμφάνισαν μία σχετικά ικανοποιητική απόδοση, με ακρίβεια που ξεπέρασε το 70%. Τέλος, εφαρμόστηκε η τεχνική μείωσης διάστασης PCA και παρατηρήθηκε ότι για ένα σύνολο 300 συνιστωσών επιτυγχάνεται καλύτερη ταυτοποίηση στο σύνολο VBSD, με ακρίβεια 86,1% και ειδικότητα 87,5%.

Οι Thara et al. (2020) μελέτησαν πλήθος κατηγοριοποιητών στην Νεπαλική γλώσσα με σκοπό την ανίχνευση της ΝΑ. Αρχικά, οι γραπτές μεταγραφές των ηχογραφήσεων που περιλαμβάνονται στο σύνολο Pitt Corpus Dementia Bank, μεταφράστηκαν από ειδικούς στα Νεπαλικά και τα κείμενα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία. Στην συνέχεια, χρησιμοποιήθηκαν οι τεχνικές διανυσματοποίησης CountVectorizer και TF-IDF και προσαρμόστηκαν τα μοντέλα μηχανικής μάθησης DT, KNN, SVM, Naïve Bayes, RF, AdaBoost, XGBoost. Εφαρμόζοντας



10-fold cross validation διαπιστώθηκε ότι, ο κατηγοριοποιητής Naïve Bayes σημείωσε την καλύτερη επίδοση και με τις δύο τεχνικές διανυσματοποίησης, επιτυγχάνοντας ακρίβεια 94%. Επίσης, πραγματοποιήθηκε ενσωμάτωση λέξεων μέσω των Word2Vec και fastText και κατασκευάστηκαν τα μοντέλα βαθιάς μάθησης CNN, BiLSTM, συνδυασμός τους και το Kim's CNN. Το Kim's CNN και ο συνδυασμός των CNN και BiLSTM, με ειδικές (domain-specific) ενσωματώσεις Word2Vec, εμφάνισαν την υψηλότερη ακρίβεια, η οποία εφαρμόζοντας 10-fold cross validation ανήλθε στο 96%. Τελικά, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι, οι ειδικές ενσωματώσεις οδηγούν σε καλύτερα αποτελέσματα.

Οι Eyigoz et al. (2020) επιχείρησαν να αναπτύξουν μοντέλα πρόβλεψης εκδήλωσης της ασθένειας, αξιοποιώντας γλωσσικά χαρακτηριστικά. Τα δεδομένα προήλθαν από την διαχρονική μελέτη κοορτής Framingham heart study και διαιρέθηκαν σε σύνολο εκπαίδευσης και σύνολο ελέγχου. Οι μεταβλητές αφορούσαν σε γλωσσικά χαρακτηριστικά, τα οποία εξήχθησαν από τις γραπτές απαντήσεις σε δοκιμασία περιγραφής εικόνας, δημογραφικά και κλινικά στοιχεία και η επιλογή των σημαντικότερων πραγματοποιήθηκε με t-test ή με τον προσημικό έλεγχο του Wilcoxon. Μοντέλα πρόβλεψης SVM, Naïve Bayes και λογιστικής παλινδρόμησης προσαρμόστηκαν στις γλωσσικές, της μη – γλωσσικές μεταβλητές και στην ένωσή τους. Οι υψηλότερες τιμές ακρίβειας και AUC, 70% και 74% αντίστοιχα, παρατηρήθηκαν στο λογιστικό μοντέλο με τις γλωσσικές μεταβλητές.

Οι Wahlforss και Jonasson (2020) πρότειναν μία πλήρως αυτοματοποιημένη μέθοδο διάγνωσης της ΝΑ από προφορικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν αυτόματη αναγνώριση ομιλίας για την μεταγραφή των ηχογραφήσεων σε γραπτό κείμενο. Οι μεταγραφές που προέκυψαν διαχωρίστηκαν σε 70% σύνολο εκπαίδευσης και 30% σύνολο ελέγχου. Στην συνέχεια, προσαρμόστηκαν μοντέλα μετασχηματιστές, όπως το BERT και το ROBERTA και έγιναν οι κατάλληλες ρυθμίσεις των παραμέτρων τους στο σύνολο εκπαίδευσης. Σημειώνεται ότι, τα δεδομένα αντλήθηκαν από το σύνολο Dementia Bank και περιλάμβαναν ηχογραφήσεις μίας δοκιμασίας περιγραφής εικόνας από 243 υγιή άτομα και 309 ατόμων με άνοια. Η ακρίβεια του BERT ανήλθε στο 90%.

Οι Balagopala et al. (2021) προκειμένου να διαπιστώσουν τα πλεονεκτήματα των εκ των προτέρων εκπαιδευμένων μοντέλων επεξεργασίας γλώσσας με την αρχιτεκτονική του μετασχηματιστή, στην διανοητική διαδικασία, σύγκριναν συνήθη μοντέλα μηχανικής μάθησης αξιοποιώντας χαρακτηριστικά της ομιλίας και μία τεχνική μεταφερόμενης μάθησης (transfer learning). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στις ηχογραφήσεις μίας δοκιμασίας περιγραφής εικόνας και τις αντίστοιχες γραπτές μεταγραφές τους, από το σύνολο ADRess. Ο ήχος επεξεργάστηκε ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα του, αφαιρώντας τον στατικό θόρυβο και κανονικοποιώντας της ένταση. Κατά την πρώτη προσέγγιση, έγινε εξαγωγή γλωσσικών και ακουστικών χαρακτηριστικών, που είναι γνωστά από την βιβλιογραφία στον τομέα. Στην συνέχεια, προσαρμόστηκαν τέσσερα μοντέλα μηχανικής μάθησης, ένα DT, ένας Γκαουσιανός κατηγοριοποιητής Naïve Bayes, ένα SVM και ένα νευρωνικό δίκτυο. Η επιλογή των μεταβλητών έγινε βάσει του F-value της Ανάλυσης Διακύμανσης (Analysis of Variance – ANOVA). Κατά την δεύτερη προσέγγιση, χρησιμοποιήθηκε το προεκπαιδευμένο μοντέλο BERT, το οποίο ρυθμίστηκε κατάλληλα (fine tune) στο σύνολο εκπαίδευσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μεθόδου 10-fold cross validation, το μοντέλο BERT υπερτερούσε των

άλλων μοντέλων, με όλα τα μέτρα αποτελεσματικότητας να λαμβάνουν τις υψηλότερες τιμές. Ενδεικτικά, ακρίβεια και ειδικότητα ανέρχονταν περίπου σε 82% και 85% αντίστοιχα. Εντούτοις, βάσει του ελέγχου H των Kruskal – Wallis οι ακρίβειες των BERT και SVM με 10 μεταβλητές δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Στο μοντέλο SVM με 10 μεταβλητές, ακρίβεια και ειδικότητα ήταν περίπου ίσες με 80% και 82% αντίστοιχα. Ομοίως, στο σύνολο ελέγχου τα μοντέλα BERT και SVM εμφάνισαν την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, χωρίς η ακρίβεια του πρώτου να διέφερε σημαντικά από την ακρίβεια του δεύτερου. Η ακρίβεια των δύο μοντέλων ανερχόταν σε 83% και 81% αντίστοιχα και η ειδικότητά τους ήταν περίπου 83% και 79% αντίστοιχα. Αξίζει να αναφερθεί ότι, εφαρμόζοντας έλεγχο μέσης τιμής για κάθε μεταβλητή μεταξύ των δύο ομάδων και διόρθωση Bonferroni, οι 13 μεταβλητές, που ταυτοποιήθηκαν ότι διαφοροποιούνται περισσότερο στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ήταν μόνο λεξικο-συντακτικές και σημασιολογικές. Αυτό υποδεικνύει ότι, τα γλωσσικά χαρακτηριστικά επηρεάζονται περισσότερο από την NA. Τέλος, στο μοντέλο BERT παρατηρήθηκε ότι, παίζουν σημαντικό ρόλο ακόμα και οι λέξεις που δηλώνουν παύση ή συμπληρώνουν την ομιλία, όπως το «um» ή το «uh».

Στην ίδια μελέτη, έγινε πρόβλεψη της βαθμολογίας στον γνωστικό έλεγχο MMSE, μέσω κατάλληλης προσαρμογής γραμμικής παλινδρόμησης και παλινδρόμησης Ridge στις γλωσσικές και ακουστικές μεταβλητές που εξήχθησαν προηγουμένως. Η εκπαίδευση έγινε με την τεχνική leave-one-subject-out cross validation και η επιλογή των μεταβλητών στην γραμμική παλινδρόμηση έγινε βάσει του F-value, που υπολογίζεται από την συσχέτιση της μεταβλητής με την βαθμολογία. Επίσης, για την αξιολόγηση των μοντέλων υπολογίστηκαν το μέσο απόλυτο σφάλμα (Mean Absolute Error – MAE) και η ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (Mean Squared Error – MSE). Τελικά, η παλινδρόμηση Ridge με 25 μεταβλητές είχε τα μικρότερα σφάλματα στο σύνολο εκπαίδευσης, με τα RMSE και MAE να ανέρχονται σε 4,56 και 3,50 αντίστοιχα. Το RMSE της παλινδρόμηση Ridge με 35 μεταβλητές ήταν 4,56.

Οι Alkenani et al. (2021) πρότειναν την ανίχνευση της NA μέσω ενός ετερογενούς μοντέλου stacked fusion. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν, αφορούσαν στον προφορικό και γραπτό λόγο και αντλήθηκαν από τα σύνολα Dementia Bank και Alzheimer’s Disease Blog corpus αντίστοιχα. Από αυτά εξήχθησαν μετρήσεις 35 λεξικο – συνακτικών χαρακτηριστικών, οι οποίες κανονικοποιήθηκαν μέσω του RobustScaler και επιλέχθηκαν οι 14 πιο σημαντικές με μία μέθοδο που βασίστηκε στην συσχέτιση μεταβλητής με μεταβλητή και μεταβλητής με τον στόχο, δηλαδή την NA. Επίσης, σχηματίστηκε ένα σύνολο από 200 bi-grams και tri-grams. Στην συνέχεια, σε κάθε σύνολο δεδομένων προσαρμόστηκαν οι απλοί κατηγοριοποιητές RF, XGBoost, LDA, SVM, Naïve Bayes, λογιστικής παλινδρόμησης και MLP, οι οποίοι εκπαιδεύτηκαν με την τεχνική cross validation grid search. Επιπλέον, έγινε προσαρμογή μοντέλου stacked fusion με επιμέρους κατηγοριοποιητές τους 4 ή 7 καλύτερους. Το μοντέλο των 4 κατηγοριοποιητών σημείωσε την καλύτερη επίδοση στα δεδομένα προφορικού λόγου και γραπτού λόγου με την AUC περίπου στο 98,1% και 99,47% αντίστοιχα. Η ακρίβεια και το F-score κυμάνθηκαν γύρω στο 95% για τα προφορικά δεδομένα και γύρω στο 97% για τα γραπτά δεδομένα. Τέλος, προσαρμόστηκε ένα υβριδικό stacked fusion μοντέλο στην ένωση των δύο συνόλων δεδομένων, το οποίο σημείωσε AUC ίση με 99,2%, ακρίβεια και F-score γύρω στο 97%.

Οι Chen et al. (2021) μελέτησαν ομάδες ακουστικών ή γλωσσικών χαρακτηριστικών και συνδυασμούς τους ως προς την ικανότητα ταυτοποίησης της ΝΑ. Πέντε σύνολα παραγλωσσικών μεταβλητών εξήχθησαν από τις ηχογραφήσεις και κανονικοποιήθηκαν με την τεχνική min-max. Επιπλέον, από τα γραπτά αντίγραφα των ηχογραφήσεων, τα οποία έχουν προκύψει με αυτόματη μεταγραφή, σχηματίστηκε ένα σύνολο ερμηνεύσιμων γλωσσικών μεταβλητών και δύο σύνολα γλωσσικών ενσωματώσεων, ένα λέξεων και ένα προτάσεων, που υπολογίστηκαν από το προεκπαιδευμένο μοντέλο BERT. Ύστερα από προσαρμογή λογιστικών μοντέλων σε κάθε επιμέρους σύνολο μεταβλητών, μοντέλων που συνδυάζουν τις διαφορετικές μεταβλητές και μοντέλων συνόλου που συνδυάζουν τις προβλέψεις των δέκα καλύτερων κατηγοριοποιητών, διαπιστώθηκε ότι το τελευταίο, με κανόνα απόφαση τον μέσο όρο, σημείωσε την υψηλότερη ακρίβεια, ίση με 81,69% στο σύνολο ελέγχου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρόλο που η αυτόματη μεταγραφή οδηγεί σε σφάλματα, οι πληροφορίες του κειμένου μπορούν να βελτιώσουν την κατηγοριοποίηση.

Οι Li et al. (2021) πραγματοποίησαν μία συγκριτική μελέτη των διαφορετικών ακουστικών ή γλωσσικών μεταβλητών που μπορούν να εξαχθούν με αυτοματοποιημένο τρόπο και συμμετέχουν στον εντοπισμό της ΝΑ. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τις ηχογραφήσεις και τις χειροκίνητες μεταγραφές τους από το σύνολο δεδομένων ADReSS. Οι ομάδες των χαρακτηριστικών που εξήχθησαν από τα ηχητικά δεδομένα ήταν τα ComParE, X-Vector και από τα αντίστοιχα γραπτά δεδομένα ήταν τα Linguistics, TF-IDF και BERT. Τα δύο τελευταία σύνολα ανακτήθηκαν με δύο τρόπους: πρώτα από χειρόγραφες μεταγραφές και δεύτερον από μεταγραφές που έγιναν με αυτόματη αναγνώριση ομιλίας. Έγινε προσαρμογή μοντέλων LDA, SVM, Attention-based LSTM (AT-LSTM) και για τον περιορισμό του αριθμού των μεταβλητών σε κάθε σύνολο χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος PCA. Η υψηλότερη ακρίβεια στις ακουστικές μεταβλητές επιτεύχθηκε στον μοντέλο AT-LSTM με το σύνολο X-Vector και ισούταν με 67%, ενώ στις γλωσσικές μεταβλητές σημειώθηκε στο μοντέλο AT-LSTM με το σύνολο BERT και ισούταν με 88%. Εν τέλει, υπήρξαν ενδείξεις ότι η απόδοση των αυτοματοποιημένων μεθόδων εξαγωγής μεταβλητών σε σύγκριση με χειροκίνητες μεθόδους μπορεί να οδηγήσει σε όμοια ή και καλύτερη επίδοση των εκάστοτε κατηγοριοποιητών.

Οι Roshanzamir et al. (2021) ανέπτυξαν προεκπαιδευμένα γλωσσικά μοντέλα βαθιάς μάθησης που στηρίζονται στην αρχιτεκτονική του μετασχηματιστή, ώστε να ανιχνεύσουν της ΝΑ. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές προσάρμοσαν μοντέλα BERT (Base και Large), XLNet (Base και Large) και XLM στα γραπτά δεδομένα του συνόλου Pitt Corpus Dementia Bank, που αφορούν στην καταγραφή της απόκρισης σε μία δοκιμασία περιγραφής εικόνας. Η διεργασία της κατηγοριοποίησης αποτελούταν από έξι επίπεδα: το επίπεδο αύξησης, όπου αξιοποιήθηκαν τεχνικές αύξησης των δεδομένων, το επίπεδο διαχωρισμού, όπου επιλέχθηκε να γίνει επεξεργασία σε ολόκληρο κείμενο ή ανά πρόταση, το επίπεδο ενσωμάτωσης, τον κατηγοριοποιητή, όπου δοκιμάστηκαν η λογιστική παλινδρόμηση, ένα νευρωνικό δίκτυο, ένα BiLSTM και ένα CNN, το στρώμα απόφασης, στο οποίο η τελική απόφαση λήφθηκε μέσω της ταυτοτικής συνάρτησης, ενός BiLSTM ή βάσει της μεγαλύτερης ψήφου. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με προγενέστερες μελέτες και με μοντέλα BiLSTM και CNN που κατασκεύαζαν οι ίδιοι. Εν τέλει, το μοντέλο BERTLarge σε επίπεδο πρότασης, με λογιστικό κατηγοριοποιητή σημείωσε την μεγαλύτερη ακρίβεια, η οποία ανήλθε στο 88,08%.

Οι Soni et al. (2021) ανέπτυξαν μία μέθοδο ανίχνευσης της ΝΑ συνδυάζοντας μία δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας με τεχνικές μηχανικής μάθησης. Τα δεδομένα αφορούσαν σε 20 ασθενή και 25 υγιή άτομα σε ηλικιακή αντιστοιχία, στους οποίους ζητήθηκε η ονομασία όσο το δυνατόν περισσότερων αντικειμένων της ίδιας κατηγορίας σε 30 δευτερόλεπτα. Κατά την πρώτη προσέγγιση, ειδικοί εξήγαγαν ψυχογλωσσικές ιδιότητες, για καθεμία εκ των οποίων υπολογίστηκαν η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και το εύρος, σχηματίζοντας ένα σύνολο 60 μεταβλητών. Από αυτές επιλέχθηκαν οι 15 σημαντικότερες βάσει του Gini impurity και χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή μοντέλων RF και νευρωνικού δικτύου. Κατά την δεύτερη προσέγγιση, προσαρμόστηκε μοντέλο RNN σε ενσωματώσεις λέξεων, που προέκυψαν από γλωσσικά μοντέλα. Η εκπαίδευση έγινε με την τεχνική 5-fold cross validation. Σύμφωνα με τα πειραματικά αποτελέσματα, το RF σημείωσε τις υψηλότερες τιμές ακρίβειας και AUC, 76% (T.A. = 11%) και 75% (T.A. = 10,37%) αντίστοιχα, ενώ το F-score ισούταν με 71,44% (T.A. = 9,94%). Τα άλλα δύο μοντέλα δεν υστερούν σημαντικά, όπως υπέδειξε ο έλεγχος t εξαρτημένων δειγμάτων.

Οι Bertini et al. (2022) πρότειναν μία πλήρως αυτοματοποιημένη μέθοδο κατηγοριοποίησης του προφορικού λόγου, η οποία στηρίζεται στην εκπαίδευση ενός MLP από σπεκτογράμματα ηχητικών σημάτων, τα οποία έχουν ανακατασκευαστεί από έναν autoencoder. Αρχικά, τα ηχητικά δεδομένα του συνόλου Pitt Corpus Dementia Bank μετατράπηκαν σε σπεκτογράμματα. Προκειμένου να αυξηθεί το περιορισμένο πλήθος τους, εφαρμόστηκε η τεχνική αύξησης SpecAugment, η οποία αποτελείται από τρεις μετατροπές: χρονική στρέβλωση (time wrapping), κάλυψη χρόνου (time masking) και κάλυψη συχνοτήτων (frequency masking). Στην συνέχεια, το σύνολο των σπεκτογραμμάτων χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση του autoencoder auDeer, ενός RNN που ανακατασκευάζει τα δεδομένα εισόδου. Αυτό συμβαίνει σε δύο φάσεις, ο κωδικοποιητής (encoder) συμπιέζει την εικόνα εισόδου σε μία αναπαράσταση μικρότερης διάστασης (κώδικας) και ο αποκωδικοποιητής (decoder) τον χρησιμοποιεί για να ανακατασκευάσει την εικόνα εισόδου. Το πολυεπίπεδο Perceptron εκπαιδεύτηκε από τον κώδικα. Εφαρμόζοντας 20-fold cross validation, η ακρίβεια και το F1 score της προτεινόμενης μεθόδου εκτιμήθηκαν ίσα με 93,3% και 88,5% αντίστοιχα.

Οι Kumar et al. (2022) προσδιόρισαν ένα σύνολο χαρακτηριστικών ομιλίας, που χρησιμοποίησαν για την ανίχνευση της ΝΑ, αξιοποιώντας μεθόδους μηχανικής μάθησης και βαθιάς μάθησης. Τα ηχητικά δεδομένα προήλθαν από το σύνολο Dementia Bank. Η επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό Audacity και περιλάμβανε αφαίρεση της φωνής του ερευνητή, μείωση των στατικών θορύβων υποβάθρου και κανονικοποίηση. Επιπλέον, για χρήση στα μοντέλα βαθιάς μάθησης, οι παύσεις περιορίστηκαν και τα αρχεία διαιρέθηκαν σε τμήματα 15 δευτερολέπτων. Το σύνολο των μεταβλητών αποτελούνταν από χαρακτηριστικά προσωδίας, ποιότητας ήχου και εγκεφαλικών χαρακτηριστικών. Σε αυτό προσαρμόστηκαν τα μοντέλα μηχανικής μάθησης, SVM, RF, Random Tree, REP Tree και τα μοντέλα βαθιάς μάθησης, ANN, CNN, RNN, PRCNN. Εν τέλει, η αξιολόγηση με 5-fold cross validation έδειξε ότι: α) μεταξύ των μοντέλων μηχανικής μάθησης, το RF σημείωσε την υψηλότερη ακρίβεια, ίση με 87,6%, β) μεταξύ των μοντέλων βαθιάς μάθησης, το PRCNN σημείωσε την υψηλότερη ακρίβεια, ίση με 85% και γ) η ακρίβεια των μοντέλων βαθιάς

μάθησης παρουσιάζει μικρό εύρος, οπότε το ANN θεωρείται προτιμότερο λόγω της απλότητάς του, παρά την χαμηλότερη ακρίβεια.

## 2.2. Δεδομένα από ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Η ανάλυση των σημάτων του ΗΕΓ παρέχει πληροφορίες σχετικά με την συνδεσιμότητα και την λειτουργία του εγκεφάλου και των επιμέρους περιοχών του. Σχετικά με την ΝΑ, ακόμη και στα πρώιμα στάδιά της, τα ΗΕΓ εμφανίζουν μείωση της περιπλοκότητας, επιβράδυνση του ρυθμού και διατάραξη του συγχρονισμού. Η εξαγωγή αυτών των πληροφοριών κυρίως με αξιοποίηση μεθόδων ανάλυσης σημάτων, δίνει την δυνατότητα κατασκευής διαγνωστικών μοντέλων μηχανικής μάθησης. Έτσι, η πρόβλεψη ή η ανίχνευση της νόσου μπορεί να επιτευχθεί με μη επεμβατικά, εύκολα προσβάσιμα και χαμηλού κόστους εργαλεία.

Οι Fison et al. (2018) εφάρμοσαν τεχνικές εξαγωγής μεταβλητών και ταξινόμησης από ΗΕΓ με σκοπό τον διαχωρισμό των ατόμων με ΝΑ από τα άτομα με ΗΝΔ και τα υγιή. Το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει ΗΕΓ από 109 υποκείμενα, τα οποία κατά την εξέταση βρίσκονταν σε κατάσταση ηρεμίας με κλειστά μάτια και το σήμα λήφθηκε από 19 ηλεκτρόδια τοποθετημένα σύμφωνα με το σύστημα 10 – 20. Σημειώνεται ότι, οι στατιστικοί έλεγχοι περί ομοιογένειας υπέδειξαν ότι, οι τρεις κλάσεις είναι ομοιογενείς ως προς το φύλο και την ηλικία. Οι ερευνητές εξήγαγαν τις μεταβλητές με δύο μεθόδους φασματικής ανάλυσης: πρώτα εφαρμόζοντας τον γρήγορο μετασχηματισμό Fourier σε κάθε σήμα προέκυψαν 304 μεταβλητές (16 συντελεστές Fourier για κάθε ένα από τα 19 ηλεκτρόδια), δεύτερον εφαρμόζοντας διακριτό μετασχηματισμό Wavelet σε κάθε σήμα προέκυψαν 912 μεταβλητές (48 συντελεστές Wavelet για κάθε ένα από τα 19 ηλεκτρόδια). Για την κατηγοριοποίηση προσαρμόστηκε το DT C4.5 από το πακέτο Weka. Ενδεικτικά, με την μέθοδο leave one out, η ακρίβεια του μοντέλου με τις παραμέτρους Wavelet, πέτυχε ακρίβεια περίπου 83%, 92% και 79% για τα ζεύγη ταξινομήσεων ομάδα ελέγχου/ΝΑ, ομάδα ελέγχου/ΗΝΔ, ΗΝΔ/ΝΑ, ενώ με τις παραμέτρους Fourier οι αντίστοιχες τιμές ήταν περίπου 72%, 72% και 80%. Τελικά, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι, η ανάλυση Wavelet υπερτερούσε της ανάλυσης Fourier.

Οι Ruiz-Gomez et al. (2018) μελέτησαν μία μεθοδολογία ανίχνευσης της ΝΑ και της ΗΝΔ χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικά από ΗΕΓ. Τα δεδομένα προήλθαν από 37 άτομα με ΝΑ, 37 άτομα με ΗΝΔ και 37 υγιείς. Οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία και το φύλο, όπως διαπιστώθηκε από τους στατιστικούς ελέγχους Kruskal-Wallis και  $X^2$  αντίστοιχα. Κατά την εξέταση, οι συμμετέχοντες βρίσκονταν σε κατάσταση ηρεμίας με κλειστά μάτια και τα σήματα ελήφθησαν από 19 ηλεκτρόδια τοποθετημένα σύμφωνα με το σύστημα 10-20. Ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία, σε κάθε ηλεκτρόδιο εξήχθησαν εννιά χαρακτηριστικά μέσω φασματικής ανάλυσης και πέντε μη γραμμικά χαρακτηριστικά που δίνουν πληροφορίες σχετικά με την περιπλοκότητα, την μεταβλητότητα και τις ανωμαλίες του ολικού σήματος, λόγω της ασθένειας. Στην συνέχεια, υπολογίστηκε η μέση τιμή των μετρήσεων από κάθε κανάλι, ώστε σε κάθε άτομο να αντιστοιχεί μία τιμή για κάθε χαρακτηριστικό. Τα δεδομένα διαχωρίστηκαν τυχαία σε σύνολο εκπαίδευσης, το οποίο αποτελούνταν από 20 άτομα κάθε ομάδας και σε σύνολο ελέγχου. Εφαρμόζοντας την μέθοδο

Fast-Correlation-Based Filter διαπιστώθηκε ότι, τρεις μεταβλητές είναι οι πιο σημαντικές. Αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την επιθυμητή κατηγοριοποίηση στα μοντέλα LDA, QDA και MLP. Στο σύνολο ελέγχου, η ακρίβεια κατηγοριοποίησης των τριών κλάσεων ήταν χαμηλότερη από 63% και με τους τρεις κατηγοριοποιητές. Εντούτοις, τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα όσον αφορά στον διαχωρισμό των υγιών ατόμων έναντι των υπολοίπων και στον εντοπισμό της NA έναντι των υπόλοιπων καταστάσεων. Το MLP πέτυχε τις καλύτερες επιδόσεις με ακρίβεια 78,43% και 76,41% αντίστοιχα.

Οι Τζημούρτα et al. (2019) επιχειρήσαν αυτόματη ανίχνευση της ήπιας ή προχωρημένης μορφής της NA, αναλύοντας δεδομένα από ΗΕΓ. Τα ΗΕΓ προήλθαν από 24 άτομα (10 υγιά, 8 με ήπια NA, 6 με προχωρημένη NA), τα οποία βρίσκονταν σε κατάσταση ηρεμίας με κλειστά μάτια και τα σήματα ελήφθησαν από 19 ηλεκτρόδια, τοποθετημένα στο κρανίο βάσει του συστήματος 10-20. Σχετικά με τα χαρακτηριστικά των τριών κλάσεων, η ανάλυση διακύμανσης Welch έδειξε ότι δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς την ηλικία, ενώ ο μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal – Wallis, υπέδειξε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά ως προς την επίδοση στην γνωστικό έλεγχο MMSE. Στην συνέχεια, υπολογίστηκαν 38 στατιστικά και φασματικά χαρακτηριστικά (8 για το σύνολο του φάσματος, 6 για κάθε έναν από τους 5 επιμέρους ρυθμούς δ, θ, α, β, γ), τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση κατηγοριοποιητών MLP, KNN, SVM, Naïve Bayes, DT και RF. Το RF εμφάνισε την καλύτερη επίδοση με ακρίβεια περίπου 92%, 92%, 97%, 95%, 92% και 89% για τις ταξινομήσεις σε υγιείς/ασθενείς, υγιείς/ήπια NA, υγιείς/προχωρημένη NA, υγιείς και ήπια NA/προχωρημένη NA, ήπια/προχωρημένη NA, υγιείς/ήπια/προχωρημένη NA αντίστοιχα. Τέλος, χωρίζοντας τα ηλεκτρόδια σε 5 κατηγορίες, αναλόγως την εγκεφαλική περιοχή, και προσαρμόζοντας το μοντέλο σε κάθε μία από αυτές, διαπιστώθηκε ότι η ακρίβεια ταξινόμησης ήταν υψηλότερη για τις κεντρικές και οπίσθιες περιοχές, σε σχέση με τις εμπρόσθιες ή κροταφικές περιοχές.

Οι Amezcuita-Sanchez et al. (2019) εφάρμοσαν μία νέα τεχνική ανάλυσης σημάτων και υπολόγισαν μη γραμμικά χαρακτηριστικά της περιπλοκότητας μίας χρονοσειράς, τα οποία χρησιμοποίησαν σε ένα πιθανοτικό νευρωνικό δίκτυο EPPN για την διάκριση της NA από την ΗΝΔ. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ΗΕΓ που ελήφθησαν σε κατάσταση ηρεμίας από 37 άτομα με ΗΝΔ και 37 με NA, στα οποία τοποθετήθηκαν 19 ηλεκτρόδια σύμφωνα με το σύστημα 10-20. Ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία, το σήμα κάθε ηλεκτροδίου αναλύθηκε σε 12 επιμέρους ζώνες συχνότητας, μέσω του αλγορίθμου ταξινόμησης πολλαπλών σημάτων και του εμπειρικού μετασχηματισμού wavelet MUSIC-EWT (integrated multiple signal classification and empirical wavelet transform). Σε κάθε ζώνη συχνότητας κάθε ηλεκτροδίου υπολογίστηκαν τρία μεγέθη προσδιορισμού της διάστασης των φράκταλ (fractal dimension), η διάσταση μέτρησης πλαισίων, η διάσταση Higuchi και η διάσταση Katz. Αυτά τα χαρακτηριστικά σχετίζονται με τις φορές που ένα μοτίβο επαναλαμβάνεται σε ένα σήμα και χρησιμοποιούνται ώστε να ερμηνευτούν οι αυτοομοιότητες και να εντοπιστούν κρυμμένα μοτίβα σε χρονοσειρές. Επιπλέον, υπολογίστηκε ο εκθέτης Hurst, ο οποίος σχετίζεται και αυτός με τις αυτοομοιότητες και υποδηλώνει το πόσο ανθεκτική είναι μία χρονοσειρά. Με την μέθοδο ANOVA επιλέχθηκαν οι τέσσερις μεταβλητές με την μεγαλύτερη διαχωριστική ικανότητα, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στον κατηγοριοποιητή EPPN. Το μοντέλο

εκπαιδεύτηκε στο 70% των δεδομένων και ελέγχθηκε στο 30%. Η προτεινόμενη μέθοδος διάκρισης της ΝΑ από την ΗΝΔ είχε ακρίβεια 90,3%, ευαισθησία 92,1% και ειδικότητα 87,9%.

Οι Ieracitano et al. (2019) πρότειναν μία αυτοματοποιημένη μέθοδο διάκρισης της ΝΑ από την ΗΝΔ και την υγιή νοητική κατάσταση, αντλώντας πληροφορίες από ΗΕΓ. Τα δεδομένα αντιστοιχούν σε 189 υποκείμενα (63 με ΝΑ, 63 με ΗΝΔ, 63 υγιή). Τα σήματα ελήφθησαν υπό κατάσταση ηρεμίας από 19 ηλεκτρόδια, τοποθετημένα βάσει του συστήματος 10-20. Ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία πραγματοποιήθηκαν δύο είδη αναλύσεων του σήματος κάθε ηλεκτροδίου: χρονικά εξαρτώμενη φασματική ανάλυση (time-depended power spector analysis), μέσω του συνεχούς μετασχηματισμού wavelet και φασματική ανάλυση υψηλής τάξης, μέσω του διφάσματος (bispectrum). Έτσι, εξήχθησαν μία μέσης αναπαράσταση του σήματος των 19 καναλιών στον χώρο χρόνου-συχνότητας και μία αντίστοιχη αναπαράσταση διφάσματος. Οι χάρτες διαιρέθηκαν σε υποαναπαράστασεις που αντιστοιχούν στους ρυθμούς  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ . Σε κάθε υποζώνη υπολογίστηκαν 5 μεταβλητές χρόνου-συχνότητας (συνολικά 25) και 6 μεταβλητές διφάσματος (συνολικά 30). Οι κατηγοριοποιήσεις των δύο ή των τριών κλάσεων πραγματοποιήθηκαν με εκπαίδευση μοντέλων LR, SVM, MLP και autoencoder είτε σε κάθε κατηγορία μεταβλητών ξεχωριστά είτε στον συνδυασμό τους. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική αξιολόγησης 10-fold cross validation. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε κάθε περίπτωση τα μοντέλα MLP υπερτερούσαν. Ειδικά, το MLP με ένα κρυμμένο επίπεδο και 30 κρυμμένες μονάδες στον συνδυασμό των δύο τύπων μεταβλητών διέκρινε τη ΝΑ από την υγιή κατάσταση με ακρίβεια  $96,95 \pm 0,5\%$ , τη ΝΑ από την ΗΝΔ με ακρίβεια  $90,24 \pm 0,7\%$ , την ΗΝΔ από την υγιή κατάσταση με ακρίβεια  $96,24 \pm 0,5\%$  και τις τρεις κλάσεις με ακρίβεια  $89,22 \pm 0,7\%$ .

Οι Vecchio et al. (2020) διερεύνησαν την δυνατότητα διάκρισης της φυσιολογικής γήρανσης του εγκεφάλου από την παθολογική, που οφείλεται στην ΝΑ, βασίζόμενοι στον αλγόριθμο SVM, τον οποίο εφάρμοσαν σε μεταβλητές της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Τα ΗΕΓ προήλθαν από 295 άτομα (175 ασθενή, 120 υγιή), τα οποία κατά την εξέταση βρίσκονταν σε κατάσταση ηρεμίας με κλειστά μάτια. Τα σήματα ελήφθησαν από 19 ή 32 ηλεκτρόδια τοποθετημένα σύμφωνα με το σύστημα 10 – 20. Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν για την κατηγοριοποίηση προέκυψαν εφαρμόζοντας ανάλυση γραφημάτων σε σταθμισμένα και μη κατευθυνόμενα δίκτυα, τα οποία αναπαριστούν την συνδεσιμότητα των εγκεφαλικών περιοχών Brodmann και την οργάνωση του εγκεφαλικού δικτύου, Οι τιμές τους υπολογίστηκαν για τους ρυθμούς  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma$ . Αφού κατηγοριοποιήθηκαν, εφαρμόστηκε η μέθοδος μείωσης διάστασης PCA και προσαρμόστηκε μοντέλο SVM. Η αξιολόγηση του μοντέλου έγινε με 100 τυχαίους και επαναληπτικούς διαχωρισμούς των δεδομένων σε 80% σύνολο εκπαίδευσης και 20% σύνολο ελέγχου. Η AUC του μοντέλου εκτιμήθηκε στο  $0,97 \pm 0,03$  και η ακρίβεια, η ευαισθησία και η ειδικότητα της κατηγοριοποίησης ανήλθαν σε  $95\% \pm 3\%$ ,  $95\% \pm 5\%$  και  $96\% \pm 3\%$  αντίστοιχα.

Οι Hsu et al. (2020) διαχώρισαν την ΝΑ και τα στάδιά της αξιοποιώντας την εντροπία πολλαπλής κλίμακας (multiscale entropy) MSE. Τα δεδομένα περιλαμβάνουν ΗΕΓ από 15 υγιή άτομα, 69 άτομα με ήπια ΝΑ και 15 άτομα με προχωρημένη ΝΑ. Σε κάθε άτομο, υπολογίστηκε η εντροπία του σήματος από κάθε ηλεκτρόδιο, με την παράμετρο της κλίμακας να παίρνει τιμές από 1 έως 20. Σημειώνεται ότι, η εντροπία πολλαπλής κλίμακας αποτελεί μέτρο της

πολυπλοκότητας μίας χρονοσειράς και υπολογίζεται ύστερα από διαίρεση της χρονοσειράς σε τμήματα. Η παράμετρος κλίμακας δηλώνει το μήκος των επιμέρους τμημάτων. Έτσι, σε κάθε ηλεκτρόδιο υπολογίστηκαν 20 διαφορετικές εντροπίες, όσες και οι διαφορετικές κλίμακες. Η LDA εφαρμόστηκε σε κάθε ηλεκτρόδιο και προσαρμόστηκε σε ένα πλήθος μεταβλητών από 1 έως 5. Το F1 score της LDA, με σύνολο εκπαίδευση τους υγιείς και τους ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο, φτάνει έως και το 82,8% χρησιμοποιώντας μία κλίμακα εντροπίας του ηλεκτροδίου T5 ή P3, το 93,8%, 96,6%, 96,8% και 100% χρησιμοποιώντας δύο, τρεις, τέσσερις ή πέντε κλίμακες εντροπίας του ηλεκτροδίου T4. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι, μετά τις δύο κλίμακες η επίδοση δεν βελτιώθηκε σημαντικά. Τέλος, το μοντέλο φάνηκε να διαχωρίζει ικανοποιητικά τις τρεις κατηγορίες, δηλαδή τα υγιή άτομα από τα άτομα που νοσούν ήπια και από τα άτομα που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο.

Οι Amini et al. (2021) επιχείρησαν να διαχωρίσουν ΗΕΓ σε τρεις κατηγορίες: ασθενείς με ΝΑ, άτομα με ΗΝΔ και υγιείς, μέσω της φασματικής ανάλυσης και ενός CNN. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε εξαγωγή χαρακτηριστικών από ΗΕΓ 192 άτομα (64 σε κάθε κατηγορία) με την μέθοδο χρονικά εξαρτώμενης φασματικής ανάλυσης (time-depended power spector analysis) και του συνεχούς μετασχηματισμού Wavelet. Έτσι, σε κάθε άτομο αντιστοιχίστηκαν 7 μεταβλητές, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση κλασικών κατηγοριοποιητών KNN, SVM και LDA. Επιπλέον, κατασκευάστηκε κατάλληλο μοντέλο CNN. Τα δεδομένα διαχωρίστηκαν τυχαία σε 80% σύνολο εκπαίδευσης και 20% σύνολο ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το νευρωνικό δίκτυο υπερτερούσε των υπόλοιπων μεθόδων με ακρίβεια 82,3%, AUC 0,988, ευαισθησία 82,28%, 89,1%, 75,5% για την ΗΝΔ, την ΝΑ και την υγιή κατάσταση αντίστοιχα. Από τις κλασικές μεθόδους η KNN εμφάνισε τα πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα με ακρίβεια 71,4% και AUC 0,902, ενώ οι υπόλοιπες είχαν πολύ χαμηλές επιδόσεις.

Οι Huggins et al. (2021) διεξήγαγαν κατηγοριοποίηση τριών κλάσεων (ΝΑ – ΗΝΔ – υγιής κατάσταση) με χρήση του προεκπαιδευμένου μοντέλου βαθιάς μάθησης AlexNet. Τα δεδομένα προήλθαν από 141 υποκείμενα εκ των οποίων 52 έπασχαν από την Ν., 37 εμφάνιζαν ΗΝΔ και 52 ήταν υγιή. Τα ΗΕΓ ελήφθησαν σε κατάσταση ηρεμίας από 21 ηλεκτρόδια, που τοποθετήθηκαν σύμφωνα με το σύστημα 10 – 20, υποβλήθηκαν σε επεξεργασία και χωρίστηκαν σε τμήματα 5 δευτερολέπτων. Τα περίπλοκα σήματα των ΗΕΓ αναλύθηκαν μέσω ενός συνεχούς μετασχηματισμού Wavelet, του Morse. Τα αποτελέσματα αυτού του μετασχηματισμού αναπαραστάθηκαν οπτικά σε scalograms, δηλαδή γραφήματα όπου απεικονίζεται η συχνότητα συναρτήσεως του χρόνου, με κάθε συντελεστή του μετασχηματισμού να αντιστοιχίζεται σε κάποιο χρώμα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, κατασκευάστηκε ένα σύνολο από 16.197 εικόνες. Οι εικόνες χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές εισόδου στο AlexNet, ένα νευρωνικό δίκτυο που αποτελείται από οκτώ κύρια στρώματα εκ των οποίων τα πέντε είναι συνελκτικά και έγινε επιλογή των βέλτιστων παραμέτρων. Η αξιολόγηση του μοντέλου με 10-fold cross validation έδειξε ότι, η ολική μέση ακρίβεια φτάνει τα  $98,9\% \pm 0,4\%$  με την μέση ακρίβεια κάθε κλάσης να φτάνει τα  $99,3\% \pm 0,4\%$ ,  $98,3\% \pm 0,6\%$  και  $98,8\% \pm 0,6\%$  για την ΝΑ, την ΗΝΔ και την υγιή κατάσταση αντίστοιχα. Γενικά, οι ερευνητές στηριζόμενοι στο μικρό ολικό εύρος και στις μικρές τιμές της τυπικής απόκλισης, διαπίστωσαν ότι η μέθοδος είναι βελτιστοποιημένη και σταθερή, με ελάχιστη μεροληψία μεταξύ των κλάσεων.



Σημειώνεται ότι, άλλα προεκπαιδευμένα μοντέλα, όπως τα GoogleNet και ResNet-18 απαιτήσαν περισσότερο χρόνο εκπαίδευσης και υστερούσαν ως προς την ακρίβεια.

Οι Oltu et al. (2021) πρότειναν μία μέθοδο εξαγωγής χαρακτηριστικών από ΗΕΓ τα οποία χρησιμοποίησαν για την σύγκριση μεθόδων μηχανικής μάθησης ως προς την ικανότητα διάκρισης μεταξύ της ΝΑ, της ΗΝΔ και της υγιούς κατάστασης. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκαν ΗΕΓ από 35 υποκείμενα (16 με ΗΝΔ, 8 με ΝΑ, 11 υγιή), τα σήματα των οποίων ελήφθησαν από 16 ηλεκτρόδια τοποθετημένα στο κρανίο σύμφωνα με το σύστημα 10-20, ενώ οι εξεταζόμενοι βρίσκονταν σε κατάσταση ηρεμίας με κλειστά μάτια. Η ανάλυση των σημάτων έγινε με δύο τρόπους. Κατά τον πρώτο τρόπο, εφαρμόστηκε διακριτός μετασχηματισμός Wavelet, οπότε το σήμα αναλύθηκε σε έξι υποζώνες, σε καθεμία από τις οποίες υπολογίστηκε η φασματική δύναμη ισχύος μέσω της μεθόδου Burg. Κατά τον δεύτερο τρόπο, υπολογίστηκαν οι συνάφειες μεταξύ των δύο ημισφαιρίων (interhemispheric coherence) σε 8 ζεύγη ηλεκτροδίων, σε κάθε υποζώνη. Οι μεταβλητές που εξήχθησαν είναι η διακύμανση και το άθροισμα πλάτους της ισχύος κάθε υποζώνης και το άθροισμα πλάτους συνάφειας κάθε υποζώνης. Οι ερευνητές σύγκριναν τέσσερις μεθόδους μηχανικής μάθησης χρησιμοποιώντας ως μέθοδο επαλήθευσης την 5-fold cross validation, και συμπέραναν ότι, το μοντέλο Bagged Trees σημείωσε την καλύτερη επίδοση με ακρίβεια 96,5% και AUC 0,99.

Οι Chedid et al. (2022) ανέπτυξαν μία πλήρως αυτοματοποιημένη διαδικασία διάγνωσης της ΝΑ με δεδομένα από ΗΕΓ. Η συλλογή των ΗΕΓ πραγματοποιήθηκε σε 43 άτομα (23 υγιή, 20 ασθενή εκ των οποίων οι 2 αποκλείστηκαν εξαιτίας κακής ποιότητας του σήματος), που κατά την διάρκεια της εξέτασης βρίσκονταν σε κατάσταση ηρεμίας με κλειστά μάτια. Τα σήματα ελήφθησαν από 32 ηλεκτρόδια, τοποθετημένα σύμφωνα με το σύστημα 10 – 20, αλλά μόνο τα 14 επιλέχθηκαν για την συνέχεια του πειράματος. Κατά την επεξεργασία των ΗΕΓ, φιλτραρίστηκε η συχνότητα τους, διαιρέθηκαν σε τμήματα του ενός δευτερολέπτου και αφαιρέθηκε ο θόρυβος με μία αυτοματοποιημένη αναλυτική μέθοδο που βασίζεται στα SVM και όχι χειροκίνητα όπως συνηθίζεται. Οι μεταβλητές προέκυψαν υπολογίζοντας την μέση φασματική ισχύ του σήματος από κάθε ηλεκτρόδιο σε κάθε ρυθμό  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\theta$  και στις συχνότητες 5 Hz έως 11 Hz ανά 1 Hz και έπειτα επιλέχθηκαν οι 4 πιο σημαντικές βάσει του ελέγχου t. Σε αυτές προσαρμόστηκε λογιστική παλινδρόμηση, με ακρίβεια και AUC στα 81,11% και 86,58% αντίστοιχα.

Οι Alves et al. (2022) πρότειναν την διάγνωση της ΝΑ και της σχιζοφρένειας μέσω CNN, που επεξεργάζεται πίνακες συνδέσεων από ΗΕΓ. Συγκεκριμένα, κατασκεύασαν τρία είδη πινάκων συσχετίσεων των σημάτων των διάφορων ηλεκτροδίων χρησιμοποιώντας την συσχέτιση Pearson, τον έλεγχο αιτιότητας του Granger και την συσχέτιση Spearman. Αυτές οι απεικονίσεις χρησιμοποιήθηκαν για την προσαρμογή CNN δύο ειδών, ενός ρυθμισμένου CNN, του οποίου οι παράμετροι επιλέχθηκαν με τεχνικές βελτιστοποίησης και ενός μη ρυθμισμένου CNN. Οι μέθοδοι ρύθμισης που δοκιμάστηκαν στην παρούσα έρευνα ήταν οι random search, hyper-band και Μπεϋζιανή βελτιστοποίηση. Όσον αφορά στην ανίχνευση της ΝΑ, τα ΗΕΓ ελήφθησαν από 24 υγιή ηλικιωμένα άτομα και 24 άτομα με ΝΑ, στα οποία τοποθετήθηκαν 19 ηλεκτρόδια, σύμφωνα με το σύστημα 10-20. Το 10% των δεδομένων ορίστηκε ως σύνολο ελέγχου και εφαρμόστηκε η τεχνική nested 10-fold cross validation. Για λόγους σύγκρισης, κατασκευάστηκαν CNN με δεδομένα εισόδου τα ΗΕΓ και SVM, RF, Naïve Bayes, MLP,

XGBoost με μεταβλητές εισόδου τις συσχετίσεις του Pearson και την αιτιότητα του Granger που υπολογίστηκαν προηγουμένως. Το CNN με τους πίνακες συσχετίσεων του Pearson και επιλογή των παραμέτρων με την τεχνική Random search πέτυχε ακρίβεια εκπαίδευσης 95% και ελέγχου 100%. Σημειώνεται ότι, ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης είναι το μικρό σύνολο δεδομένων.

Oι Puri et al. (2023) πρότειναν μία νέα μέθοδο ανάλυσης σημάτων από ΗΕΓ σε υποζώνες, ώστε να μειώσουν την περιπλοκότητα των υπολογισμών, και σύγκριναν μοντέλα μηχανικής μάθησης ως προς την ικανότητα ανίχνευσης της ΝΑ. Τα δεδομένα, που χρησιμοποιήθηκαν για τα πειράματα, περιλάμβαναν ΗΕΓ από 12 ασθενείς και 11 υγιή άτομα. Οι συμμετέχοντες κατά της εξέταση βρίσκονταν σε κατάσταση ηρεμίας με κλειστά μάτια και το σήμα λήφθηκε από 16 ηλεκτρόδια τοποθετημένα στο κρανίο σύμφωνα με το σύστημα 10-20. Αρχικά, τα ΗΕΓ φιλτραρίστηκαν, υπέστησαν επεξεργασία και στην συνέχεια αναλύθηκαν σε 6 επιμέρους υποζώνες ( $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma$ ) μέσω τραπεζών φίλτρων χαμηλής περιπλοκότητας ορθογώνιου wavelet LCOWFBs (low-complexity orthogonal wavelet filter). Οι τεχνικές που δοκιμάστηκαν ήταν οι LCOWFBs-2, LCOWFBs-4, LCOWFBs-6. Οι δύο μεταβλητές που υπολογίστηκαν σε κάθε υποζώνη κάθε ηλεκτροδίου ήταν οι διαστάσεις των φράκταλ Katz και Higuchi, οι οποίες αποτελούν μετρήσεις της περιπλοκότητας ενός σήματος. Η επιλογή των σημαντικότερων μεταβλητών έγινε με τον έλεγχο Kruskal-Wallis. Γενικά, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν λιγότερο σύνθετα ΗΕΓ σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Όσον αφορά στις μεθόδους μηχανικής μάθησης, μελετήθηκαν οι KNN, DT, AdaBoost, SVM, NN, μοντέλο ensemble και RF με διαφορετικούς πυρήνες, των οποίων οι παράμετροι επιλέχθηκαν εμπειρικά. Επιπλέον, εφαρμόστηκε η τεχνική 10-fold cross validation. Τελικά, οι μεγαλύτερες τιμές ακρίβειας ήταν 98,5% και 98,6% και σημειώθηκαν από τον κατηγοριοποιητή SVM με κυβικό πυρήνα, χρησιμοποιώντας μεταβλητές της ανάλυσης LCOWFBs-4 και LCOWFBs-6 αντίστοιχα.

Oι Jiao et al. (2023) μελέτησαν βιοδείκτες από ΗΕΓ, οι οποίοι μπορούν να διακρίνουν τη ΝΑ, την ΗΝΔ και άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Για τις ανάγκες της έρευνας, εξετάστηκαν 890 υποκείμενα, 189 με ΗΝΔ, 330 με ΝΑ, 125 με άλλες μορφές άνοιας και 246 υγιή. Τα σήματα του ΗΕΓ ελήφθησαν υπό κατάσταση ηρεμίας, από 16 ηλεκτρόδια, τοποθετημένα στο κρανίο σύμφωνα με το σύστημα 10-20. Στην συνέχεια, επεξεργάστηκαν και αναλύθηκαν στις υποζώνες  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Οι μεταβλητές που εξήχθησαν ήταν η απόλυτη ισχύς, η σχετική ισχύς, οι παράμετροι Hjorth, χαρακτηριστικά της ανάλυσης των σημάτων στον χώρο χρόνου-συχνότητας μέσω του Short-Time Fourier Transformation, η εντροπία δείγματος και μετρήσεις μικροκαταστάσης (microstate). Ακολούθως, υπολογίστηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson μεταξύ κάθε επιμέρους μεταβλητής και των κλάσεων της ΝΑ, της ΗΝΔ και της υγιούς κατάστασης και επιλέχθηκε το σύνολο με τις υψηλότερες συσχετίσεις, το οποίο ύστερα από διαδοχικές δοκιμές πέτυχε την υψηλότερη ακρίβεια κατηγοριοποίησης. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τις μεθόδους μηχανικής μάθησης LDA και SVM. Το σύνολο δεδομένων διαιρέθηκε σε 80% σύνολο εκπαίδευσης και 20% σύνολο ελέγχου. Επιπλέον, εφαρμόστηκε η τεχνική 5-fold cross validation. Τελικά, οι υψηλότερες τιμές ακρίβειας σημειώθηκαν με την LDA για τις κατηγοριοποιήσεις ΗΝΔ/υγιής κατάσταση (79,8%) και ΝΑ/υγιής κατάσταση (85,8%). Η ακρίβεια διάκρισης των τριών κλάσεων ήταν περίπου 70%

και με τις δύο μεθόδους. Αξίζει να αναφερθεί ότι, οι σημαντικότερες μετρήσεις φαίνεται να εντοπίζονται σε βρεγματικές και ινιακές περιοχές. Τέλος, μέσω παλινδρόμησης τυχαίου δάσους διαπιστώθηκε ότι, τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά, οι μετρήσεις βιοδεικτών του ENY, ο γενότυπος της ApoE E4 και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά είναι σημαντικά για την πρόβλεψη της πρόοδο της ασθένειας και του αποτελέσματος γνωστικών δοκιμασιών, άρα της νοητικής λειτουργίας.

### 2.3. Δεδομένα από μαγνητικές τομογραφίες

Οι Lodha et al. (2018) χρησιμοποίησαν αριθμητικά δεδομένα από MRI, όπως ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου, και άλλα γνωστικά ή βιολογικά χαρακτηριστικά, στα οποία προσάρμοσαν μοντέλα μηχανικής μάθησης για τον εντοπισμό της NA. Τα δεδομένα προέρχονταν από το σύνολο ADNI. Η ανάλυση δεδομένων έδειξε ότι ο όγκος του ιππόκαμπου, ο οποίος συνδέεται με την παθολογία της NA, σχετίζεται με χαρακτηριστικά όπως, η βαθμολογία στον γνωστικό έλεγχο MOCA και ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου. Τα μοντέλα που προσαρμόστηκαν, σε σειρά φθίνουσας επίδοσης, ήταν τα NN, RF, SVM, Gradient Boosting και KNN με ακρίβεια 98,36%, 97,86%, 97,56%, 97,25% και 95% αντίστοιχα.

Οι Wang et al. (2018) ανέπτυξαν ένα CNN 8 στρωμάτων για την κατηγοριοποίηση της NA. Οι MRI προέρχονταν από 196 υποκείμενα, 98 υγιή και 98 ασθενή, επεξεργάστηκαν και διαχωρίστηκαν σε σύνολο ελέγχου και εκπαίδευσης με αναλογία 1:1. Το σύνολο εκπαίδευσης ύστερα από την εφαρμογή μεθόδων αύξησης, περιείχε 17.738 εικόνες. Το CNN βελτιστοποιήθηκε με την διεξαγωγή δοκιμών και αποτελούταν από 6 συνελκτικά στρώματα και 2 πλήρως συνδεδεμένα δίκτυα. Όσον αφορά στην συνάρτηση ενεργοποίησης, εξετάστηκαν η σιγμοειδής, η ReLU και η leaky ReLU και στο στρώμα υποδειγματοληψίας, εξετάστηκαν οι τύποι Max pooling, average pooling και stochastic pooling. Τελικά, το βέλτιστο αποτέλεσμα λήφθηκε με την leaky ReLU και την υποδειγματοληψία average pooling. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια του μοντέλου ανήλθαν στο 97,96%, 97,35% και 97,65% αντίστοιχα.

Οι Basaia et al. (2019) κατασκεύασαν ένα CNN για την ανίχνευση της NA και της HND από εικόνες MRI. Το CNN που δημιουργήθηκε, αποτελούνταν από ένα επίπεδο εισόδου, στο οποίο εισέρχονται οι τρισδιάστατες κανονικοποιημένες εικόνες, 12 διαδοχικά συνελκτικά επίπεδα, ένα επίπεδο ενεργοποίησης, ένα πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο και ένα επίπεδο εξόδου. Παρατηρείται ότι, σε αντίθεση με τα συνήθη CNN, δεν χρησιμοποιήθηκαν επίπεδα υποδειγματοληψίας, αλλά αντικαταστάθηκαν από συνελκτικά επίπεδα. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από την βάση ADNI και περιλάμβαναν MRI από 352 υγιή άτομα, 294 με NA, 253 με HND που εξελίχθηκε σε NA εντός 36 μηνών και 510 με σταθερή HND. Επιπλέον, εφαρμόστηκαν τεχνικές αύξησής τους και διαιρέθηκαν σε 90% σύνολο εκπαίδευσης, στο οποίο εφαρμόστηκε η τεχνική 10-fold cross validation, και 10% σύνολο ελέγχου. Έλεγχος πραγματοποιήθηκε και σε δεδομένα που συλλέχθηκαν ειδικά για την συγκεκριμένη έρευνα. Τελικά, η ακρίβεια διάκρισης μεταξύ της υγιούς κατάστασης και της NA για το πρώτο σύνολο ελέγχου ήταν 99,2% και για τον συνδυασμό των δύο ήταν 98,2%, ενώ για την διάκριση της σταθερής από την επιδεινούμενη HND οι αντίστοιχες τιμές ήταν 75,1% και 74,9%.

Οι Spasov et al. (2019) πρότειναν ένα μοντέλο deep learning που εκπαιδεύσαν, ώστε να μπορεί τόσο να διαχωρίσει την ΝΑ από την κανονική κατάσταση, όσο και να προβλέψει την εξέλιξη της ΗΝΔ σε ΝΑ, από δεδομένα MRI και κλινικά στοιχεία. Το πλεονέκτημα του μοντέλου που κατασκεύασαν, το οποίο στηρίζεται στην δομή ενός 3D CNN, είναι ότι έχει περιορισμένο αριθμό παραμέτρων, οπότε περιορίζεται και η υπερπροσαρμογή στα δεδομένα. Οι MRI υπέστησαν επεξεργασία ώστε να δημιουργηθούν και να εξεταστούν δύο διαφορετικά πρότυπα (templates). Το πρώτο πρότυπο, σχεδιάστηκε ειδικά για την μελέτη, με τεχνικές διαφορομορφικής χαρτογράφησης. Το δεύτερο πρότυπο ήταν το προκατασκευασμένο Montreal Neurological T1 Template. Οι εικόνες αντιστοιχήθηκαν και στα δύο. Επιπλέον, εξήχθησαν οι εικόνες Jacob Determinant, οι οποίες δείχνουν την μεταβολή του όγκου των voxels μίας εικόνας μέχρι να συμμορφωθεί στο εκάστοτε πρότυπο. Προκειμένου να εξεταστεί, εάν οι γνώσεις για την παθοφυσιολογία της νόσου μπορούν να βελτιώσουν το μοντέλο, ορίστηκε ένα σύνολο περιοχών ενδιαφέροντος, μόνο από περιοχές του εγκεφάλου που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στη νόσο, βάσει ενός άτλα. Τα δεδομένα αφορούν σε 785 υποκείμενα (192 ασθενείς, 409 με ΗΝΔ συμπεριλαμβανομένου αυτών που ανέπτυξαν ΝΑ εντός 3 ετών, 184 υγιείς) και αντλήθηκαν από την βάση ADNI. Ύστερα από εφαρμογή του μοντέλου σε τέσσερις συνδυασμούς μεταβλητών, οι MRI, τα δημογραφικά στοιχεία, τα νευροφυσιολογικά χαρακτηριστικά και ο γενότυπος της ApoE4, ταυτοποιήθηκαν ως οι βέλτιστες. Το μοντέλο με αυτές τις μεταβλητές και χρησιμοποιώντας το ειδικά κατασκευασμένο πρότυπο πέτυχε την υψηλότερη επίδοση για την διάκριση της ΗΝΔ που εξελίχθηκε σε ΝΑ εντός 3 ετών από την σταθερή μορφή της, με AUC 0,925 και ακρίβεια 86%. Η εικόνες Jacob Determinant και οι επιλεγμένες περιοχές ενδιαφέροντος δεν είχαν σημαντική προβλεπτική αξία.

Οι Raza et al. (2019) τροποποίησαν το μοντέλο AlexNet για την διάγνωση της ΝΑ και ανέπτυξαν ένα νέο μοντέλο SVM για την παρακολούθηση των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών. Το τροποποιημένο δίκτυο AlexNet αποτελούταν από 5 συνελκτικά επίπεδα και 3 πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα, ενώ η κατηγοριοποίηση στις δύο κλάσεις υγής – ασθενής έγινε με την συνάρτηση softmax. Επειδή, το δίκτυο λαμβάνει ως μεταβλητές εισόδου δισδιάστατες εικόνες, χρησιμοποιήθηκε μόνο η διατομή των MRI ως προς το μετωπιαίο επίπεδο αναφοράς, το οποίο αποδείχθηκε ότι, παρέχει περισσότερες πληροφορίες για τις περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την ΝΑ. Σε αυτές τις απεικονίσεις, επιλέχθηκαν τα 20 κεντρικά τμήματα, διότι απεικονίζουν περισσότερους ιστούς. Τα δεδομένα προέρχονταν από τα σύνολα OASIS και ADNI. Το προτεινόμενο μοντέλο εμφάνισε ακρίβεια 95,93% στο OASIS και 98,74% στο ADNI. Σχετικά με την παρακολούθηση των καθημερινών δραστηριοτήτων στους ασθενείς, δεδομένα συλλέχθηκαν με δύο τρόπους, είτε με την χρήση smartphones είτε με την χρήση αισθητήρων IMU και αφορούσαν στην επιτάχυνση και την γωνιακή ταχύτητα ενεργειών, όπως το περπάτημα, το ανέβασμα ή κατέβασμα σκαλιών, το κάθισμα. Οι μεταβλητές που εξήχθησαν αφορούν σε στατιστικά μέτρα και μέτρα συχνότητας. Έτσι, σχηματίστηκε ένα σύνολο 74 μεταβλητών από τα smartphones και ένα σύνολο 304 μεταβλητών από τους αισθητήρες. Επιπλέον, εφαρμόστηκε μέθοδος επιλογής μεταβλητών βάσει των συσχετίσεων. Το μοντέλο SVM εμφάνισε υψηλές επιδόσεις τόσο με τα δεδομένα των αισθητήρων, με ακρίβεια 99,6% ( $\pm 0,32$ ) και F-score 98.32% ( $\pm 1.48$ ), όσο και με χρήση smartphone, με ακρίβεια 99% ( $\pm 0,57$ ) και F-score 96,97% ( $\pm 1.62$ ).

Οι Wang et al. (2019) κατασκεύασαν ένα μοντέλο συνόλου από 3D-DenseNet για την διάγνωση της ΝΑ ή της ΗΝΔ. Τα δεδομένα περιλάμβαναν 833 MRI (297 από άτομα με ΗΝΔ, 221 από άτομα με ΝΑ, 315 από υγιείς) από το σύνολο ADNI, οι οποίες πριν την χρήση υπεβλήθησαν σε κατάλληλη επεξεργασία. Ύστερα από πειράματα, επιλέχθηκαν οι κατάλληλες παράμετροι βελτιστοποίησης της επίδοσης μοντέλων 3D-DenseNet. Από το σύνολο των διαφορετικών μοντέλων που εκπαιδεύτηκαν και ελέγχθηκαν, επιλέχθηκαν τα πέντε καλύτερα, τα οποία συνδυάστηκαν με μία πιθανολογική μέθοδο συνόλου. Η αξιολόγηση των μοντέλων έγινε με την μέθοδο 10-fold cross validation. Τελικά, η ακρίβεια των κατηγοριοποιήσεων ΝΑ/ΗΝΔ/υγιής κατάσταση, ΗΝΔ/ΝΑ, ΗΝΔ/υγιής κατάσταση, ΝΑ/υγιής κατάσταση ήταν 97,52%, 93,61%, 98,42% και 98,83% αντίστοιχα.

Οι Wee et al. (2019) κατασκεύασαν ένα graph CNN, που στηρίζεται στο πάχος και την γεωμετρία του φλοιού του εγκεφάλου, για την διάγνωση της ΝΑ από δεδομένα MRI. Το δίκτυο αποτελούταν από ένα επίπεδο εισόδου, τρία συνελκτικά επίπεδα, ένα πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο και το επίπεδο εξόδου. Ως είσοδος ορίστηκε το πάχος του φλοιού και το γράφημα της επιφάνειάς του, μία αναπαράσταση με κορυφές και άκρες που σχηματίζουν ένα τριγωνικό πλέγμα, ίδιο για όλα τα υποκείμενα. Η μέθοδος εφαρμόστηκε σε 3.089 MRI που αντλήθηκαν από το σύνολο δεδομένων ADNI-2 και αντιστοιχούν σε άτομα υγιή, με ΗΝΔ σε αρχικό στάδιο, με προχωρημένη ΗΝΔ και με ΝΑ. Τελικά, με την μέθοδο 10-fold cross validation, η ακρίβεια κατηγοριοποίησης του μοντέλου υπολογίστηκε ίση με 85,8% για την υγιή κατάσταση έναντι της ΝΑ, με 79,2% για την ΗΝΔ σε αρχικό στάδιο έναντι της ΝΑ, με 69,3% για την κανονική κατάσταση έναντι της προχωρημένης ΗΝΔ, με 65,2% για την προχωρημένη ΗΝΔ έναντι της ΝΑ, με 60,9% για την ΗΝΔ σε αρχικό στάδιο έναντι της προχωρημένης μορφής της και με 51,8% για την κατηγοριοποίηση μεταξύ υγιούς κατάστασης και της ΗΝΔ σε αρχικό στάδιο. Ο εκπαιδευμένος κατηγοριοποιητής για τον διαχωρισμό της υγιούς κατάστασης από την ΝΑ εφαρμόστηκε και σε δεδομένα από άλλα σύνολα, επιτυγχάνοντας ακρίβεια 89,4% στο σύνολο ADNI-1 και μεγαλύτερη από το 90% στο σύνολο μίας άλλης Ασιατικής έρευνας. Τέλος, ο παραιπόκαμπος ταυτοποιήθηκε ως μία από τις πιο σημαντικές περιοχές του εγκεφάλου για την διάγνωση της ΝΑ ή της προχωρημένης ΗΝΔ.

Οι Ezzati et al. (2019) διερεύνησαν την επίδοση διαφορετικών μεθόδων μηχανικής μάθησης και συνόλων χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένου μετρήσεων από MRI, ως προς την διάκριση της ΝΑ από την υγιή κατάσταση και την πρόβλεψη της έκβασης της ΗΝΔ. Τα δεδομένα της έρευνας αντλήθηκαν από την βάση ADNI και αφορούσαν σε 1.329 υποκείμενα εκ των οποίων, 424 υγιή, διαχωρισμένα σε σταθερά υγιή και σε άτομα που κάποια στιγμή εκδήλωσαν ΗΝΔ ή ΝΑ, 656 με ΗΝΔ, σταθερή ή εξελισσόμενη σε ΝΑ, 249 με ΝΑ. Οι MRI υπεβλήθησαν σε κατάλληλη επεξεργασία και έπειτα υπολογίστηκαν ο όγκος του ιππόκαμπου και ο όγκος 47 περιοχών ενδιαφέροντος. Οι ερευνητές σχημάτισαν τέσσερα σύνολα μεταβλητών: το πρώτο περιλάμβανε τον όγκο του ιππόκαμπου, το δεύτερο τον όγκο του ιππόκαμπου, την ηλικία, το φύλο, την εκπαίδευση και τον γενότυπο ApoE E4, το τρίτο όλους τους όγκους και το τέταρτο όλα τα χαρακτηριστικά. Τα μοντέλα που μελετήθηκαν ήταν τα DT, SVM, KNN, Ensemble Linear Discriminant, Boosted DT και RF. Αρχικά, εκπαιδεύτηκαν μόνο στα δεδομένα από τις ομάδες της ΝΑ και της σταθερά υγιούς κατάστασης. Στην συνέχεια, το καλύτερο μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για πρόβλεψη της εξέλιξης της ΗΝΔ. Σύμφωνα με τα

αποτελέσματα της 10-fold cross validation, το βέλτιστο μοντέλο κατηγοριοποίησης υγιών ατόμων και ατόμων με ΝΑ ήταν το Ensemble Linear Discriminant με όλες τις μεταβλητές. Η ακρίβεια, η ευαισθησία και η ειδικότητά του ανήλθαν σε 92,8%, 95,8% και 88,3% αντίστοιχα. Η ακρίβεια πρόβλεψης της νόσου σε 6, 12, 24, 36, 48 μήνες, με το συγκεκριμένο μοντέλο, ήταν 63,8%, 68,9%, 74,9%, 75,3% και 77% αντίστοιχα.

Οι Khagi et al. (2019) σύγκριναν μεθόδους μηχανικής μάθησης, εξαγωγής και επιλογής μεταβλητών από MRI, με σκοπό την βέλτιστη κατηγοριοποίηση των σταδίων της ΝΑ σύμφωνα με την κλίμακα Clinical Dementia Rating (CDR). Οι ερευνητές άντλησαν δεδομένα από το σύνολο OASIS, τα οποία αφορούσαν σε 18 άτομα επιπέδου 0, 16 άτομα επιπέδου 0,5, 12 άτομα επιπέδου 1 και 4 άτομα επιπέδου 2. Διευκρινίζεται ότι, τα επίπεδα CDR κατά αύξουσα σειρά αντιστοιχούν στην απουσία άνοιας, στην πολύ ήπια, στην ήπια και στην προχωρημένη άνοια. Επιπλέον, έγινε διαχωρισμός σε 70% σύνολο εκπαίδευσης και 30% σύνολο δεδομένων. Η αυτόματη εξαγωγή μεταβλητών πραγματοποιήθηκε από το προεκπαιδευμένο δίκτυο AlexNet με κατάλληλη ρύθμιση ή από ένα προτεινόμενο CNN με 20 επίπεδα. Στην συνέχεια, για την επιλογή των σημαντικότερων χαρακτηριστικών δοκιμάστηκαν οι αλγόριθμοι βαθμολόγησης Relief, Laplacian, UDFS, FSV και Mutiffs. Επιπρόσθετα, εξήχθησαν 13 μεταβλητές με μη αυτόματο τρόπο, με μία μέθοδο στατιστικής ανάλυσης υφής δεύτερης τάξης (second-order statistical texture analysis method). Οι κατηγοριοποιητές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι SVM με πολυωνυμικό πυρήνα και KNN με ευκλείδεια απόσταση. Τα αποτελέσματα της τυχαίας hold out cross validation και της 5-fold cross validation, έδειξαν ότι η ακρίβεια κατηγοριοποίησης μπορεί να φτάσει το 99% μόνο με τις 100 σημαντικότερες μεταβλητές και περίπου το 97%-98% μόνο με τις 30 πιο σημαντικές μεταβλητές, ανεξαρτήτως του κατηγοριοποιητή. Η επιλογή μεταβλητών μέσω των Relief και UDFS συνέβαλαν στην βέλτιστη επίδοση.

Οι Pan et al. (2020) πρότειναν ένα μοντέλο ensemble από επιμέρους CNN σε δεδομένα MRI, για τις κατηγοριοποιήσεις ΝΑ/υγιάς κατάστασης, ΗΝΔ/υγιάς κατάστασης και την πρόβλεψη της εξέλιξης της ΗΝΔ εντός 18 μηνών. Οι MRI που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονταν από 509 υποκείμενα (137 με ΝΑ, 76 με ΗΝΔ που εξελίχθηκε στη ΝΑ εντός 18 μηνών, 134 με σταθερή ΗΝΔ και 162 υγιή). Οι εικόνες υπέστησαν κατάλληλη επεξεργασία και διαιρέθηκαν σε δισδιάστατες «φέτες» (slices) ως προς τον εγκάρσιο, στεφανιαίο ή οβελιαίο άξονα αναφοράς. Σε κάθε προσανατολισμό, χρησιμοποιήθηκε μόνο η κάθε άλλη «φέτα» και αφαιρέθηκαν εκείνες που αντιστοιχούσαν σε μη κεντρικές περιοχές. Έτσι, προέκυψαν 40 οβελιαίες, 50 στεφανιαίες και 33 εγκάρσιες, καθεμία από τις οποίες χρησιμοποιήθηκε ως είσοδος σε CNN, με 6 συνελκτικά επίπεδα, 2 πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα, επίπεδο ενεργοποίησης softmax και συνάρτηση ενεργοποίησης την leaky ReLU. Στην συνέχεια, οι πέντε καλύτεροι κατηγοριοποιητές για κάθε επιμέρους άξονα, συνδυάστηκαν σε τρία μοντέλα ensemble, τα οποία με την σειρά τους συνδυάστηκαν σε ένα άλλο μοντέλο ensemble με την μέθοδο max voting. Το πλαίσιο αυτό χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή τριών κατηγοριοποιητών, οι οποίοι αξιολογήθηκαν με την μέθοδο stratified 5-fold cross validation. Σημειώνεται ότι, χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι αύξησης των δεδομένων για αποφυγή της υπερπροσαρμογής αλλά και για εξισορρόπηση άνισων κλάσεων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ακρίβεια του μοντέλου ανήλθε σε περίπου 84%, 79% και 62% για τις κατηγοριοποιήσεις ΝΑ/υγιάς κατάσταση, ΗΝΔ/υγιάς κατάσταση και την πρόβλεψη της

εξέλιξης της ΗΝΔ εντός 18 μηνών αντίστοιχα. Τέλος, το μοντέλο φάνηκε ικανό να ταυτοποιήσει τις περιοχές του εγκεφάλου με την μεγαλύτερη ικανότητα διάκρισης, όπως είναι ο έσω κροταφικός λοβός και δομές του μεταιχμιακού συστήματος.

Οι Lin et al. (2020) ανέπτυξαν ένα μοντέλο πρόβλεψης της εξέλιξης της ΗΝΔ σε ΝΑ μέσω μίας νέας μεθόδου μηχανικής μάθησης που βασίζεται σε λεξικό (dictionary) από MRI. Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκαν MRI, από την βάση δεδομένων ADNI, 164 ατόμων με ΗΝΔ, τα οποία επανεξετάζονταν ανά έτος για διάστημα δύο ετών. Έτσι, σε κάθε υποκείμενο αντιστοιχίστηκαν τρεις μαγνητικές τομογραφίες, μία για κάθε εξέταση. Η επεξεργασία των απεικονίσεων συμπεριλάμβανε την αποκοπή της φαιάς ουσίας. Στην συνέχεια, για κάθε αναδρομική εικόνα επιλέχθηκε μία αξονική τομή, η οποία διαιρέθηκε σε μη επικαλυπτόμενα patches, δηλαδή σχηματίστηκε ένα σύνολο από patches εξαρτημένα από τον χώρο και τον χρόνο. Κάθε patch μετατράπηκε σε διάνυσμα-στήλη και όλα μαζί σχημάτισαν έναν πίνακα για κάθε αναδρομική εικόνα. Επιπλέον, στα δεδομένα εκπαίδευσης, σχηματίστηκαν δύο ειδικά λεξικά, ένα για κάθε κλάση, και ένα κοινό λεξικό σε κάθε χρονική στιγμή. Το λεξικό, το οποίο πρόκειται για έναν πίνακα, χρησιμοποιείται ώστε να διαπιστωθεί η εγγύτητα κάθε patch σε μία από τις δύο κλάσεις. Βάσει αυτού, για κάθε ασθενή υπολογίστηκε το ποσοστό των patch τα οποία ταυτοποιήθηκαν ως ενδεικτικά σοβαρής ατροφίας. Το ποσοστό αυτό αξιοποιήθηκε ως μεταβλητή για την εκπαίδευση του SVM. Σύμφωνα με την μέθοδο 4-fold cross validation, το μοντέλο προέβλεψε την εξέλιξη της ΗΝΔ με μέση ακρίβεια 97,3% και AUC 98,4%.

Οι Abrol et al. (2020) μελέτησαν την προβλεπτική ικανότητα του ResNet στην εξέλιξη της ΗΝΔ σε ΝΑ με δεδομένα από τρισδιάστατες MRI. Συγκεκριμένα, διερευνήθηκαν μοντέλα ResNet διαφορετικού βάθους, δηλαδή διαφορετικού πλήθους υπολειπόμενων μπλοκ. Οι τρισδιάστατες MRI αντλήθηκαν από την βάση δεδομένων ADNI και προέρχονταν από 157 άτομα με ΝΑ, 189 με ΗΝΔ που εξελίχθηκε σε ΝΑ εντός δύο ετών, 245 με σταθερή ΗΝΔ και 237 υγιή άτομα. Το σύνολο δεδομένων διαιρέθηκε σε 90% σύνολο εκπαίδευσης, στο οποίο εφαρμόστηκε η τεχνική στρωματοποιημένης 5-fold cross validation, και 10% σύνολο ελέγχου. Καλύτερο μοντέλο αναδείχθηκε το ResNet με τρία υπολειπόμενα μπλοκ. Ενδεικτικά, η μέση ακρίβεια ελέγχου της κατηγοριοποίησης ΝΑ/κανονική κατάσταση ήταν 89,3% και της πρόβλεψης ανάπτυξης της ΝΑ σε άτομα με ΗΝΔ ήταν 75,1%.

Οι Liang και Gu (2020) πρότειναν ένα διαγνωστικό μοντέλο βαθιάς μάθησης με μηχανισμό προσοχής, το οποίο επεξεργάζεται εικόνες από MRI (ADGNET). Συγκεκριμένα, το μοντέλο αποτελείται από ένα συνελκτικό δίκτυο-πυρήνα (backbone network), που στηρίζεται στην δομή του ResNet. Σε αυτό έχει προστεθεί ένας μηχανισμός προσοχής και δύο δίκτυα, που δρουν παράλληλα μεταξύ τους, έχουν ως είσοδο την έξοδο του δικτύου-πυρήνα και πραγματοποιούν πρόβλεψη της ασθένειας και ανακατασκευή της εικόνας. Το πρώτο είναι δίκτυο κατηγοριοποίησης, αποτελείται από ένα πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο και μέσω της σιγμοειδούς συνάρτησης εξάγεται η πρόβλεψη. Το δεύτερο είναι δίκτυο ανακατασκευής της εικόνας και αποτελείται από έναν κωδικοποιητή και έναν αποκωδικοποιητή. Το μοντέλο προσαρμόστηκε σε δύο σύνολα δεδομένων, το Kaggle Alzheimer's classification dataset και το Recognition of Alzheimer's Disease dataset, και για την ρύθμισή του χρησιμοποιήθηκε μόνο το 20% των δύο συνόλων. Στο πρώτο σύνολο δεδομένων, το ADGNET πέτυχε F-score και

ακρίβεια 99,61%, ευαισθησία 99,69% και ειδικότητα 99,53%. Στο δεύτερο σύνολο δεδομένων, το F-score ήταν 98,49%, η ακρίβεια 98,71%, η ευαισθησία 98% και η ειδικότητα 99,24%.

Οι Xiao et al. (2021) πρότειναν ένα διαγνωστικό μοντέλο, που στηρίζεται σε παραλλαγή της λογιστικής παλινδρόμησης με ρυθμιστή L1/2 και μεταβλητές από MRI. Οι MRI των 197 ατόμων, εκ των οποίων 51 με NA, 50 υγιή και 96 με HND για την οποία έχει καταγραφεί εάν εξελίχθηκε στην NA εντός 24 μηνών, υποβλήθηκαν σε κατάλληλη επεξεργασία, ώστε να εξαχθεί ο όγκος της φαιάς ουσίας σε 90 περιοχές ενδιαφέροντος. Οι μεταβλητές αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή της λογιστικής παλινδρόμησης με τον επιπλέον όρο L1/2, ο οποίος επιλέγει λίγες περιοχές του εγκεφάλου, αλλά πολύ σημαντικές για την κατηγοριοποίηση. Τα δεδομένα διαιρέθηκαν σε 70% σύνολο εκπαίδευση, εντός του οποίου εφαρμόστηκε η μέθοδος 10-fold cross validation, και 30% σύνολο ελέγχου. Το μοντέλο διαχωρισμού της NA από την υγιή κατάσταση σημείωσε ακρίβεια 93,33% και AUC 96%. Οι αντίστοιχες τιμές για το μοντέλο διαχωρισμού της HND από την υγιή κατάσταση ήταν 82,75% και 89%, ενώ για το μοντέλο πρόβλεψης της εξέλιξης της HND ήταν 72,87% και 75%. Σημειώνεται ότι, για λόγους σύγκρισης κατασκευάστηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης χωρίς ή με ρυθμιστή L1 ή L2, τα οποία όμως μειονεκτούσαν.

Οι Nawaz et al. (2021) αξιοποιώντας δεδομένα από MRI πρότειναν τρία μοντέλα κατηγοριοποίησης των σταδίων της NA. Οι MRI αντλήθηκαν από το σύνολο δεδομένων OASIS και χρησιμοποιήθηκαν η εγκάρσια, η οβελιαία και η αξονική όψη τους. Στο πρώτο μοντέλο, οι ερευνητές ανέλυσαν τις MRI και υπολόγισαν ένα σύνολο από στατιστικά και οπτικά χαρακτηριστικά, τα οποία χρησιμοποίησαν για την προσαρμογή μοντέλων SVM, KNN, RF. Εφαρμόζοντας 10-fold cross validation, διαπιστώθηκε ότι, το RF πέτυχε την μεγαλύτερη ακρίβεια, ίση με 84,93%. Ακολούθως, η ακρίβεια του KNN ανήλθε στο 80,30% και του SVM στο 79,63%. Στο δεύτερο μοντέλο, οι δισδιάστατες εικόνες εισήχθησαν σε ένα CNN, το οποίο πέτυχε ακρίβεια 92,85%. Στο τρίτο μοντέλο, έγινε αυτοματοποιημένη εξαγωγή μεταβλητών από τις εικόνες χρησιμοποιώντας το προεκπαιδευμένο δίκτυο AlexNet. Οι μεταβλητές, που σχηματίστηκαν στο τελευταίο πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο του δικτύου, χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή μοντέλων SVM, KNN, RF. Τελικά, η υψηλότερη ακρίβεια, ίση με 99,21%, επετεύχθη από τον κατηγοριοποιητή SVM, με τα μοντέλα RF και KNN να σημειώνουν ακρίβεια 93,97% και 57,32% αντίστοιχα.

Οι Mofrad et al. (2021) χρησιμοποίησαν χαρακτηριστικά που προήλθαν από μικτά μοντέλα επιδράσεων σε μοντέλα ensemble, ώστε να προβλέψουν την εκδήλωση HND ή NA. Τα δεδομένα αφορούσαν σε 934 άτομα (134 υγιή, 134 που ανέπτυξαν HND, 333 με σταθερή HND και 333 που εκδήλωσαν την NA). Οι μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν αφορούσαν σε γνωστικές αξιολογήσεις και σε χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από MRI, όπως ο όγκος του ιππόκαμπου και το πάχος του ενδορινικού φλοιού. Στο πρώτο στάδιο, κατασκευάστηκαν μικτά μοντέλα επιδράσεων για την εκτίμηση κάθε μεταβλητής σε κάθε άτομο συναρτήσει της ηλικίας. Χαρακτηριστικά αυτών των παλινδρομήσεων χρησιμοποιήθηκαν ως εκτιμητές σε ένα μοντέλο σύνολο με σταθμισμένη ψήφο των επιμέρους κατηγοριοποιητών, λογιστική παλινδρόμηση, SVM, KNN, RF και GBoosting. Σύμφωνα με την 15-fold cross validation, το μοντέλο με εκτιμητές μόνο από τα γνωστικά δεδομένα προέβλεψε την εξέλιξη της HND σε NA με μέση ακρίβεια 76% ( $\pm 4\%$ ), ενώ με την προσθήκη εκτιμητών και από MRI, η μέση ακρίβεια



ανήλθε στο 77% ( $\pm 3,7\%$ ). Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για την μέση ακρίβεια της πρόβλεψη της ανάπτυξης HND σε υγιή άτομα ήταν 56% ( $\pm 6\%$ ) και αυξήθηκε σε 61% ( $\pm 5.7\%$ ).

Οι Dashitipour et al. (2021) χρησιμοποίησαν MRI για την σύγκριση μοντέλων μηχανικής μάθησης και deep learning ως διαγνωστικές μεθόδους. Τα δεδομένα περιλάμβαναν 373 εικόνες από 373 υποκείμενα, εκ των οποίων 72 υγιή και τα υπόλοιπα με άνοια. Τα μοντέλα μηχανικής μάθησης που μελετήθηκαν ήταν τα SVM, λογιστικής παλινδρόμησης, RF, DT, KNN, Naïve Bayes και MLP και προσαρμόστηκαν σε αριθμητικά χαρακτηριστικά, που εξήχθησαν από MRI. Τα μοντέλα βαθιάς μάθησης που μελετήθηκαν ήταν τα 1D-CNN, 2D-CNN, LSTM και bi-LSTM και προσαρμόστηκαν στα πρωτογενή δεδομένα, δηλαδή τις εικόνες. Η μέθοδος SVM είχε την καλύτερα επίδοση σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους μηχανικής μάθησης, με ακρίβεια ελέγχου 80,75%. Γενικά, οι μέθοδοι deep learning φαίνεται να υπερτερούν με το μοντέλο BiLSTM να επιτυγχάνει την υψηλότερη ακρίβεια ελέγχου 91,28%. Εντούτοις, τα μοντέλα deep learning απαιτούν περισσότερους υπολογισμούς και χρόνο.

Οι Katabathula et al. (2021) ανέπτυξαν ένα τρισδιάστατο ελαφρύ CNN (3D lightweighted CNN), το οποίο επεξεργάζεται απεικονίσεις του ιππόκαμπου και περιγραφείς (descriptors) του σχήματός του, με σκοπό την ανίχνευση της ΝΑ. Τα δεδομένα προήλθαν από το σύνολο ADNI και περιλάμβαναν MRI 326 ασθενών και 607 υγιών ατόμων. Η αποκοπή του ιππόκαμπου πραγματοποιήθηκε με το εργαλείο Hippmapp3r, το οποίο βασίζεται σε 3D CNNs και εξάγει ακριβή τμήματα του δεξιού και αριστερού ιππόκαμπου από μαγνητικές τομογραφίες. Αυτές οι τμηματικές απεικονίσεις εισήχθησαν στο μοντέλο DenseCNN, ένα ελαφρύ 3D CNN που ανέπτυξαν οι ίδιοι ερευνητές σε παλαιότερη μελέτη τους και ταξινομεί την ασθένεια στηριζόμενο σε MRI του ιππόκαμπου. Έτσι, για κάθε αριστερό ή δεξί ιππόκαμπο, παράχθηκε ένα σύνολο μεταβλητών βαθιάς μάθησης. Επιπρόσθετα, μέσω περιγραφικών σχήματος υπολογίστηκαν χαρακτηριστικά, που προσδιορίζουν το σχήμα του δεξιού και αριστερού ιππόκαμπου. Τα δύο είδη μεταβλητών για τον δεξί και αριστερό ιππόκαμπο συνδυάστηκαν σε ένα νέο δίκτυο με πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα και ένα στρώμα softmax (DenseCNN2). Η προσαρμογή έγινε με την μέθοδο 5-fold cross validation και πριν την εκπαίδευση τα δεδομένα κανονικοποιήθηκαν. Το προτεινόμενο μοντέλο εμφάνισε ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα ίσες με 92,5%, 88,2%, 94,9% αντίστοιχα. Η AUC ισούταν με 0,978. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, η προσθήκη των περιγραφικών του σχήματος του ιππόκαμπου βελτίωσαν την κατηγοριοποίηση και η επίδοση ήταν καλύτερη από ή τουλάχιστον συγκρίσιμη με άλλες μεθόδους.

Οι Wang et al. (2021) ανέπτυξαν ένα διαγνωστικό μοντέλο deep learning που στηρίχθηκε σε μία παραλλαγή του δικτύου VGG, στο οποίο πρόσθεσαν ένα μηχανισμό προσοχής (attention module). Συγκεκριμένα, το προτεινόμενο δίκτυο (ADVIAN) αποτελείται από τέσσερα συνελκτικά μπλοκ, σε καθένα από τα οποία έχει προστεθεί ένα δίκτυο προσοχής, και τρία πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα. Οι MRI προήλθαν από 28 ασθενείς και 98 υγιή άτομα το σύνολο ADNI-1, επεξεργάστηκαν και διαιρέθηκαν ως προς το εγκάρσιο επίπεδο αναφοράς. Για την αύξηση των δεδομένων, προτάθηκε η εφαρμογή μίας μεθόδου αύξησης 18 βημάτων, η οποία ύστερα από διεξαγωγή δοκιμών φαίνεται ότι βελτίωσε την επίδοση του μοντέλου. Τελικά, το ADVIAN εμφάνισε ακρίβεια 97,76%, F-score 97,77%, AUC 0,9852, ευαισθησία 97,65% και ειδικότητα 97,86%.

Οι Zhang et al. (2021) κατασκεύασαν ένα τρισδιάστατο πυκνά συνδεδεμένο CNN για την ανάλυση εικόνων από MRI, με σκοπό την κατηγοριοποίηση της NA. Πρόκειται για ένα μοντέλο με βάση την δομή του DenseNet, όπου προστέθηκαν επιπλέον μηχανισμοί προσοχής. Αυτοί συνδυάζουν τα χαρακτηριστικά που έχουν εξαχθεί από το προηγούμενο επίπεδο με μία σταθμισμένη άθροιση, η οποία «εκπαιδεύεται» κατά την εκπαίδευση του μοντέλου. Οι MRI επεξεργάστηκαν με μια διαδικασία διαίρεσης της τρισδιάστατης εικόνας σε patch. Η προσαρμογή έγινε σε δεδομένα από 968 υποκείμενα, εκ των οποίων 280 με NA, 162 με HND που εξελέγηκε στη NA, 251 με σταθερή HND και 275 υγιή. Τα δεδομένα διαχωρίστηκαν σε 70% σύνολο εκπαίδευσης, 15% σύνολο επαλήθευσης και 15% σύνολο ελέγχου. Η μέθοδος διέκρινε την NA από την υγιή νοητική κατάσταση με ακρίβεια και AUC περίπου 97% και 100% αντίστοιχα. Η κατηγοριοποίηση των ατόμων με HND που εκδήλωσαν τη NA εντός 18 μηνών και των υγιών εμφάνισε ακρίβεια και AUC περίπου 88% και 93% αντίστοιχα. Τέλος, η πρόβλεψη της εξέλιξης της HND σε NA εντός 18 μηνών είχε ακρίβεια και AUC περίπου 79% και 87% αντίστοιχα.

Οι Sun et al. (2021) πραγματοποιώντας αλλαγές στο δίκτυο ResNet, ώστε να βελτιωθεί η ακρίβειά του, ανέπτυξαν ένα νέο μοντέλο επεξεργασίας εικόνων από MRI, ώστε να επιτευχθεί η διάκριση μεταξύ υγιών ατόμων, ατόμων με HND και ατόμων με NA. Συγκριμένα, η συνάρτηση ενεργοποίησης ReLU αντικαταστάθηκε με την Mish, διότι σε αντίθεση με την πρώτη δεν απενεργοποιεί νευρώνες και επιτρέπει την εισροή καλύτερης πληροφορίας στο δίκτυο. Επειδή, οι MRI εμφανίζουν μεγάλη διαφοροποίηση ως προς τις βλάβες της NA που απεικονίζονται, δηλαδή παρουσιάζουν μεγάλες χωρικές αλλαγές, προστέθηκε ένας μηχανισμός χωρικού μετασχηματισμού (spatial transformation) μεταξύ του επιπέδου εισόδου και του συνελκτικού επιπέδου, ο οποίος μετασχηματίζει τα δεδομένα, διατηρώντας τις σημαντικότερες πληροφορίες τους και περιορίζει την χωρική μεταβλητότητα. Επιπλέον, προστέθηκε ένας μη τοπικός μηχανισμός προσοχής. Το μοντέλο εφαρμόστηκε σε MRI του συνόλου ADNI, ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία, και για την επαλήθευσή του χρησιμοποιήθηκε η τεχνική 5-fold cross validation. Τελικά, επετεύχθη ακρίβεια 97,1% ( $\pm 1,6$ ), μέση αξιοπιστία (macro precision) 95,5% και μέσο F-score 95,4%.

Οι Zhu et al. (2021) χρησιμοποίησαν χρονικά εξαρτώμενες SVM, για την πρόβλεψη της ανάπτυξης της NA σε άτομα με HND από διαχρονικές απεικονίσεις MRI. Καταρχάς, θεωρώντας ότι σε κάθε άτομο αντιστοιχεί μία ακολουθία από MRI (μία επανεξέταση ανά εξάμηνο), σε κάθε εικόνα αντιστοίχησαν ένα πρότυπο 90 περιοχών ενδιαφέροντος, για καθεμία από τις οποίες υπολόγισαν 7 μορφολογικά χαρακτηριστικά. Δηλαδή, για κάθε εικόνα της ακολουθίας εξήχθησαν 630 μεταβλητές. Στην συνέχεια, διαίρεσαν κάθε ακολουθία σε υποακολουθίες με αρχή την MRI της πρώτης εξέτασης και υπολόγισαν την μέση τιμή των μορφολογικών χαρακτηριστικών από την αρχική μέχρι την τελική απεικόνιση και την διαφορά των μορφολογικών χαρακτηριστικών μεταξύ της πρώτης και τελευταίας απεικόνισης. Έτσι, προέκυψε μία αναπαράσταση των χρονικών και χωρικών μοτίβων. Κάθε υποακολουθία εντάχθηκε σε μία από τις δύο κλάσεις της HND (επιδεινούμενη ή σταθερή). Οι ερευνητές προσάρμοσαν κατάλληλο μοντέλο SVM για την κατηγοριοποίηση κάθε υποακολουθίας. Εντούτοις, αυτό δεν λάμβανε υπόψη τη χρονική συσχέτιση των ακολουθιών που αντιστοιχούσαν σε ένα υποκείμενο. Αυτό επιχειρήθηκε να αντιμετωπιστεί αναγνωρίζοντας το

στάδιο, δηλαδή τη χρονική στιγμή της κλινικής διάγνωσης της ΝΑ, και κατασκευάζοντας ένα άλλο μοντέλο SVM, στο οποίο αξιοποιείται αυτή η πληροφορία, με τρόπο που η βαθμολογία κατηγοριοποίησης να αυξάνεται μονότονα με την αύξηση του σταδίου ανίχνευσης. Η εκπαίδευση και η μείωση της διάστασης πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονα εφαρμόζοντας την μετρική L2,1. Σύμφωνα με τα πειραματικά αποτελέσματα, το μοντέλο που χρησιμοποιεί MRI από δύο επανεξετάσεις αποδείχθηκε ικανό να προβλέψει την ανάπτυξη της ΝΑ 12 μήνες πριν την κλινική διάγνωση με ακρίβεια 81,75%.

Οι Wang et al. (2022) πρότειναν ένα υβριδικό μοντέλο, για την πρόβλεψη της εξέλιξης της ΗΝΔ σε ΝΑ. Πολλαπλά CNN με την ίδια δομή, καθένα από τα οποία προσαρμόστηκε σε διαφορετικό τμήμα του εγκεφάλου, σχετιζόμενο με την νοητική εξασθένηση, δηλαδή είτε στον ιππόκαμπο είτε στον εμπρόσθιο κροταφικό λοβό, εξήγαγαν μεταβλητές. Σημειώνεται ότι, κάθε επιμέρους δίκτυο ήταν παραλλαγή του DenseNet, στο οποίο προστέθηκαν ένας μηχανισμός αυτοπροσοχής και ένας autoencoder. Σε αυτές τις μεταβλητές εφαρμόστηκε η μέθοδος μείωσης της διάστασης PCA. Ακολούθως, προσαρμόστηκε μοντέλο γραμμικού SVM με μεταβλητές εισόδου αυτές που προέκυψαν από την προηγούμενη διαδικασία και άλλες πληροφορίες, όπως η βαθμολογία σε γνωστικούς ελέγχους, η ηλικία και ο γενότυπος της ApoE. Τα πειραματικά αποτελέσματα, για το σύνολο δεδομένων NA-ADNI, με την μέθοδο 10-fold stratified cross validation, έδειξαν ότι το μοντέλο μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη της ΗΝΔ σε ΝΑ εντός 2 ετών με ακρίβεια 88% και AUC 0,95. Το ίδιο μοντέλο στο σύνολο δεδομένων J-ADNI, στο οποίο δεν είχε εκπαιδευτεί, έδωσε ακρίβεια 84% και AUC 0,91. Επομένως, η προτεινομένη μέθοδος μπορεί να γενικευθεί.

Οι Nguyen et al. (2022) με σκοπό την διάγνωση της ΝΑ, κατασκεύασαν ένα μοντέλο ensemble σε δεδομένα από MRI, μαζί με δημογραφικά ή γνωστικά δεδομένα. Οι 924 MRI προήλθαν από την βάση ADNI και αφορούν σε 231 ασθενείς και 231 υγιείς. Οι εικόνες υπεβλήθησαν σε κατάλληλη επεξεργασία και τεχνικές αύξησης των δεδομένων προς αποφυγή της υπερπροσαρμογής. Τρεις κατηγοριοποιητές XBoost κατασκευάστηκαν σε επιπεδοποιημένες εικόνες μίας τρισδιάστατης περιοχής του ιππόκαμπου. Αυτοί διέφεραν μεταξύ τους ως προς το μέγεθος της περιοχής του ιππόκαμπου που χρησιμοποιήθηκε ή ως προς την τεχνική επιπεδοποίησης. Επίσης, στις τρισδιάστατες προεπεξεργασμένες εικόνες των MRI προσαρμόστηκε ένα 3D-ResNet 18 επιπέδων. Συνδυάζοντας τις προβλέψεις των προηγούμενων μοντέλων με δημογραφικά στοιχεία και βαθμολογίες γνωστικών αξιολογήσεων σε ένα XGBoost και εφαρμόζοντας 5-fold cross validation προέκυψε ότι η μέση AUC ισούταν με 96,2%. Ύστερα από οπτικοποίηση heatmap των περιοχών των MRI του εγκεφάλου που ήταν πιο σημαντικές στο μοντέλο 3D-ResNet, διαπιστώθηκε ότι για τους ασθενείς εξετάστηκε κυρίως η περιοχή του ιππόκαμπου, ενώ στους υγιείς εξετάστηκαν περισσότερες και πιο εκτενείς περιοχές.

## **2.4. Δεδομένα από τομογραφίες εκπομπής ποζιτρονίων**

Οι Choi et al. (2018) διέκριναν τη ΝΑ από την υγιή νοητική κατάσταση και προέβλεψαν την εξέλιξη της ΗΝΔ μέσω ενός CNN επεξεργασίας δύο ειδών PET. Τα δεδομένα αντλήθηκαν

από το σύνολο ADNI-2 και περιλαμβάνουν FDG-PET και florbetapir PET από 182 υγιή υποκείμενα, 139 υποκείμενα με NA και 182 υποκείμενα με HND, τα οποία παρακολουθήθηκαν σε βάθος χρόνος ως προς το εάν ανέπτυξαν ή όχι NA. Το CNN εκπαιδεύτηκε από τα δύο είδη εικόνων που προέρχονται μόνο από τους υγιείς ή τους ασθενείς με NA. Τα αποτελέσματα της 10-fold cross validation έδειξαν ότι, η AUC, η ακρίβεια, η ευαισθησία και η ειδικότητα του μοντέλου ανήλθαν στο 98%, 96%, 93,5% και 97,8% αντίστοιχα. Το ίδιο μοντέλο ελέγχθηκε στο σύνολο των εικόνων από τα άτομα με HND, με τη διαφορά ότι οι κλάσεις ήταν πλέον η ανάπτυξη ή όχι της NA. Η κατηγοριοποίηση σημείωσε AUC, ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα ίσες με 89%, 84,2%, 81% και 87% αντίστοιχα. Επιπλέον, το δίκτυο πρόβλεψης της εξέλιξης της HND παράγει ένα σκορ πριν το στρώμα ενεργοποίησης, το οποίο υποδηλώνει κατά πόσο μία εικόνα ομοιάζει με αυτές των ασθενών και ύστερα από στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι, συσχετίζεται ισχυρά με την βαθμολογία σε γνωστικούς ελέγχους.

Οι Pan et al. (2019) πρότειναν μία πολυεπίπεδη μέθοδο κατηγοριοποίησης της NA, της HND και της υγιούς νοητικής κατάστασης με την χρήση FDG-PET. Πολυεπίπεδο διότι, αφού πρώτα έγινε διαχωρισμός των FDG-PET σε 116 περιοχές ενδιαφέροντος, βάσει της μεθόδου AAL atlas, κατασκευάστηκαν τρία επίπεδα μεταβλητών: το πρώτο περιελάμβανε την μέση ένταση και την τυπική απόκλιση κάθε περιοχής, το δεύτερο τις μεταβλητές ομοιότητας μεταξύ των περιοχών ενδιαφέροντος που επηρεάζονται περισσότερο, λιγότερο και ελάχιστα από τη NA και το τρίτο αποτελούσαν από δύο μεταβλητές που εξήχθησαν από το διάγραμμα συνδεσιμότητας όλων των περιοχών. Η μείωση της διάστασης στο δεύτερο επίπεδο επετεύχθη με την τεχνική Lasso. Σε κάθε τύπο μεταβλητής προσαρμόστηκε μοντέλο SVM. Τα 7 μοντέλα σχημάτισαν ένα μοντέλο ensemble με κριτήριο απόφασης max voting μεταξύ τριών κατηγοριοποιητών, των δύο που παρουσιάζουν το μέγιστο μέσο τετραγωνικό σφάλμα και του ενός με την μεγαλύτερη ακρίβεια, όπως προκύπτει με την μέθοδο nested cross validation. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν 272 FDG-PET από 94 ασθενείς, 90 υγιείς και 88 άτομα είτε με σταθερή HND είτε με HND που εξελίχθηκε σε NA εντός 24 μηνών. Έτσι, κατασκευάστηκαν τρία μοντέλα, ένα για κάθε κατηγοριοποίηση από τις NA/κανονική κατάσταση, HND/κανονική κατάσταση και για την πρόβλεψη της εξέλιξης της HND. Τα αποτελέσματα της μεθόδου 10-fold cross validation έδειξαν ότι, η ακρίβεια και η AUC του πρώτου μοντέλου ήταν περίπου 92% και 96% αντίστοιχα, του δεύτερου μοντέλου περίπου 83% και 89% αντίστοιχα και του τρίτου μοντέλου 72% και οι δύο.

Οι Jo et al. (2020) κατασκεύασαν ένα μοντέλο deep learning για την ανίχνευση της NA και την ταυτοποίηση σημαντικών, για την διάγνωση, χαρακτηριστικών των tau-PET. Πρόκειται για ένα 3D CNN με 3 κρυφά επίπεδα, που παράγουν τα χαρακτηριστικά, και καθένα από τα οποία ακολουθείται από ένα επίπεδο Maxpool 3D και ένα επίπεδο BatchNorm. Επιπλέον, εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος layer-wise relevance propagation (LRP), ο οποίος παράγει heatmaps, όπου ταυτοποιήθηκαν τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά για την κατηγοριοποίηση. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στο πείραμα προέρχονταν από 300 υποκείμενα, 66 υγιή, 66 με NA, 97 με πρόωμη εμφάνιση της HND και 71 με όψιμη εμφάνιση της HND. Το μοντέλο που προσαρμόστηκε στις δύο κλάσεις, των ασθενών με NA και των υγιών ατόμων, με την μέθοδο 5-fold cross validation σημείωσε ακρίβεια 90,8%. Επιπλέον, ο αλγόριθμος ταυτοποίησε

ως πιο σημαντικές περιοχές του εγκεφάλου για την ανίχνευση της ΝΑ στις tau-PET τον ιππόκαμπο, τον παραιππόκαμπο, τον θάλαμο και την ατρακτοειδή έλικα.

Οι Yee et al. (2020) χρησιμοποίησαν ένα τρισδιάστατο υπολειπόμενο CNN σε δεδομένα FDG-PET, για την κατηγοριοποίηση σε στάδια εντός του συνεχούς της ΝΑ με βάση μία πιθανότητα. Το CNN που κατασκευάστηκε, εκτός των άλλων περιλάμβανε δύο υπολειπόμενα μπλοκ, καθένα από τα οποία αποτελούταν από δύο συνελκτικά επίπεδα και μία συντόμευση τους, ακολουθούμενα από ένα Max pooling. Σημειώνεται ότι, τα υπολειπόμενα μπλοκ, συμβάλουν στην πιο εύκολη διάδοση της πληροφορίας εντός του δικτύου, παραλείποντας κάποια συνελκτικά επίπεδα. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν αντλήθηκαν από την βάση ADNI και περιλάμβαναν FDG-PET ατόμων σε όλο το φάσμα της ΝΑ. Το μοντέλο προσαρμόστηκε στις απεικονίσεις των ατόμων που ήταν σταθερά υγιείς ή έπασχαν από ΝΑ στην αρχή της συλλογής δεδομένων και εφαρμόστηκε η τεχνική stratified 5-fold cross validation. Η AUC ανήλθε σε 97.6%. Έπειτα, στο ήδη εκπαιδευμένο μοντέλο, εισήχθησαν τα δεδομένα από τους υπόλοιπους συμμετέχοντες. Η AUC της διάκρισης μεταξύ της σταθερής και επιδεινούμενης ΗΝΔ ανήλθε σε 81,1%. Τέλος, εξήχθησαν συμπεράσματα για τις κατανομές των βαθμολογιών κάθε κλάσης, και ταυτοποιήθηκαν περιοχές του εγκεφάλου που είναι σημαντικές για την κατηγοριοποίηση, όπως ο ιππόκαμπος και ο οπίσθιος φλοιός.

Οι Pan et al. (2021) πρότειναν ένα μοντέλο πρόβλεψης της εξέλιξης της ΗΝΔ σε ΝΑ, που βασίζεται σε ένα δίκτυο πυραμίδα, με δεδομένα από 18F-FDG PET. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μία δομή που επεξεργάζεται τις τρισδιάστατες εικόνες από κάθε οπτική (αξονική, οβελιαία, εγκάρσια) σε στάδια. Στο πρώτο στάδιο, εφαρμόστηκαν τρία διαφορετικά μοντέλα CNN σε κάθε οπτική τα οποία, χρησιμοποιώντας πολλαπλής διάστασης κυβοειδείς πυρήνες, επεξεργάστηκαν διαφορετικής διάστασης «φέτες» της εικόνας, με σκοπό την συμπίεση της τρισδιάστατης απεικόνισης στις δύο διαστάσεις. Στο δεύτερο στάδιο, εφαρμόστηκαν μοντέλα CNN με πυρήνες διαφορετικής διάστασης, για την αναγνώριση χωροταξικών πληροφοριών και μοτίβων στις δισδιάστατες εικόνες που σχηματίστηκαν προηγουμένως. Έτσι, κατασκευάστηκαν χάρτες χαρακτηριστικών διαφορετικής κλίμακας από κάθε οπτική, οι οποίοι εισήχθησαν σε πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα. Η πρόβλεψη πραγματοποιήθηκε με την συνάρτηση softmax. Η πειραματική δοκιμή πραγματοποιήθηκε σε 1005 18F-FDG PET, από υγιή άτομα, άτομα με σταθερή ΗΝΔ, με ΗΝΔ που ανέπτυξαν ΝΑ εντός 36 μηνών ή ασθενείς με ΝΑ. Το προτεινόμενο μοντέλο διέκρινε τους ασθενείς με ΝΑ από τους υγιείς με ακρίβεια και AUC περίπου 93% και 97% αντίστοιχα. Επιπλέον, πρόέβλεψε την εξέλιξη της ΗΝΔ στη ΝΑ εντός 36 μηνών με ακρίβεια και AUC περίπου 83% και 87% αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι, από τα επιμέρους δίκτυα, εκείνο της αξονικής οπτικής πέτυχε την καλύτερη επίδοση.

## 2.5. Δεδομένα από βιολογικούς βιοδείκτες

Οι Stamate et al. (2019) εξέτασαν εάν οι μεταβολίτες στο αίμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση της ΝΑ. Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν από 242 υγιή άτομα και 115 άτομα με άνοια τύπου Alzheimer. Επιπλέον, οι μεταβολίτες που επιλέχθηκε να

μετρηθούν αναφέρονται στην μελέτη κοορτής EMIF-AD ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες. Οι αλγόριθμοι που μελετήθηκαν ήταν βαθιάς μάθησης, XGBoost και RF, ενώ αξιολογήθηκαν με την τεχνική 10-fold nested cross validation. Το μοντέλο XGBoost υπερτερούσε των άλλων με AUC 0,88. Η AUC του μοντέλου βαθιάς μάθησης ήταν 0,85 και του RF ήταν 0,85. Για λόγους σύγκρισης, προσαρμόστηκαν εκ νέου XGBoost με μεταβλητές το αμυλοειδές ή το p-tau ή το t-tau από το ENY, μαζί με την ηλικία και το φύλο, τα οποία σημείωσαν AUC 78%, 83% και 87% αντίστοιχα.

Οι Lin et al. (2020) ανέπτυξαν μία μέθοδο διαχωρισμού νευροεκφυλιστικών νόσων μέσω μεθόδων μηχανικής μάθησης που βασίζονται σε βιοδείκτες αίματος. Τα δείγματα αίματος προέρχονταν από 377 άτομα εκ των οποίων 97 ήταν υγιή, 41 με HND, 35 με NA, 57 με νόσο Πάρκινσον χωρίς άνοια, 29 με νόσο Πάρκινσον και HND, 87 με άνοια από το Πάρκινσον και 31 με μετωποκροταφική άνοια. Οι ερευνητές μέτρησαν τις τιμές των πρωτεϊνών Αβ42, Αβ40, t-tau, p-tau181 και α-συνουκλεΐνης, οι οποίες σχετίζονται με την παθολογία των νόσων που μελετώνται. Εφαρμόστηκε η μέθοδος LDA για την μείωση της διάστασης του προβλήματος και προσαρμόστηκε πλήθος κατηγοριοποιητών μηχανικής μάθησης ώστε να γίνουν οι διάφορες κατηγοριοποιήσεις. Διαπιστώθηκε ότι, το RF με τρεις μετασχηματισμένες μεταβλητές διαχώρισε καλύτερα την υγιή νοητική κατάσταση, το φάσμα της NA, το φάσμα νόσου Parkinson και την μετωποκροταφική άνοια με ακρίβεια 76%, ενώ το RF με δύο μετασχηματισμένες μεταβλητές διαχωρίζει καλύτερα την υγιή κατάσταση, την HND και την NA με ακρίβεια 83%.

Οι Kononikhin et al. (2020) χρησιμοποίησαν μία μέθοδο φασματομετρίας μάζας για τον προσδιορισμό της ποσότητας πρωτεϊνών σε δείγματα αίματος και μέσω μεθόδων μηχανικής μάθησης ανίχνευσαν και πρόβλεψαν την NA. Τα δείγματα αίματος προήλθα από 47 άτομα με NA, 36 με HND, για τα οποία καταγράφηκε εάν ανέπτυξαν την NA εντός τριών ετών, 8 με αγγειακή άνοια, 15 με μετωποκροταφική άνοια και 43 υγιή ηλικιωμένα άτομα. Βάσει του ελέγχου U των Mann-Whitney και της διόρθωσης του ποσοστού ψευδούς ανακάλυψης των Benjamini-Hochberg, οι πρωτεΐνες αφαμίνη, APOE, βιοτινιδάση και παραοξονάση-1 παρουσιάζουν σημαντική μείωση κατά την NA. Επιπλέον, ύστερα από προσαρμογή διαγνωστικών μοντέλων μηχανικής μάθησης για την διάκριση των ασθενών με NA από τους υγιείς και πειράματα, ώστε να προσδιοριστεί το βέλτιστο σύνολο μεταβλητών εισόδου, διαπιστώθηκε ότι 31 πρωτεΐνες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι προαναφερθείσες, είναι σημαντικές για την κατηγοριοποίηση. Ο πιο αποδοτικός κατηγοριοποιητής ήταν το RF με τις 31 μεταβλητές με ακρίβεια 80%, ευαισθησία 79,4%, ειδικότητα 83,6% και AUC 0.926. Το συγκεκριμένο μοντέλο ελέγχθηκε στο σύνολο των ατόμων με HND και φάνηκε να μπορεί να προβλέψει εάν θα αναπτύξουν NA.

Οι Abate et al. (2020) μέτρησαν τα επίπεδα μορφών της πρωτεΐνης p-53, που συνδέεται με την NA, σε 375 δείγματα αίματος και σε συνδυασμό με την επίδοση στον γνωστικό έλεγχο MMSE και την ύπαρξη του αλληλόμορφου ApoE E4, κατασκεύασαν ένα μοντέλο RF που προβλέπει τον κίνδυνο εκδήλωσης της NA. Τα δείγματα αίματος είχαν ληφθεί από ασθενείς με NA, υγιείς και άτομα με HND για τα οποία σημειώθηκε εάν εξελίχθηκαν σε ασθενείς σε διάστημα 4 ετών. Το μοντέλο RF προσαρμόστηκε στις μεταβλητές φύλο, μορφωτικό επίπεδο, βαθμολογία στο MMSE, ύπαρξη αλληλόμορφου ApoE E4 και επίπεδα της p-53. Ο αλγόριθμός

χρησιμοποίησε μόνο τις τρεις τελευταίες με πιο σημαντική για τον διαχωρισμό την p-53 και κατέληξε σε 6 βρόγχους, οι οποίοι ανά δύο ταυτοποιήθηκαν ως κατηγορίες χαμηλού κινδύνου, μεσαίου κινδύνου και υψηλού κινδύνου συμφωνώντας με την κλινική διάγνωση κατά 86,67%. Επιπλέον, κατασκευάστηκε μοντέλο RF για την πρόβλεψη της εξέλιξης της αμνησιακής μορφής της ΗΝΔ με θετικότητα στο αμυλοειδές, όπως διαπιστώθηκε από εξετάσεις του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, σε ΝΑ με AUC 0,92 και πιο σημαντική διαχωριστική μεταβλητή την p-53.

Οι Gaetani et al. (2021) μελέτησαν την ικανότητα πρωτεϊνών, ενδεικτικών της φλεγμονής των νευρώνων, από το ENY να διακρίνουν την ΗΝΔ που οφείλεται στην ΝΑ από άλλες νευρολογικές νόσους και κατασκεύασαν λογιστικό μοντέλο LASSO με τον ίδιο σκοπό. Το δείγμα αποτελούνταν από 34 υποκείμενα με ΗΝΔ εξαιτίας της ΝΑ και 25 υποκείμενα με άλλες νευρολογικές διαγνώσεις. Σύμφωνα με τον έλεγχο του Fisher οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς το φύλο, αλλά βάσει του ελέγχου U των Mann-Whitney η ομάδα των ασθενών είχε σημαντικά υψηλότερη ηλικία από την ομάδα ελέγχου. Η μέτρηση των πρωτεϊνών στα δείγματα του ENY πραγματοποιήθηκε με μία μέθοδο ανοσοδοκιμασίας που περιλαμβάνει ένα πάνελ 92 πρωτεϊνών, εκ των οποίων για την ανάλυση επιλέχθηκαν οι 46 με τις πιο σημαντικές μετρήσεις. Η μέθοδος ανάλυσης συνδιακυμάνσεων (ANCOVA) για κάθε πρωτεΐνη, ταυτοποίησε τις 11, που διαχωρίζουν καλύτερα τις δύο κατηγορίες. Επιπλέον, υπολογίστηκαν οι συσχετίσεις Spearman μεταξύ των πρωτεϊνών οπότε διαπιστώθηκε ότι, πολλές πρωτεΐνες είναι υψηλά συσχετισμένες. Έτσι, κατασκευάστηκε ένα λογιστικό μοντέλο LASSO, ώστε να μειωθεί η διάσταση του προβλήματος. Το μοντέλο διέκρινε την φλεγμονή εξαιτίας της ΝΑ από τις άλλες νευρολογικές αιτίες με AUC 0,906, ευαισθησία 91,2% και ειδικότητα 84%. Σε ένα ηλικιακά πιο ισορροπημένο υποσύνολο του δείγματος το μοντέλο είχε AUC 0,876. Σημειώνεται ότι, σύμφωνα με τα μοντέλα, οι πιο σημαντικές πρωτεΐνες για την κατηγοριοποίηση ήταν οι SIRT2, HGF, MMP-2 και CXCL5, οι οποίες ρυθμίζουν διεργασίες που σχετίζονται με την παθολογία της ΝΑ.

Οι Eke et al. (2021) στηριζόμενοι σε μεθόδους μηχανικής μάθησης, προσπάθησαν να ταυτοποιήσουν μη αμυλοειδείς βιοδείκτες αίματος για την καλύτερη διάγνωση της ΝΑ σε πρώιμο στάδιο. Τα δεδομένα αντλήθηκαν από την βάση ADNI και αφορούσαν σε μετρήσεις 146 πρωτεϊνών πλάσματος από 58 υγιή άτομα, εκ των οποίων 54 επανεξετάστηκαν σε 12 μήνες, 136 άτομα με ΗΝΔ λόγω ΝΑ που εκδηλώθηκε σε διάστημα 12 μηνών από την αρχική εξέταση και 108 άτομα με ΝΑ. Αφού οι τιμές κανονικοποιήθηκαν, σχηματίστηκαν δύο υποσύνολα δεδομένων. Ένα που περιλάμβανε μόνο τις αρχικές μετρήσεις των υγιών ατόμων και των ατόμων με ΝΑ και ένα που αποτελούνταν από τις 12 μηνιαίες μετρήσεις των υγιών ατόμων και των ατόμων με ΗΝΔ. Το πρώτο χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη των μοντέλων, η αξιολόγησή των οποίων έγινε με την τεχνική 10-fold cross validation, και το δεύτερο για τον έλεγχό τους. Προκειμένου να μην εξεταστούν όλες οι πρωτεΐνες, χρησιμοποιήθηκε μία τεχνική επιλογής ενός υποσυνόλου μεταβλητών, βάσει των συσχετίσεών τους με τις κλάσεις της κατηγοριοποίησης της ΝΑ και της υγιούς κατάστασης. Ύστερα από στατιστικούς ελέγχους παρατηρήθηκε ότι, οι 16 επιλεγμένες πρωτεΐνες διέφεραν σημαντικά μεταξύ υγιών και ατόμων με ΝΑ, αλλά δεν ήταν όλες οι διαφορές στατιστικά σημαντικές μεταξύ των υγιών ατόμων και των ατόμων με ΗΝΔ. Στην συνέχεια, εφαρμόστηκε μία εξαντλητική αναζήτηση του

επιθυμητού πάνελ πρωτεϊνών. Σε κάθε πάνελ, κατασκευάστηκαν μοντέλα SVM με γραμμικό, 2ου βαθμού και 3ου βαθμού πολυωνυμικό και ακτινικής βάσης πυρήνα. Σημειώνεται ότι, μόνο αυτά με ειδικότητα και ευαισθησία υψηλότερες από 70% ελέγχθηκαν ως προς των διαχωρισμό της ΗΝΔ από την υγιά κατάσταση, κριτήριο που ικανοποιήθηκε από το SVM με πολυωνυμικό πυρήνα 2ου βαθμού. Η AUC των πέντε βέλτιστων μοντέλων κυμάνθηκε μεταξύ 86%-89% και 80%-83% για την ανίχνευση της ΝΑ και της ΗΝΔ έναντι της υγιούς κατάστασης αντίστοιχα. Τέλος, ο συνδυασμός πέντε πρωτεϊνών, των A2M, ApoE, BNP, Eot3, RAGE και SGOT, τακτοποιήθηκε ως πιθανός βιοδείκτης της ΝΑ σε πρόδρομο στάδιο.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί η μελέτη των Καραγλάνη et al. (2020), οι οποίοι χρησιμοποίησαν την πλατφόρμα αυτοματοποιημένης μηχανικής μάθησης JADBio, ώστε να ταυτοποιήσουν ακριβή διαγνωστικά μοντέλα από δεδομένα «omics». Η αναζήτηση του βέλτιστου μοντέλου έγινε σε ισορροπημένα ως προς την ηλικία και το φύλο υποσύνολα, καθένα από τα οποία αντλήθηκε αντίστοιχα από δύο σύνολα μεταβολομικών δεδομένων, ένα σύνολο πρωτεομικών δεδομένων και τέσσερα σύνολα μεταγραφομικών δεδομένων. Τα τρία βέλτιστα μοντέλα ανίχνευσης της ΝΑ έναντι της υγιούς κατάστασης ήταν τα εξής: ένα μοντέλο SVM με τρία miRNA-μεταβλητές (AUC=0,975), που προέκυψε από την ανάλυση 506 χαρακτηριστικών miRNA από 48 ασθενή και 22 υγιά άτομα, μία λογιστική παλινδρόμηση Ridge με 7 πρωτείνες-μεταβλητές (AUC=0,921), η οποία προέκυψε από την ανάλυση 9.483 πρωτεομικών χαρακτηριστικών από 25 ασθενή και 37 υγιά άτομα και ένα τυχαίο δάσος με 25 mRNA-μεταβλητές (AUC=0.846), το οποίο προέκυψε από ανάλυση 38.327 μεταβολομικών χαρακτηριστικών από 1.365 ασθενή και 100 υγιά άτομα.

## 2.6. Άλλου τύπου δεδομένα

Η Shahbaz et al. (2019) σύγκριναν μεθόδους μηχανικής μάθησης με σκοπό την καλύτερη διάκριση των πέντε σταδίων της ΝΑ. Συγκεκριμένα, από το σύνολο δεδομένων TADPOLE του ADNI επιλέχθηκαν 530 συμμετέχοντες, 106 από κάθε κατηγορία (κανονική νοητική κατάσταση, ΗΝΔ σε αρχικό στάδιο, προχωρημένη ΗΝΔ, αντικειμενική απώλεια μνήμης, ΝΑ). Οι 28 μεταβλητές που επιλέχθηκαν αφορούν σε δημογραφικά χαρακτηριστικά, γνωστικούς και κλινικούς ελέγχους. Τα δεδομένα διαιρέθηκαν σε 70% σύνολο εκπαίδευσης και 30% σύνολο ελέγχου. Τα μοντέλα KNN, DT, επαγωγή κανόνων (*rule induction*), Naïve Bayes, γενικευμένο γραμμικό και deep learning εκπαιδεύτηκαν και αξιολογήθηκαν με την μέθοδο 10-fold cross validation. Το γενικευμένο γραμμικό μοντέλο πέτυχε την μεγαλύτερη ακρίβεια επικύρωσης ίση με 92,75% και την μεγαλύτερη ακρίβεια ελέγχου 88,24%. Διαπιστώθηκε ότι, οι περισσότερες λανθασμένες ταξινομήσεις συμβαίνουν στην κλάση της απώλειας μνήμης, η οποία παρουσιάζει όμοιες τιμές στους κλινικούς ελέγχους με την ΝΑ, καθώς και στην πρώιμη ΗΝΔ με την προχωρημένη ΗΝΔ, εξαιτίας της επικάλυψης των δύο. Τέλος, βάσει του DT φαίνεται ότι, ο γνωστικός έλεγχος CDRSB, ο όγκος του εγκεφάλου και η ηλικία αποτελούν τις πιο σημαντικές μεταβλητές για την κατηγοριοποίηση.

Μεταβλητές που αφορούν σε βαθμολογία γνωστικών δοκιμασιών, σε κλινικές αξιολογήσεις, σε εργαστηριακά ευρήματα και δημογραφικά χαρακτηριστικά χρησιμοποίησαν και οι Fisher et



al. (2019) στην κατασκευή μοντέλου πρόβλεψης της προόδου της NA. Πρόκειται για μία υπό όρους περιορισμένη μηχανή Boltzmann, η οποία κατασκευάστηκε ώστε να προβλέπει την εξέλιξη 35 μεταβλητών εξαρτημένων από τον χρόνο (από τις συνολικά 44 μεταβλητές) σε άτομα με HND ή NA. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν αφορούν σε 1909 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν σε βάθος 18 μηνών, ανά 3 μήνες. Το εκπαιδευμένο μοντέλο εφαρμόστηκε σε δεδομένα από ασθενείς που δεν είχαν παρακολουθηθεί σε βάθος χρόνου, με μία μόνο διαθέσιμη μέτρηση των χαρακτηριστικών, και σε μη πραγματικούς ασθενείς, των οποίων η αρχική μέτρηση ήταν κατασκευασμένη, ώστε να προβλέψει την πρόοδό τους. Ύστερα, από κατάλληλους ελέγχους προσαρμογής διαπιστώθηκε ότι, στο βαθμό που μία λογιστική παλινδρόμηση δεν μπορεί να διαχωρίσει τα πραγματικά από τα συνθετικά δεδομένα, η κατανομή των προβλέψεων σε κάθε μεταβλητή δεν διαφέρει σημαντικά στα κατασκευασμένα δεδομένα από αυτή των παρατηρούμενων μεταβλητών, ενώ το μοντέλο λαμβάνει υπόψη τις συσχετίσεις των μεταβλητών σε βάθος χρόνου.

Οι Lee et al. (2019) προέβλεψαν την εξέλιξη της HND σε NA κατασκευάζοντας ένα δίκτυο GRU σε πολλών τύπων δεδομένα. Στην μελέτη επιλέχθηκαν 1.618 υποκείμενα από την βάση ADNI, εκ των οποίων 415 υγιή, 307 με HND που ανέπτυξαν NA, 558 με σταθερή HND και 338 με NA. Τα διαχρονικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο, εκπαίδευση, ApoE E4), μετρήσεις από MRI (όγκος ιππόκαμπου, πάχος ενδορινικού φλοιού), από το ENY (Aβ42, t-tau, p-tau) και βαθμολογίες νοητικής επίδοσης (εκτελεστική λειτουργικότητα, μνήμη). Αρχικά, το δίκτυο GRU εκπαιδεύτηκε στα δεδομένα της NA και της υγιούς κατάστασης. Έπειτα, το ήδη εκπαιδευμένο μοντέλο, εκπαιδεύτηκε πάλι για την διάκριση της σταθερής HND από την επιδεινούμενη. Επιπλέον, για λόγους σύγκρισης, κατασκευάστηκε μοντέλο μόνο με τις μετρήσεις των χαρακτηριστικών κατά την πρώτη επίσκεψη και μοντέλο μόνο με τις διαχρονικές γνωστικές μετρήσεις, το οποίο είχε την καλύτερη επίδοση σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τύπους διαχρονικών δεδομένων. Σύμφωνα με την τεχνική 5-fold cross validation, το προτεινόμενο μοντέλο εμφάνισε την υψηλότερη ακρίβεια πρόβλεψης της εξέλιξης της HND σε NA, περίπου ίση με 81%. Το αντίστοιχο μοντέλο μόνο με τις διαχρονικές γνωστικές μετρήσεις πέτυχε ακρίβεια περίπου ίση με 75%.

Οι Yamada et al. (2021) διερεύνησαν εάν ο συνδυασμός διαφορετικών χαρακτηριστικών συμπεριφοράς μπορεί να πετύχει καλύτερο διαχωρισμό μεταξύ της NA, της HND και της υγιούς κατάστασης. Για τις ανάγκες της μελέτης 118 υποκείμενα (47 υγιή, 45 με HND, 26 με NA) υπεβλήθησαν σε δοκιμασίες βαδίσματος, ομιλίας και ζωγραφικής. Οι μεταβλητές που υπολογίστηκαν αντλήθηκαν από την βιβλιογραφία και περιλάμβαναν: 35 μεταβλητές από την δοκιμασία βαδίσματος που σχετίζονται με το βήμα, τον ρυθμό, την μεταβλητότητα, την συμμετρία και την στάση, 84 μεταβλητές ομιλίας από τις ηχογραφήσεις, που αφορούν σε ακουστικά χαρακτηριστικά και την προσωδία, και από τις γραπτές μεταγραφές που αφορούν σε γλωσσικά χαρακτηριστικά, 60 μεταβλητές από την δοκιμασία ζωγραφικής σχετικά με την πίεση, την κινηματική και τον χρόνο. Επιπλέον, βάσει ενός ακολουθιακού αλγορίθμου επιλογής προς τα εμπρός, επιλέχθηκαν ως σημαντικότερες 13 μεταβλητές βαδίσματος, 17 ομιλίας και 15 ζωγραφικής. Αυτές χρησιμοποιήθηκαν σε μοντέλο SVM με πυρήνα radial basis. Σύμφωνα με την τεχνική 10-fold cross validation, το μοντέλο με όλες τις μεταβλητές πέτυχε ακρίβεια τριπλής κατηγοριοποίησης 93%. Όσον αφορά στις επιμέρους κατηγορίες

μεταβλητών, το μοντέλο με τις μεταβλητές ομιλίας εμφάνισε την υψηλότερη ακρίβεια, μόλις 81,9%. Άλλο σημαντικό εύρημα ήταν ότι, τα χαρακτηριστικά συμπεριφοράς σχετίζονται σημαντικά με γνωστικές και κλινικές αξιολογήσεις.

Η ΝΑ, ακόμη και στα αρχικά στάδιά της, μπορεί να επηρεάσει περίπλοκες δραστηριότητες, όπως η οδήγηση. Στηριζόμενοι σε αυτή την πληροφορία οι Bayat et al. (2021) ανέπτυξαν ένα νέο μοντέλο διάγνωσης της πρόδρομης ΝΑ. Στην έρευνα συμμετείχαν 64 υποκείμενα με και 75 υποκείμενα χωρίς την προκλινική ΝΑ. Η οδηγική συμπεριφορά τους παρακολούθηθηκε μέσω GPS αυτοκινήτου και υπολογίστηκαν χαρακτηριστικά-δείκτες του χρόνου, του χώρου και της επίδοσης της οδήγησης. Στα δεδομένα προσαρμόστηκαν μοντέλα RF. Σύμφωνα με το Gini Index, οι μεταβλητές: ύπαρξη αλληλόμορφων ApoE E4, ηλικία, μέσο ποσοστό αλλαγών στην ταχύτητα (π.χ. φρεναρίσματα), αριθμός νυχτερινών διαδρομών και ακτίνα περιστροφής ταυτοποιήθηκαν ως οι πιο σημαντικές. Η AUC του μοντέλου με την ηλικία και τον γενότυπο της ApoE ήταν 88%, με τα χαρακτηριστικά οδήγησης ήταν 82%, προσθέτοντας την ηλικία αυξήθηκε σε 94% και με όλα τα προηγούμενα συν τον γενότυπο της ApoE έφτασε το 96%.

Ένα ακόμη εργαλείο που έχει χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση της ασθένειας είναι η ψηφιακή αγγειογραφία εγκεφάλου (DSA), η οποία απεικονίζει τα αιμοφόρα αγγεία και παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την ανατομία τους και για την κυκλοφορία του αίματος, στοιχεία που σχετίζονται με τη ΝΑ. Στην έρευνα των Gharaibeh et al. (2021) τα δεδομένα που αντλήθηκαν περιλάμβαναν DSA από 26 ασθενείς και 27 υγιή άτομα. Για κάθε υποκείμενο υπήρχε ένα σύνολο δέκα απεικονίσεων της δεξιάς και αριστερής καρωτίδας, που μετασχηματίστηκαν σε μία εικόνα. Εντός κάθε συνόλου, οι απεικονίσεις μετασχηματίστηκαν μέσω του διακριτού συνημιτονοειδούς μετασχηματισμού και υπολογίστηκε η μέση τιμή τους, ώστε να μειωθεί ο θόρυβος. Στην συνέχεια, η εικόνα που προέκυψε από την μέση τιμή μετασχηματίστηκε εκ νέου στον πραγματικό χώρο και φιλτραρίστηκε μέσω του φίλτρου Meijering, που τονίζει τις κεντρικές γραμμές των αγγείων. Τελικά, η δεξιά και αριστερή απεικόνιση στοιχήθηκαν σε μία εικόνα. Στις εικόνες που προέκυψαν εφαρμόστηκαν μέθοδοι αύξησης των δεδομένων. Η εξαγωγή των μεταβλητών έγινε με τα προεκπαιδευμένα συνελκτικά δίκτυα Inception V3 και DenseNet201. Λόγω του μεγάλου αριθμού τους, για αποφυγή της υπερπροσαρμογής εφαρμόστηκε η μέθοδος μείωσης της διάστασης PCA, βάσει της οποίας επιλέχθηκαν οι συντελεστές που εξηγούν το 99% της μεταβλητότητας. Μοντέλα SVM, LR, LDA και SGD προσαρμόστηκαν και αξιολογήθηκαν με την μέθοδο 10-fold cross validation. Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με μεταβλητές από τα δύο προεκπαιδευμένα δίκτυα εμφάνισε την υψηλότερη επίδοση με ακρίβεια 99,14%. Όσον αφορά στις καλύτερες επιδόσεις για τα επιμέρους σύνολα μεταβλητών, η λογιστική παλινδρόμηση με τις μεταβλητές του DenseNet201 εμφάνισε ακρίβεια 99,14% και το SVM με τις μεταβλητές του InceptionV3 εμφάνισε ακρίβεια 98,29%.

Έρευνες έχουν διεξαχθεί και για την χρησιμότητα των αλλαγών του αμφιβληστροειδούς και του οπτικού νεύρου, ως προέκταση του ΚΝΣ, στην πρόβλεψη υψηλού κινδύνου εκδήλωσης την ΝΑ. Στην έρευνα των Lustig-Barzelay et al. (2022) εξετάστηκε το αντανακλαστικό της κόρης του οφθαλμού σε ερεθίσματα έγχρωμου φωτός, για την ανίχνευση υψηλού κινδύνου, σε συνδυασμό με την μέθοδο μηχανικής μάθησης AdaBoost. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προήλθαν από 125 υγιή άτομα, υψηλού κινδύνου, λόγω οικογενειακού ιστορικού της ΝΑ και

61 υγιή άτομα, χαμηλού κινδύνου, χωρίς οικογενειακό ιστορικό, τα οποία ύστερα από κατάλληλη οφθαλμολογική αξιολόγηση κρίθηκαν φυσιολογικά. Σε κάθε άτομο πραγματοποιήθηκε μέτρηση της απόκρισης κάθε κόρης του οφθαλμού σε ερεθίσματα μπλε, φωτεινού μπλε, κόκκινου ή φωτεινού κόκκινου φωτός και εξήχθησαν 17 παράμετροι για κάθε μία από αυτές τις περιπτώσεις. Μοντέλα AdaBoost προσαρμόστηκαν για κάθε παράμετρο και για κάθε οφθαλμό, δηλαδή συνολικά 136 μοντέλα. Οι παράμετροι για τις οποίες επετεύχθη καλύτερη διάκριση ήταν η καθυστέρηση της απόκρισης της κόρης στο μπλε φως με AUC 90% για τον αριστερό οφθαλμό και 87% για τον δεξί οφθαλμό, και στο κόκκινο φως με AUC 85% για τον αριστερό οφθαλμό και 81% για τον δεξί. Τα μοντέλα με παραμέτρους για τις αποκρίσεις στα ερεθίσματα φωτεινού κόκκινου και φωτεινού μπλε δεν έδωσαν καθόλου ικανοποιητικά αποτελέσματα με AUC μικρότερη του 50%.

## 2.7. Συνδυασμός διαφορετικών απεικονιστικών δεδομένων

Οι Lu et al. (2018) κατασκεύασαν ένα πολυτροπικό, πολλαπλών κλιμάκων βαθύ νευρωνικό δίκτυο σε δεδομένα από MRI και PET, με σκοπό την πρόβλεψη της εξέλιξης της ΗΝΔ σε ΝΑ εντός τριών ετών. Οι απεικονίσεις αντλήθηκαν από το σύνολο ADNI και αφορούν σε 1242 υποκείμενα, εκ των οποίων 360 υγιή, 409 με σταθερά ΗΝΔ, 18 με ΗΝΔ που εξελίχθηκε σε πιθανή ΝΑ, 217 με ΗΝΔ που εξελίχθηκε σε ΝΑ και 238 με ΝΑ. Οι συμμετέχοντες επανεξετάζονταν σε βάθος χρόνου. Η επεξεργασία έγινε με μία μέθοδο που είχε ως αποτέλεσμα 87 ανατομικές περιοχές ενδιαφέροντος να διαιρεθούν σε patches τριών διαφορετικών μεγεθών, 1488, 705 και 343 voxels. Για κάθε μέγεθος υπολογίστηκε ο όγκος και η ένταση κάθε patch. Το μοντέλο αποτελούταν από δύο τμήματα. Στο πρώτο τμήμα κατασκευάστηκαν έξι μοντέλα deep learning με ίδια δομή, καθένα για διαφορετικό τύπο απεικόνισης (MRI/FDG-PET) και τμήματα διαφορετικού μεγέθους (1488/705/343). Οι μεταβλητές που εξήχθησαν από αυτά συγχωνεύτηκαν σε ένα άλλο μοντέλο βαθιάς μάθησης, ίδιας δομής με τα προηγούμενα, το οποίο έκανε την τελική πρόβλεψη. Σύμφωνα με τα πειραματικά αποτελέσματα, η προτεινόμενη μέθοδος μπορεί να ταυτοποιήσει τα άτομα με ΗΝΔ που θα αναπτύξουν ΝΑ σε 3 έτη με ακρίβεια 82,4%, και σε ένα έως τρία έτη, με ακρίβεια 86,4%. Η ταυτοποίηση των ασθενών είχε ευαισθησία 94,23% και η ταυτοποίηση των ατόμων χωρίς άνοια είχε ειδικότητα 86,3%.

Οι Ortiz et al. (2018) κατασκεύασαν ένα κατηγοριοποιητή αραιής αναπαράστασης που επεξεργάζεται MRI και PET. Η μέθοδος που πρότειναν στηρίζεται στην θεωρία αραιής αναπαράστασης, σύμφωνα με την οποία κάθε εικόνα μπορεί να αναπαρασταθεί από ένα μικρό αριθμό γραμμικών μετασχηματισμών. Αυτοί χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές. Ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία των εικόνων, έγινε επιλογή των πιο σημαντικών voxels σε κάθε τύπο (PET/MRI), μέσω του ελέγχου t του Welch και για επίπεδο σημαντικότητας 5%. Το λεξικό (dictionary) που δημιουργήθηκε σε κάθε επιμέρους τύπο εικόνας, αποτελεί ένωση των λεξικών που προέκυψαν εφαρμόζοντας τον αλγόριθμο K-SVD σε κάθε επιμέρους κατηγορία. Στην συνέχεια προσαρμόστηκαν δύο μοντέλα SVC, ένα στο λεξικό κάθε τύπου εικόνας, τα οποία συνδυάστηκαν σε ένα μοντέλο σύνολο μέσω την μεθόδου μέγιστης απόστασης από το υπερεπίπεδο. Τα πειραματικά δεδομένα προήλθαν από το σύνολο ADNI και περιλάμβαναν 68

υγιείς, 70 άτομα με NA και 111 άτομα με HND. Τα αποτελέσματα της 10-fold cross validation έδειξαν ότι, το μοντέλο μπορεί να διακρίνει την NA από την HND με ακρίβεια 79% και AUC 0,82 και από την υγιή νοητική κατάσταση με ακρίβεια 92% και AUC 0,96. Οι δομικές αλλαγές που απεικονίζονται στις MRI φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με τα αρχικά στάδια της NA.

Οι Liu et al. (2018) πρότειναν ένα cascaded CNN για την διάγνωση της NA με δεδομένα από MRI και PET. Καταρχάς, οι τρισδιάστατες απεικονίσεις διαιρέθηκαν σε μερικώς επικαλυπτόμενα patches. Για κάθε patch, κατασκευάστηκε ένα 3D CNN, το οποίο εξήγαγε χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης περιοχής. Σημειώνεται ότι, μεταξύ των MRI και PET υπήρχε τοπική αντιστοιχία των τμημάτων. Στην συνέχεια, τα χαρακτηριστικά κάθε patch από τους δύο τύπους απεικόνισης συνδυάστηκαν σε ένα 2D CNN, ώστε να συσχετιστούν οι ιδιότητές τους. Ακολούθως, εφαρμόστηκε ένα πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο και η πρόβλεψη πραγματοποιήθηκε με την συνάρτηση softmax. Πρώτα, εκπαιδεύτηκαν τα δίκτυα 3D CNN και ύστερα έγινε ρύθμιση των παραμέτρων των δικτύων 2D CNN και των υπόλοιπων επιπέδων κατηγοριοποίησης. Το μοντέλο εφαρμόστηκε σε MRI και PET από 397 υποκείμενα, εκ των οποίων 93 με NA, 76 με HND που εξελίχθηκε σε NA, 128 με σταθερή HND και 100 υγιή, από το σύνολο δεδομένων ADNI. Η ακρίβεια διάκρισης μεταξύ των ασθενών με NA και των υγιών ατόμων ήταν 93,26%, μεταξύ των ατόμων με επιδεινούμενη HND και των υγιών ατόμων ήταν 82,95% και μεταξύ των ατόμων με σταθερή HND και των υγιών ήταν μόλις 64,04%.

Οι Zhou et al. (2020) πρότειναν μία διανοητική μέθοδος που στηρίζεται στην αναπαράσταση MRI και PET σε ένα κοινό λανθάνον χώρο (latent space) και στην κατασκευή μοντέλου συνόλου από επιμέρους SVM. Η λανθάνουσα αναπαράσταση των δύο τύπων εικόνας χρησιμοποιείται για την ανίχνευση συσχετίσεων μεταξύ τους. Οι ερευνητές πρότειναν δύο μεθόδους, το μοντέλο πλήρους λανθάνοντος χώρου (Complete multi-modality latent space – CMLS), το οποίο εφαρμόζεται με την υπόθεση ότι, το σύνολο των δεδομένων είναι πλήρες, δηλαδή δεν υπάρχουν ελλείπουσες τιμές, και το μοντέλο ελλιπούς λανθάνοντος χώρου (Incomplete multi-modality latent space – IMLS), το οποίο προφανώς δεν απαιτεί κάποια υπόθεση για τις ελλείπουσες τιμές. Στην συνέχεια, προσαρμόστηκαν κατηγοριοποιητές SVM, διαφορετικοί μεταξύ τους, οι οποίοι συνδυάστηκαν σε ένα μοντέλο σύνολο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της 5-fold cross validation, η ακρίβεια για τις κατηγοριοποιήσεις HND/NA, HND/κανονική κατάσταση και σταθερή/επιδεινούμενη HND με την αναπαράσταση CMLS κυμάνθηκε μεταξύ του 70-80% και ήταν υψηλότερη σε σχέση με την αναπαράσταση IMLS.

Οι Ferri et al. (2021) κατασκεύασαν δύο μοντέλα βαθιάς μάθησης σε δεδομένα από ΗΕΓ και MRI, για την διάγνωση της NA. Η μελέτη διεξήχθη σε δεδομένα που προέρχονταν από 89 ασθενείς και 45 υγιείς. Τα ΗΕΓ ελήφθησαν σε κατάσταση ηρεμίας από 19 ηλεκτρόδια τοποθετημένα στο κρανίο σύμφωνα με το σύστημα 10-20. Εφαρμόζοντας ανάλυση ΗΕΓ χαμηλής ανάλυσης (LORETA) εκτιμήθηκε η δραστηριότητα 42 πηγών του εγκεφαλικού φλοιού. Επίσης, από την ανάλυση των MRI προέκυψαν άλλες 16 μεταβλητές που σχετίζονται με την δομή του εγκεφάλου και ορισμένων περιοχών του, όπως ο ιππόκαμπος. Οι μεταβλητές αυτές χρησιμοποιήθηκαν στην κατασκευή διαγνωστικών μοντέλων. Κατά την πρώτη προσέγγιση, προσαρμόζεται μοντέλο stacked autoencoder. Οι πληροφορίες από το κρυφό επίπεδο του πρώτου εισέρχονται στον δεύτερο και ακολούθως στο επίπεδο κατηγοριοποίησης.

Τα πειραματικά αποτελέσματα έδειξαν ότι, τα μοντέλα με μεταβλητές από τα ΗΕΓ, τις MRI ή και τα δύο είχαν ακρίβεια 80%, 85% και 89% αντίστοιχα. Κατά την δεύτερη προσέγγιση, κατασκευάστηκε ένας autoencoder για κάθε κλάση και οι έξοδοί τους εισήχθησαν σε ένα επίπεδο σύγκρισης, στο οποίο γινόταν η τελική κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το μικρότερο σφάλμα ανακατασκευής. Το μοντέλο είχε ακρίβεια 77%, 82,4% και 86,3% για μεταβλητές από τα ΗΕΓ, τις MRI ή και τα δύο αντίστοιχα.

Οι Gaubert et al. (2021) ανέπτυξαν μία μέθοδο διάγνωσης της ΝΑ σε πρώιμο στάδιο με χρήση δεδομένων από μη επεμβατικές πηγές. Τα δεδομένα προήλθαν από την έρευνα INSIGHT-preAD, και αφορούν σε 304 υγιή άτομα με δυσκολίες στην μνήμη. Οι ερευνητές προσδιόρισαν 5 σύνολα αριθμητικών μεταβλητών: χαρακτηριστικά από ΗΕΓ 224 καναλιών, χαρακτηριστικά από ΗΕΓ 16 καναλιών, χαρακτηριστικά από ΗΕΓ 4 καναλιών, δημογραφικά στοιχεία, ύπαρξη τουλάχιστον ενός αλληλόμορφου ApoE E4, όγκος ιππόκαμπου και νευροφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Σε αυτές προσαρμόστηκαν μοντέλα τυχαίου δάσους, λογιστικής παλινδρόμησης και SVM, με μία μέθοδο nested cross validation και τρεις σκοπούς: την ανίχνευση του αμυλοειδούς (θετικό/αρνητικό), την ανίχνευση του νευροεκφυλισμού και την πρόβλεψη ανάπτυξης της ασθένειας στα επόμενα 5 έτη. Η λογιστική παλινδρόμηση με μεταβλητές εισόδου αυτές που προέκυψαν από τα ΗΕΓ 4 καναλιών προέβλεψε τον νευροεκφυλισμό με ακρίβεια 61%. Το τυχαίο δάσος με μεταβλητές όλα τα χαρακτηριστικά εκτός των ΗΕΓ προέβλεψε την κατάσταση του αμυλοειδούς με ακρίβεια 62% και την ανάπτυξη της ασθένειας εντός 5 ετών με ευαισθησία και ειδικότητα 50% και 83% αντίστοιχα.

## **2.8. Διαγνωστικές μελέτες της ήπιας νοητικής διαταραχής.**

Εφόσον η ΗΝΔ θεωρείται πρόδρομο στάδιο της ΝΑ, η κατάλληλη παρέμβαση θα μπορούσε να αποτρέψει την εξέλιξή της. Ως εκ τούτου, έχουν διεξαχθεί μελέτες αποκλειστικά για την διάγνωση της ΗΝΔ με μεθόδους μηχανικής μάθησης.

Ενδεικτικά, οι Köniq et al. (2018) αξιοποίησαν λέξεις-ενσωματώσεις, ώστε να υπολογίσουν χαρακτηριστικά της σημασιολογικής λεκτικής ευχέρειας, με μοντέλα SVM και οι Fraser et al. (2019) αξιοποίησαν λέξεις-ενσωματώσεις από πολυγλωσσικά γραπτά δεδομένα για την εκπαίδευση SVM. Επιπλέον, οι Θεμιστοκλέους et al. (2018) χρησιμοποίησαν ακουλουθιακά νευρωνικά δίκτυα βαθιάς μάθησης με μεταβλητές ακουστικά και κοινωνιοφωνητικά χαρακτηριστικά από δεδομένα ομιλίας. Οι Fraser et al. (2019) εξήγαγαν χαρακτηριστικά από πολλαπλές πηγές (ηχογραφήσεις, κείμενο, κινήσεις οφθαλμού, ερωτήσεις κατανόησης) από ένα πλήθος δοκιμασιών, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση μοντέλων SVM ή γραμμικής παλινδρόμησης. Ο συνδυασμός των χαρακτηριστικών σε επίπεδο δοκιμασίας, δηλαδή η προσαρμογή των επιμέρους κατηγοριοποιητών στις μεταβλητές που εξήχθησαν από τις πηγές κάθε δοκιμασίας και ο συνδυασμός τους, είχε την καλύτερη επίδοση. Τέλος, οι Khatri et al. (2020) χρησιμοποίησαν χαρακτηριστικά σχετικά με την δομή του εγκεφάλου από MRI, τον γενότυπο της ApoE, μετρήσεις των Αβ42, t-tau, p-tau στο ENY και την βαθμολογία στην νοητική δοκιμασία MMSE σε ένα μοντέλο extreme learning machine.



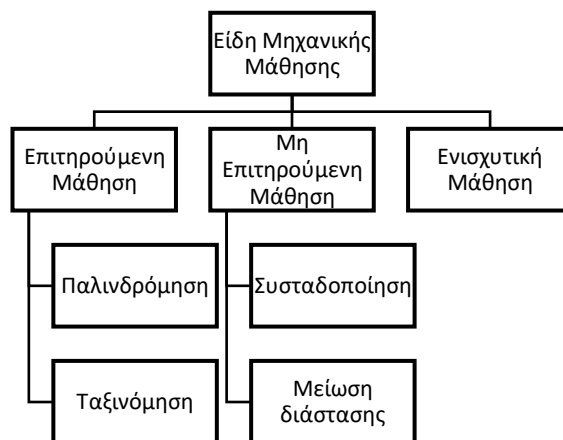
# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

## Μηχανική μάθηση

Ο όρος μηχανική μάθηση αναφέρεται σε ένα σύνολο τεχνικών και μεθόδων για την ανάπτυξη αλγορίθμων που μπορούν να μάθουν από ιστορικά δεδομένα και να παράγουν εκτιμήσεις σε νέα δεδομένα, όπως οι άνθρωποι κάνουν προβλέψεις βάσει των εμπειριών τους, τις οποίες βελτιώνουν με την μάθηση. Με άλλα λόγια, τα μοντέλα μηχανικής μάθησης εκπαιδεύονται σε ιστορικά δεδομένα με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορούν να επιλύσουν νέα προβλήματα. Το εκάστοτε μοντέλο μπορεί να επεξεργαστεί δεδομένα μεγάλου όγκου πολύ γρήγορα και να αναγνωρίσει συσχετίσεις ή να εξάγει παρατηρήσεις που δεν είναι προφανείς. Το πλεονέκτημα αυτών των εργαλείων, ειδικά λαμβάνοντας υπόψη τις εξελίξεις της τεχνολογίας, είναι ότι μπορούν να κάνουν εκτιμήσεις, όπως την πρόβλεψη εκδήλωσης μίας ασθένειας ή την διάγνωσή της, πιο σύντομα από έναν άνθρωπο και χωρίς μεγάλο κόστος <sup>124</sup>.

### 3.1. Είδη Μηχανικής Μάθησης

Η μηχανική μάθηση διακρίνεται κυρίως σε τρεις κατηγορίες: επιτηρούμενη μάθηση (supervised learning), μη επιτηρούμενη μάθηση (unsupervised learning) και ενισχυμένη μάθηση (reinforcement learning).



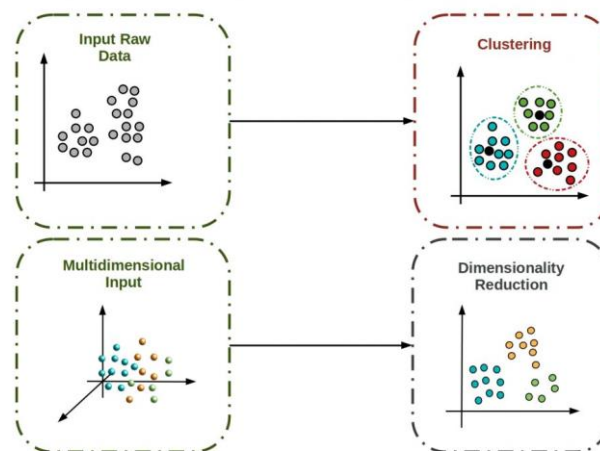
Σχήμα 3.1: Βασικά είδη μηχανικής μάθησης

**Επιτηρούμενη μάθηση:** Το μοντέλο προσαρμόζεται σε χαρακτηρισμένα (*labeled*) δεδομένα εκπαίδευσης (*training data*), δηλαδή δεδομένα που περιλαμβάνουν παρατηρήσεις ενός συνόλου χαρακτηριστικών και της αντίστοιχης μεταβλητής απόκρισης. Έτσι, αναγνωρίζει την σχέση μεταξύ των δύο, ώστε να παράγει όσο το δυνατόν πιο ακριβείς μελλοντικές προβλέψεις. Η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιείται σε προβλήματα **παλινδρόμησης** (*regression*), δηλαδή πρόβλεψης της τιμής μίας συνεχούς μεταβλητής απόκρισης. Ένα παράδειγμα είναι η εκτίμηση του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα ενός διαβητικού ατόμου. Επιπλέον, αξιοποιείται και σε προβλήματα **ταξινόμησης** (*classification*), δηλαδή πρόβλεψης μίας διακριτής μεταβλητής απόκρισης, όπως το στάδιο της ασθένειας ή εάν ένα άτομο πάσχει από τη ΝΑ ή όχι. Ενδεικτικές μέθοδοι είναι η γραμμική παλινδρόμηση, η λογιστική παλινδρόμηση, το τυχαίο δάσος και οι μηχανές διανυσματικής υποστήριξης.



**Σχήμα 3.2:** Διαγραμματική απεικόνιση προβλημάτων ταξινόμηση και παλινδρόμησης ([https://www.researchgate.net/figure/Classification-vs-Regression\\_fig9\\_326175998](https://www.researchgate.net/figure/Classification-vs-Regression_fig9_326175998))

**Μη επιτηρούμενη μάθηση:** Σε αυτή την περίπτωση τα δεδομένα δεν είναι επισημασμένα (*unlabeled*), δηλαδή για το παρατηρούμενο σύνολο χαρακτηριστικών δεν καταγράφονται αντίστοιχες παρατηρούμενες αποκρίσεις. Το μοντέλο αναλύει και ομαδοποιεί τα δεδομένα, ανακαλύπτοντας κρυμμένα μοτίβα και ομοιότητες μεταξύ των χαρακτηριστικών. Αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την διερευνητική ανάλυση δεδομένων, την τμηματοποίηση πελατών και την αναγνώριση εικόνων. Επιπλέον, τέτοιες μέθοδοι χρησιμοποιούνται ως μέθοδοι μείωσης της διάστασης (*dimensionality reduction*). Ενδεικτικοί αλγόριθμοι είναι η ανάλυση κύριων συνιστωσών (*support vector machine*) και η συσταδοποίηση k-means.

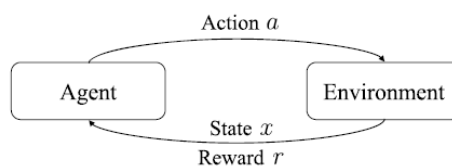


**Σχήμα 3.3:** Διαγραμματική απεικόνιση συσταδοποίησης και μείωσης της διάστασης (<https://starship-knowledge.com/supervised-vs-unsupervised-vs-reinforcement>)



Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει η **ημι-επιτηρούμενη μάθηση** (*semi-supervised learning*), η οποία χρησιμοποιείται όταν ένα μέρος των δεδομένων εκπαίδευσης είναι χαρακτηρισμένο, ενώ το υπόλοιπο δεν είναι. Συνήθως, το πλήθος των επισημασμένων δεδομένων είναι περιορισμένο και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν τεχνικές επιτηρούμενης μάθησης. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν το κόστος παρατήρησης της απόκρισης είναι υψηλό. Επίσης, οι μη επισημασμένες παρατηρήσεις παρέχουν στο μοντέλο χρήσιμες πληροφορίες για την κατανομή των δεδομένων. Ενδεικτικό παράδειγμα είναι η χρήση ιατρικών απεικονίσεων, οι οποίες μπορούν να συλλεχθούν, αλλά ο χαρακτηρισμός τους ως προς μία ασθένεια είναι πιο απαιτητικός εφόσον είναι απαραίτητη η γνώμη ειδικού.

**Ενισχυτική μάθηση:** Πρόκειται για μία οικογένεια τεχνικών κατά την οποία το πρόγραμμα ή η μηχανή αλληλοεπιδρά με το περιβάλλον μέσω ενός συστήματος ενεργειών και ανταμοιβής ή τιμωρίας (αρνητικής ανταμοιβής), ώστε να επιτύχει έναν στόχο. Συγκεκριμένα, επιτελεί ενέργειες, το περιβάλλον μεταβαίνει από μία κατάσταση σε μία άλλη και επιστρέφει μία θετική ή αρνητική ανταμοιβή, αναλόγως με το εάν το αποτέλεσμα είναι κοντά στο επιθυμητό. Ο αλγόριθμος μαθαίνει από τα λάθη και σχηματίζει μία βέλτιστη πολιτική λήψης αποφάσεων, ώστε να μεγιστοποιηθεί το μακροπρόθεσμο άθροισμα των ανταμοιβών. Σε αντίθεση με την επιτηρούμενη μάθηση, στην ενισχυτική μάθηση δεν διατίθενται επισημασμένα δεδομένα, αλλά το σύστημα παρατηρεί την έκβαση των ενεργειών του. Θα μπορούσε δηλαδή, να ειπωθεί ότι, οι επισημάνσεις έχουν χρονική καθυστέρηση.



Σχήμα 3.4: Διαγραμματική απεικόνιση ενισχυτικής μάθησης<sup>125</sup>

## 3.2. Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης

Η μηχανική μάθηση περιλαμβάνει πληθώρα αλγορίθμων για την επίλυση προβλημάτων διαφορετικού τύπου. Η επιλογή του καταλληλότερου από αυτούς προϋποθέτει την γνώση του υποβάθρου και του μηχανισμού που τους διέπουν, καθώς και την κατανόηση της φύσης του προβλήματος και των δεδομένων. Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζονται σύντομα βασικές τεχνικές επιτηρούμενης και μη επιτηρούμενης μάθησης.

### 3.2.1. Αλγόριθμοι Επιτηρούμενης Μάθησης

#### 3.2.1.1. Γραμμική Παλινδρόμηση

Η γραμμική παλινδρόμηση είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος παλινδρόμησης, κατά την οποία θεωρείται ότι η μεταβλητή απόκρισης μπορεί να εκφραστεί, έστω προσεγγιστικά, ως γραμμικός συνδυασμός των ανεξάρτητων μεταβλητών. Η γενική μορφή του μοντέλου είναι:

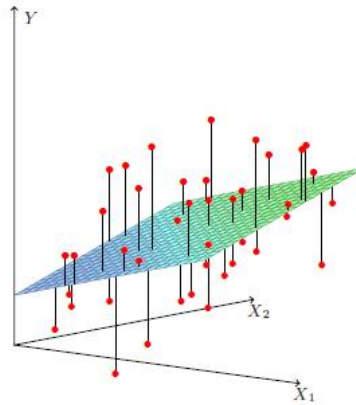
$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i + \varepsilon$$

Όπο  $Y$  είναι η μεταβλητή απόκρισης,  $X_i$  είναι η  $i$  ανεξάρτητη μεταβλητή,  $\beta_i$  είναι τυχαία παράμετρος και  $\varepsilon$  είναι το τυχαίο σφάλμα. Η παράμετρος  $\beta_i$  ερμηνεύεται ως η μέση επίδραση της μεταβλητής  $X_i$  στην απόκριση  $Y$ .

Η εκτίμηση του μοντέλου έχει ως στόχο οι προβλέψεις να προσεγγίζουν όσο το δυνατόν περισσότερο τις πραγματικές τιμές. Συνήθως, η μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι των ελαχίστων τετραγώνων, σύμφωνα με την οποία, οι εκτιμήσεις των παραμέτρων  $\beta_i$  προκύπτουν από την ελαχιστοποίηση του αθροίσματος των τετραγώνων των σφαλμάτων, δηλαδή της ποσότητας  $\sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - (\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i))^2$  ή υπό μορφή πινάκων:

$$RSS = (y - X\beta)^T (y - X\beta)$$

Αυτές οι εκτιμήτριες ονομάζονται εκτιμήτριες ελαχίστων τετραγώνων και είναι αμερόληπτες.



**Σχήμα 3.5:** Διαγραμματική απεικόνιση της γραμμικής παλινδρόμησης με δύο ανεξάρτητες μεταβλητές.<sup>126</sup>

Εάν, υπάρχει μόνο μία ανεξάρτητη μεταβλητή πρόκειται για απλή γραμμική παλινδρόμηση, οπότε το μοντέλο παίρνει την μορφή:  $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon$  και οι εκτιμήτριες ελαχίστων τετραγώνων υπολογίζονται από τις σχέσεις:

$$\hat{\beta}_1 = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - (\sum_{i=1}^n x_i)(\sum_{i=1}^n y_i)}{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2} \text{ και } \hat{\beta}_0 = \bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x},$$

$$\text{όπου } \bar{y} = \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n y_i \right), \bar{x} = \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n x_i \right)$$

Εάν, υπάρχουν περισσότερες από μία ανεξάρτητες μεταβλητές πρόκειται για πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση.

Είναι απαραίτητο να αναφερθεί ότι, η γραμμική παλινδρόμηση είναι μία παραμετρική μέθοδος και η καλή χρήση της προϋποθέτει την γραμμική συσχέτιση της ανεξάρτητης μεταβλητής με τις ανεξάρτητες μεταβλητές, την κανονικότητα, την ανεξαρτησία και την ομοσκεδαστικότητα των σφαλμάτων και την απουσία πολυσυγγραμμικότητας.

### 3.2.1.2. Παλινδρόμηση Ridge (Ridge Regression)

Η παλινδρόμηση κορυφογραμμής (ridge) ή ρύθμιση Tikhonov είναι ουσιαστικά μία παραλλαγή της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, όπου οι συντελεστές του μοντέλου συρρικνώνονται (shrinkage), δηλαδή πλησιάζουν κατά απόλυτη τιμή το μηδέν, μέσω μίας ποινής (penalty). Οι εκτιμώμενες παράμετροι ελαχιστοποιούν το άθροισμα των τετραγώνων των σφαλμάτων στο οποίο έχει προστεθεί μία ποινή  $l_2$ , δηλαδή έχει την μορφή:

$$\sum_{i=1}^v \varepsilon_i^2 + \lambda \sum_{j=1}^p \beta_j^2 = \sum_{i=1}^v \left( y_i - \left( \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i \right) \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p \beta_j^2, \text{ με } \lambda \geq 0$$

υπό τον περιορισμό  $\sum_{j=1}^p \beta_j^2 \leq t$ , με το  $t$  να παίρνει μία κατάλληλη σταθερή τιμή και τις παραμέτρους  $\lambda$  και  $t$  να έχουν 1-1 αντιστοιχία. Αλλιώς υπό μορφή πινάκων:

$$RSS = (y - X\beta)^T (y - X\beta) + \lambda \beta^T \beta$$

Έτσι, δοθέντος του  $\lambda$ , οι εκτιμώμενες παράμετροι προκύπτουν ως εξής:

$$\hat{\beta}_{ridge} = (X^T X + \lambda I)^{-1} X^T y$$

Η παράμετρος ρύθμισης (tuning parameter)  $\lambda$  καθορίζει τον βαθμό συρρίκνωσης και εκτιμάται ξεχωριστά με μεθόδους βελτιστοποίησης. Η επιλογή κατάλληλης τιμής του  $\lambda$  (Lagrange multiplier) είναι πολύ σημαντική, αφού καθορίζει πόσο απλό θα είναι το μοντέλο, άρα και την ποιότητα των εκτιμήσεων. Όσο η τιμή του αυξάνεται, ο όρος ποινή επηρεάζει περισσότερο τις παραμέτρους, οι οποίες πλησιάζουν το μηδέν, χωρίς να γίνονται ίσες με αυτό. Έτσι, εάν η τιμή του είναι πολύ υψηλή, το μοντέλο θα είναι πιο απλό με κίνδυνο να μην μπορεί να «μάθει» από τα δεδομένα εκπαίδευσης και να παράγει υποεκτιμήσεις. Αντιθέτως, εάν η τιμή του είναι πολύ χαμηλή, το μοντέλο θα είναι πιο περίπλοκο με κίνδυνο να υπερπροσαρμοστεί στα δεδομένα εκπαίδευσης και να μην μπορεί να γενικευτεί. Ειδικά, στην περίπτωση που ισούται ή τείνει στο μηδέν, η παλινδρόμηση είναι ή πλησιάζει την πολλαπλή γραμμική.

Συνήθως η παλινδρόμηση κορυφογραμμής χρησιμοποιείται όταν παρατηρείται πολυσυγγραμμικότητα και για αποφυγή της υπερπροσαρμογής. Επιπλέον, η μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων παράγει αμερόληπτες εκτιμήτριες των παραμέτρων αλλά είναι πιθανό να έχουν μεγάλη μεταβλητότητα, όπως στην περίπτωση που ο αριθμός των ανεξάρτητων μεταβλητών πλησιάζει ή είναι μεγαλύτερος από το μέγεθος του δείγματος. Η παλινδρόμηση Ridge έχει την ικανότητα να μετριάξει την μεταβλητότητα, υστερώντας ελάχιστα σε μεροληψία.

### 3.2.1.3. Παλινδρόμηση Lasso (Lasso Regression)

Η παλινδρόμηση Lasso (least absolute shrinkage and selection operator) είναι μια άλλη τεχνική συρρίκνωσης, παρόμοια με την παλινδρόμηση κορυφογραμμής. Η διαφορά είναι ότι σε αυτή την περίπτωση, χρησιμοποιώντας την ποινή  $l_1$ , αντί της  $l_2$ , οι συντελεστές τείνουν στο

μηδέν και κάποιοι αναγκάζονται να γίνουν ίσοι με αυτό. Έτσι, οι παράμετροι εκτιμώνται ελαχιστοποιώντας την ποσότητα

$$\sum_{i=1}^v \varepsilon_i^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j| = \sum_{i=1}^v \left( y_i - \left( \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i \right) \right)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j|, \text{ με } \lambda \geq 0$$

υπό τον περιορισμό  $\sum_{j=1}^p |\beta_j| \leq t$ , με το  $t$  να παίρνει μία κατάλληλη σταθερή τιμή και τις παραμέτρους  $\lambda$  και  $t$  να έχουν 1-1 αντιστοιχία, ή υπό μορφή πινάκων την ποσότητα:

$$RSS = (y - X\beta)^T (y - X\beta) + \lambda \beta^T \beta$$

Η εκτίμηση αυτή βασίζεται σε αριθμητικές μεθόδους, εφόσον λόγω της μη διαφορισιμότητας της μετρικής  $l_1$  στο 0, δεν είναι δυνατή η εφαρμογή συμβατικών μεθόδων επίλυσης.

Μία άλλη ομοιότητα με την παλινδρόμηση κορυφογραμμής είναι η συμπεριφορά της υπερπαραμέτρου (hyperparameter)  $\lambda$ , η οποία καθώς αυξάνεται, μειώνεται σημαντικά η μεταβλητότητα και αυξάνεται σε μικρό βαθμό η μεροληψία. Έτσι, προκύπτουν καλύτερες προβλέψεις. Το πρόβλημα εμφανίζεται όταν, λάβει πολύ υψηλές τιμές, οπότε το μοντέλο γίνεται πολύ απλό. Αυτό ενέχει τον κίνδυνο υποπροσαρμογής (underfitting) και παραγωγής υποεκτιμήσεων. Αντίθετα, πολύ μικρότερες τιμές του  $\lambda$ , οδηγούν σε πιο περίπλοκα μοντέλα με κίνδυνο να υπερπροσαρμοστούν και να μην μπορούν να παράγουν καλές προβλέψεις σε νέα δεδομένα. Όταν το  $\lambda$  είναι ίσο με μηδέν, τότε πρόκειται για την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, ενώ όταν το  $\lambda$  τείνει στο άπειρο, το μοντέλο ταυτίζεται με το μηδενικό. Σε κάθε περίπτωση, η σημαντικότητα και η δυσκολία εύρεσης της κατάλληλης τιμής του  $\lambda$  είναι προφανής.

Η παλινδρόμηση Lasso χρησιμοποιείται για τον μετριασμό της πολυσυγγραμμικότητας, της μείωσης της διασποράς και της αποφυγής της υπερπροσαρμογής (*overfitting*). Η σημαντικότερη ιδιότητά της είναι ότι πραγματοποιεί επιλογή ενός υποσυνόλου μεταβλητών, παράγοντας αραιά μοντέλα, που είναι πιο εύκολο να ερμηνευθούν.

### 3.2.1.4. Λογιστική Παλινδρόμηση (Logistic Regression)

Η λογιστική παλινδρόμηση είναι μία από τις πιο διαδεδομένες τεχνικές ταξινόμησης, ειδικά στην βιοστατιστική, κατά την οποία μοντελοποιείται με μη γραμμικό τρόπο η σχέση μεταξύ της πιθανότητας εμφάνισης ενός διακριτού αποτελέσματος και ενός συνόλου ανεξάρτητων μεταβλητών. Συνήθως, χρησιμοποιείται σε προβλήματα ταξινόμησης δύο κλάσεων, όπως η ύπαρξη ή όχι μίας νόσου. Επίσης, είναι ένα εργαλείο διερεύνησης της σχέσης των ανεξάρτητων χαρακτηριστικών με την απόκριση.

Η μορφή του μοντέλου της λογιστικής παλινδρόμησης για δίτιμα δεδομένα είναι:

$$p(X) = \frac{e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i}}{1 + e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i}}$$

όπου  $p(X)$  είναι η πιθανότητα εμφάνισης του γεγονότος συναρτήσει των ανεξάρτητων μεταβλητών  $X_1, X_2, \dots, X_p$ . Προφανώς, εφόσον πρόκειται για πιθανότητα, οι τιμές που μπορεί να ληφθούν ως απόκριση κυμαίνονται από 0 έως 1. Κατά αυτόν τον τρόπο, το μοντέλο δεν εκτιμάει άμεσα την κατηγορική μεταβλητή, αλλά μία τιμή, που υποδηλώνει πόσο πιθανό είναι το γεγονός που μελετάται.

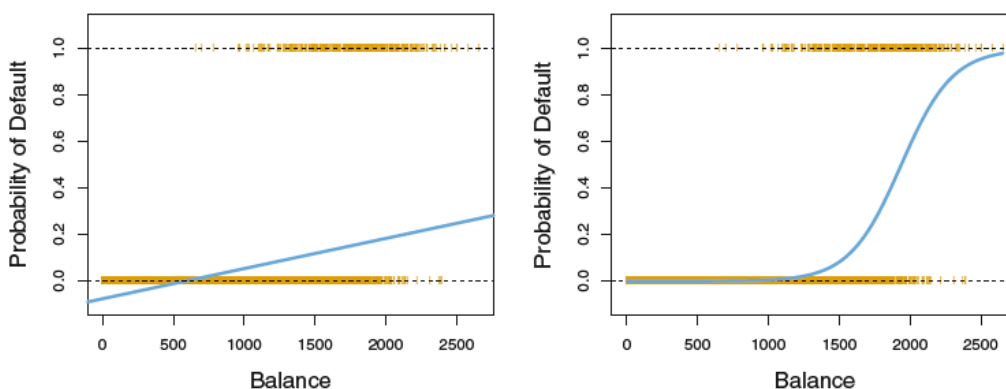
Εφαρμόζοντας μετασχηματισμό logit, δηλαδή τον λογάριθμο της σχετικής πιθανότητας, προκύπτει η ακόλουθη σχέση:

$$\log\left(\frac{p(X)}{1-p(X)}\right) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i$$

Οι παράμετροι  $\beta_i$  εκφράζουν την μέση επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής  $X_i$  στον λογάριθμο της σχετικής πιθανότητας ή ισοδύναμα το  $e^{\beta_i}$  εκφράζει την μέση επίδραση της ανεξάρτητης μεταβλητής  $X_i$  στην σχετική πιθανότητα. Δεν υπάρχει άμεση σχέση της πιθανότητας εμφάνισης του γεγονότος με το σύνολο των ανεξάρτητων μεταβλητών.

Το μοντέλο εκτιμάται με την μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας, δηλαδή αναζητούνται οι τιμές των παραμέτρων που μεγιστοποιούν την συνάρτηση πιθανοφάνειας. Αυτό επιτυγχάνεται με αριθμητικές μεθόδους υπολογισμού. Έτσι, το μοντέλο που προκύπτει εξάγει εκτιμήσεις, όσο το δυνατόν πιο κοντά στις παρατηρούμενες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε νέα δεδομένα.

Η πιθανότητα εμφάνισης του γεγονότος δεν μπορεί να μοντελοποιηθεί ως γραμμικός συνδυασμός των ανεξάρτητων μεταβλητών, διότι δεν εξασφαλίζεται ότι η απόκριση θα βρίσκεται εντός του διαστήματος  $[0,1]$ , ενώ ενδέχεται να λαμβάνει αρνητικές τιμές. Η λογιστική παλινδρόμηση προσαρμόζει στα δεδομένα μία καμπύλη S μορφής, της οποίας οι τιμές περιορίζονται εντός του επιθυμητού εύρους 0-1.



**Σχήμα 3.6:** Διαγραμματική απεικόνιση της διαφοράς μεταξύ της γραμμικής και της λογιστικής παλινδρόμησης σε δεδομένα παραδείγματος <sup>126</sup>

### 3.2.1.5. Γραμμική Διακριτική Ανάλυση (Linear Discriminant Analysis - LDA)

Η γραμμική διακριτική ανάλυση είναι μία κλασική μέθοδος ταξινόμησης σε δύο ή περισσότερες τάξεις, η οποία μετασχηματίζει τα δεδομένα μέσω ενός γραμμικού συνδυασμού σε χώρο μικρότερης διάστασης. Ο μετασχηματισμός αυτός γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε η απόσταση των ομάδων να μεγιστοποιείται, αλλά η διασπορά των κλάσεων να ελαχιστοποιείται.

Ως παραμετρική μέθοδος, η εφαρμογή της απαιτεί ορισμένες προϋποθέσεις. Μία από αυτές είναι τα δεδομένα κάθε κλάσης να προέρχονται από την κανονική κατανομή  $N(\mu_k, \Sigma_k)$ , δηλαδή κάθε κλάση  $k$  έχει μία πυκνότητα που δίνεται από την σχέση:

$$f_k(x) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{p}{2}} |\Sigma_k|^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{1}{2}(x-\mu_k)^T \Sigma_k^{-1} (x-\mu_k)}$$

Επιπλέον, οι κλάσεις πρέπει να έχουν ίσους πίνακες συνδιακυμάνσεων  $\Sigma_k = \Sigma$ , για κάθε  $k$ .

Μία παρατήρηση αντιστοιχίζεται στην κλάση που μεγιστοποιεί την γραμμική διακριτική συνάρτηση

$$\delta_k(x) = x^T \Sigma^{-1} \mu_k - \frac{1}{2} \mu_k^T \mu_k + \log \pi_k$$

όπου  $\pi_k$  είναι η πιθανότητα της κλάσης  $k$ . Παρατηρείται ότι, πρόκειται για έναν γραμμικό συνδυασμό του  $x$ . Έτσι, όλα τα όρια μεταξύ των κλάσεων είναι γραμμικά. Αυτό το κριτήριο απόφασης προκύπτει συγκρίνοντας τις κλάσεις ανά δύο βάσει του λογαρίθμου του λόγου των δεσμευμένων πιθανοτήτων τους.

Πρακτικά, είναι απαραίτητη η εκτίμηση των παραμέτρων κάθε κλάσης, στο σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες εκτιμήτριες:

$$\hat{\pi}_k = \frac{N_k}{N}, \hat{\mu}_k = \frac{\sum_{g_i=k} x_i}{N_k}, \hat{\Sigma} = \frac{\sum_{k=1}^K \sum_{g_i=k} (x_i - \hat{\mu}_k)(x_i - \hat{\mu}_k)^T}{N-K}$$

όπου  $N_k$  είναι το πλήθος των παρατηρήσεων της κλάσης  $k$ .

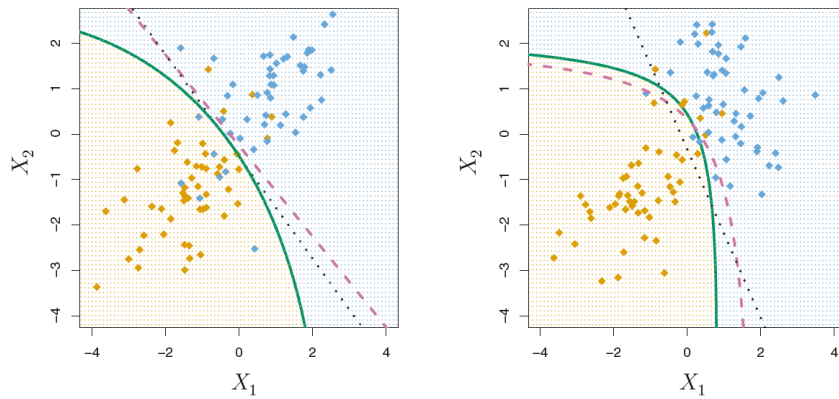
Η γραμμική διακριτική ανάλυση πραγματοποιεί μείωση της διάστασης του προβλήματος, προβάλλοντας τα δεδομένα σε χώρο διάστασης ίσης με τον αριθμό των κλάσεων μείον ένα. Παραδείγματος χάρη, εάν οι κλάσεις είναι 2, τότε η διάσταση μειώνεται από  $p$  (όσο ο αριθμός των ανεξάρτητων μεταβλητών) σε 1.

Εάν, η υπόθεση των ίσων διασπορών παραληφθεί, τότε η συνάρτηση απόφασης είναι η:

$$\delta_k(x) = -\frac{1}{2} x^T \Sigma_k^{-1} x + x^T \Sigma_k^{-1} \mu_k - \frac{1}{2} \mu_k^T \Sigma_k^{-1} \mu_k + \log \pi_k$$

Η μέθοδος αυτή ονομάζεται τετραγωνική διακριτική ανάλυση (quadratic discriminant analysis). Η εκτίμηση των παραμέτρων γίνεται όμοια με την LDA, αλλά λόγω των διαφορετικών διασπορών, το πλήθος τους άρα και το υπολογιστικό κόστος αυξάνεται.

Γενικά, οι δύο τεχνικές παράγουν ευσταθείς εκτιμήσεις, λόγω της υπόθεσης της κανονικότητας. Ειδικά για την LDA, η υπόθεση των ίσων διακυμάνσεων και το γραμμικό κριτήριο απόφασης οδηγεί σε περιορισμό της μεταβλητότητας, αλλά ενδεχομένως αυξημένη μεροληψία, στην περίπτωση που η υπόθεση είναι μακριά από την πραγματικότητα. Η QDA υπερτερεί σε μεγάλα δείγματα ή όταν οι διασπορές διαφέρουν σημαντικά.



**Σχήμα 3.7:** Διαγραμματική απεικόνιση των συνόρων της LDA (μαύρη διακεκομμένη γραμμή) και της QDA (μωβ διακεκομμένη γραμμή) για δύο πληθυσμούς ίσων διασπορών (αριστερά) και για δύο πληθυσμούς διαφορετικών πληθυσμών (δεξιά).<sup>126</sup>

### 3.2.1.6. Support Vector Machines – SVM

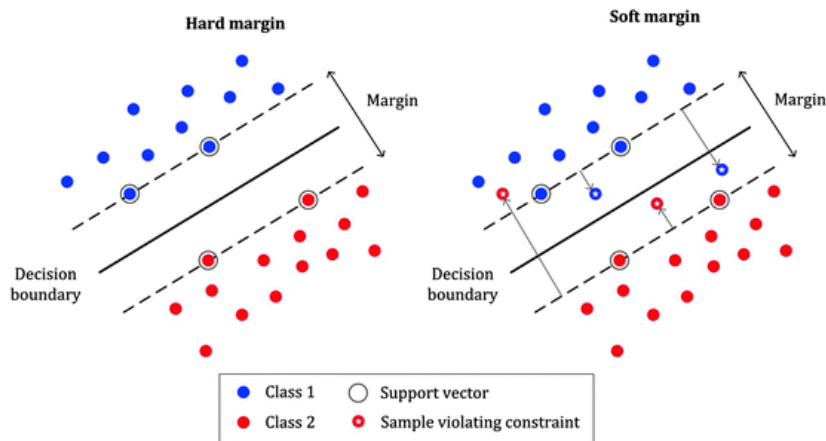
Τα Support Vector Machines χρησιμοποιούνται για γραμμική ή μη γραμμική ταξινόμηση, παλινδρόμηση και εντοπισμό ακραίων παρατηρήσεων. Σε αντίθεση με άλλες μεθόδους, η συγκεκριμένη τεχνική βασίζεται σε γεωμετρικά και όχι πιθανολογικά κριτήρια.

Σκοπός είναι η εύρεση ενός υπερεπίπεδου που να διαχωρίζει τις κλάσεις, ώστε βάσει αυτού να μπορεί να πραγματοποιηθεί η κατηγοριοποίηση των δεδομένων. Όταν πρόκειται για δισδιάστατα δεδομένα, το υπερεπίπεδο είναι μία γραμμή, ενώ όταν πρόκειται για δεδομένα  $p$  διαστάσεων, το υπερεπίπεδο είναι διάστασης  $p-1$ .

Γενικά, υπάρχει άπειρος αριθμός υπερεπιπέδων που μπορούν να διαχωρίσουν τα δεδομένα, αλλά οι μηχανές διανυσματικής υποστήριξης επιλέγουν ως βέλτιστο αυτό που μεγιστοποιεί το περιθώριο (margin) μεταξύ των δύο κατηγοριών. Έτσι, το υπερεπίπεδο απέχει όσο το δυνατό περισσότερο από τα δεδομένα εκπαίδευσης, οπότε έχει καλύτερη επίδοση στην ταξινόμηση νέων δεδομένων. Αυτή η προσέγγιση ονομάζεται hard margin.

Ο πλήρης διαχωρισμός των δεδομένων προϋποθέτει οι πληθυσμοί να είναι γραμμικά διαχωρίσιμοι, ενώ είναι ευαίσθητος σε ακραίες τιμές. Για αυτούς τους λόγους, η συνηθέστερη προσέγγιση είναι η soft margin, κατά την οποία αναζητείται ένα διαχωριστικό υπερεπίπεδο, που να διατηρεί όσο το δυνατό πιο μεγάλο περιθώριο και ταυτόχρονα να περιορίζει την παραβίασή του.

Ο κατηγοριοποιητής επηρεάζεται μόνο από τα διανύσματα υποστήριξης (support vectors), δηλαδή τα σημεία που κείτονται πάνω στο υπερεπίπεδο ή τα σημεία που δεν έχουν ταξινομηθεί ορθά. Αυτή η ιδιότητα, δηλαδή η εξάρτηση του μοντέλου μόνο από ένα μικρό υποσύνολο των δεδομένων, υποδηλώνει την βελτιστοποίησή του ως προς τις αλλαγές των υπόλοιπων δεδομένων.



**Σχήμα 3.8:** Διαγραμματική απεικόνιση της αναζήτησης του υπερεπιπέδου με τις μεθόδους hard margin και soft margin. (<https://www.analyticsvidhya.com/blog/2021/06/support-vector-machine-better-understanding/>)

Στην περίπτωση που τα δεδομένα δεν μπορούν να διαχωριστούν γραμμικά, τότε προβάλλονται, μέσω μετασχηματισμών, που ονομάζονται συναρτήσεις πυρήνα (kernel functions), σε ένα χώρο μεγαλύτερης διάστασης, όπου πλέον είναι γραμμικά διαχωρίσιμα. Έπειτα, ο αλγόριθμος αναζητά το βέλτιστο διαχωριστικό υπερεπίπεδο. Τονίζεται ότι, τα δεδομένα δεν έχουν μετασχηματιστεί στην πραγματικότητα. Η επιλογή του κατάλληλου πυρήνα είναι δύσκολη και πολύ βασική για την επίτευξη της καλύτερης ταξινόμησης.

Ενδεικτικά, παρατίθενται οι ακόλουθοι πυρήνες:

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Γραμμικός πυρήνας</b>           | $\kappa(x_i, x_j) = x_i^T x_j$  |
| <b>Πολυωνομικός πυρήνας</b>        | $\kappa(x_i, x_j) = (\gamma x_i^T x_j + r)^d$                             |
| <b>Radial Basis Function - RBS</b> | $\kappa(x_i, x_j) = \exp\left(-\gamma \ x_i - x_j\ ^2\right), \gamma > 0$ |
| <b>Σιγμοειδής πυρήνας</b>          | $\kappa(x_i, x_j) = \tanh(\gamma x_i^T x_j + r)$                          |

**Πίνακας 3.1:** Συναρτήσεις πυρήνα.

Οι  $\gamma$ ,  $r$ ,  $d$  είναι οι παράμετροι των συναρτήσεων πυρήνα.

Η RBS για  $\gamma = \frac{1}{2\sigma^2}$  με  $\sigma > 0$ , ονομάζεται Γκαουσιανός πυρήνας (Gaussian kernel) και είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος.

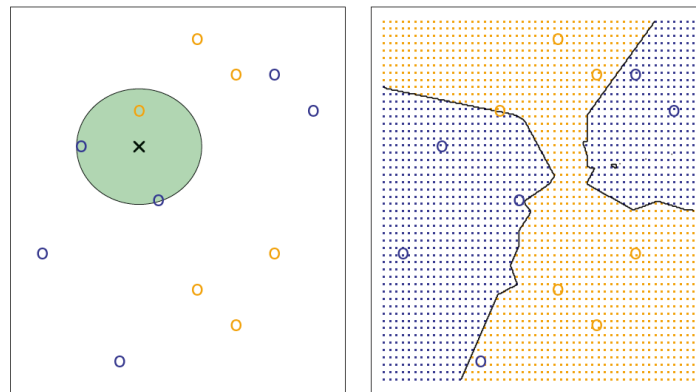
### 3.2.1.7. K Nearest Neighbors – KNN

Οι  $K$  κοντινότεροι γείτονες είναι μία πολύ απλή, μη παραμετρική τεχνική μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιείται κυρίως στην ταξινόμηση, αλλά και στην παλινδρόμηση.

Η βασική λογική είναι ο σχηματισμός εκτιμήσεων που στηρίζονται στις  $K$  κοντινότερες παρατηρήσεις. Συγκεκριμένα, υποθέτοντας τις  $n$  ανεξάρτητες μεταβλητές  $X_1, X_2, \dots, X_n$ , μία παρατήρηση από το σύνολο εκπαίδευσης μπορεί να θεωρηθεί σημείο του  $n$ -διάστατου χώρου.



Χρησιμοποιώντας μία μετρική, υπολογίζονται οι αποστάσεις μίας νέας παρατήρησης από αυτά τα σημεία και στην συνέχεια επιλέγονται τα  $K$  πλησιέστερα. Ο αριθμός  $K$  καθορίζεται από τον ερευνητή. Όσον αφορά στην ταξινόμηση, η συνηθέστερη τακτική είναι η νέα παρατήρηση να αντιστοιχεί στην κατηγορία που ανήκουν οι περισσότεροι από τους  $K$  κοντινότερους γείτονες. Στην παλινδρόμηση, η εκτίμηση της τιμής της συνεχούς μεταβλητής απόκρισης, προκύπτει από την μέση τιμή των εξαρτημένων μεταβλητών των  $K$  κοντινότερων παρατηρήσεων. Στην ειδική περίπτωση που  $K=1$ , τότε η εκτιμώμενη εξαρτημένη μεταβλητή θα λαμβάνει την ίδια τιμή, με την εξαρτημένη μεταβλητή της μοναδικής πλησιέστερης παρατήρησης.



Σχήμα 3.9: Διαγραμματική απεικόνιση των  $K$  κοντινότερων γειτόνων, για  $K=3$  <sup>121</sup>

Η επιλογή του  $K$  είναι πολύ σημαντική για την καλή λειτουργία του αλγορίθμου, εφόσον καθορίζει το πλήθος των κοντινότερων γειτόνων. Μία χαμηλή τιμή του  $K$  μπορεί να οδηγήσει σε υψηλή μεταβλητότητα αλλά χαμηλή μεροληψία, ενώ μία υψηλή τιμή του  $K$  μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη μεταβλητότητα και υψηλότερη μεροληψία. Είναι ένας σημαντικός παράγοντας που η λανθασμένη επιλογή του μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την υπερπροσαρμογή ή την υποπροσαρμογή.

Οι συνηθέστερες αποστάσεις μεταξύ δύο σημείων  $X$ ,  $Y$  υπολογίζονται με τους ακόλουθους τύπους:

- **Ευκλείδεια απόσταση:**  $d(X, Y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2}$
- **Σταθμισμένη Ευκλείδεια απόσταση:**  $d(X, Y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n w_i (x_i - y_i)^2}$
- **Απόσταση Mahalanobis:**  $d(X, Y) = \sqrt{(X - Y)^T S^{-1} (X - Y)}$
- **Απόσταση Manhattan:**  $d(X, Y) = \sum_{i=1}^n |x_i - y_i|$
- **Απόσταση Minkowski:**  $d(X, Y) = (\sum_{i=1}^n |x_i - y_i|^p)^{\frac{1}{p}}$
- **Απόσταση Chebyshev:**  $d(X, Y) = \max_{r=1,2,\dots,n} |x_i - y_i|$

Παρότι, είναι ένας απλός και πολλές φορές ακριβής αλγόριθμος, του οποίου η κατασκευή δεν είναι απαιτητική εφόσον έχει μόνο δύο παραμέτρους, το  $K$  και την απόσταση, παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα. Το μοντέλο μπορεί να είναι αργό και με υψηλό υπολογιστικό κόστος, όταν πρόκειται για προβλήματα μεγάλης διάστασης ή το μέγεθος του δείγματος είναι πολύ υψηλό. Γενικά, δεν μπορεί να διαχειριστεί καλά μεγάλο αριθμό ανεξάρτητων μεταβλητών. Ένα

ακόμη πρόβλημα είναι ότι, δεν έχει καλή επίδοση όταν οι ανεξάρτητες μεταβλητές λαμβάνουν συχνά την τιμή μηδέν.

### 3.2.1.8. Απλοϊκός Κατηγοριοποιητής Bayes (Naïve Bayes Classifier)

Ο απλοϊκός κατηγοριοποιητής Bayes είναι μία πιθανολογική επιβλεπόμενη τεχνική ταξινόμησης. Το συγκεκριμένο μοντέλο, υποθέτει ότι, σε κάθε κλάση, τα χαρακτηριστικά (*features*) είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους, δηλαδή το ένα δεν επηρεάζει το άλλο. Έτσι, το θεώρημα Bayes για την δεσμευμένη πιθανότητα της κλάσης  $y$ , δοθέντος των ανεξάρτητων μεταβλητών  $X_1, X_2, \dots, X_n$ , γράφεται ως εξής:

$$P(y|X_1, X_2, \dots, X_n) = \frac{P(X_1|y)P(X_2|y) \dots P(X_n|y)P(y)}{P(X_1)P(X_2) \dots P(X_n)}$$

Εφόσον, οι πιθανότητες κάθε χαρακτηριστικού είναι ίσες σε κάθε κλάση, τότε μία παρατήρηση ταξινομείται στην κλάση  $y$  που μεγιστοποιεί τον αριθμητή του κλάσματος.

Η εκπαίδευση του μοντέλου περιλαμβάνει τον υπολογισμό της πιθανότητας κάθε κλάσης και της δεσμευμένης πιθανότητας κάθε χαρακτηριστικού. Ο υπολογισμός της δεύτερης στηρίζεται στην κατανομή των χαρακτηριστικών, η οποία καθορίζει και τον τύπο του κατηγοριοποιητή. Οι τρεις πιο δημοφιλείς τύποι είναι: ο πολυωνυμικός (Multinomial Naïve Bayes), που υποθέτει ότι τα χαρακτηριστικά προέρχονται από πολυωνυμική κατανομή και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις διακριτών δεδομένων, ο Γκαουσιανός (Gaussian Naïve Bayes), που υποθέτει ότι τα χαρακτηριστικά προέρχονται από κανονική κατανομή και χρησιμοποιείται σε συνεχή δεδομένα και ο Bernoulli, όταν τα δεδομένα είναι δίτιμα.

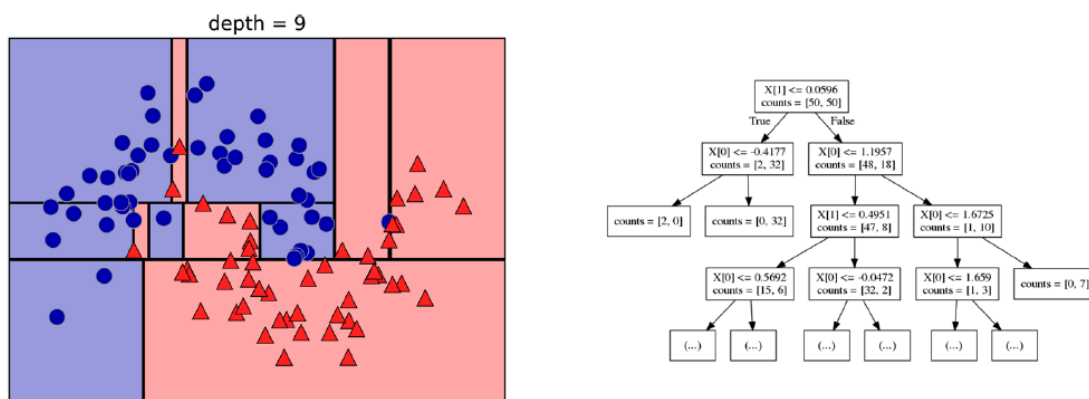
Ο απλοϊκός κατηγοριοποιητής Bayes είναι εύκολο να εκπαιδευτεί, είναι ακριβής όταν η υπόθεση της ανεξαρτησίας ικανοποιείται και αποδίδει καλά σε μεγάλα σύνολα δεδομένων. Στην περίπτωση που τα χαρακτηριστικά είναι εξαρτημένα, αυξάνεται η μεροληψία του μοντέλου, το οποίο οδηγεί σε λανθασμένες ταξινομήσεις.

Μία σημαντική πρόκληση είναι όταν ένα χαρακτηριστικό λαμβάνει τιμή που δεν έχει παρατηρηθεί στο σύνολο εκπαίδευσης, οπότε η δεσμευμένη πιθανότητα του χαρακτηριστικού θα μηδενίζεται. Ακολούθως, λόγω του γινομένου θα μηδενίζεται και η δεσμευμένη πιθανότητα της κλάσης, οδηγώντας σε λανθασμένη ταξινόμηση, παραλείποντας τις πληροφορίες που φέρουν τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά. Προς αποφυγή αυτού του προβλήματος, εφαρμόζεται διόρθωση Laplace.

### 3.2.1.9. Δέντρο απόφασης (Decision Tree)

Το δέντρο απόφασης είναι μία πολύ δημοφιλή μέθοδος μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιείται σε προβλήματα ταξινόμησης και παλινδρόμησης. Πρόκειται για μία ιεραρχική δομή που αποτελείται από κόμβους (*nodes*) και κλάδους (*branches*). Σε κάθε κόμβο λαμβάνεται μία απόφαση βάσει ενός χαρακτηριστικού. Έτσι, ο χώρος των δεδομένων διαιρείται σε περιοχές. Το χαρακτηριστικό μπορεί να είναι είτε κατηγορική μεταβλητή, είτε συνεχής, η οποία διαχωρίζεται βάσει κάποιας τιμής. Ο αλγόριθμος αναζητά το βέλτιστο δέντρο, δηλαδή τη σειρά με την οποία ελέγχονται οι μεταβλητές ή αλλιώς τη σειρά τοποθέτησής τους στους κόμβους

και τον κατάλληλο διαχωρισμό των συνεχών μεταβλητών, στηριζόμενος σε στατιστικά κριτήρια. Η ακολουθία των αποφάσεων είναι μία επαναληπτική διαδικασία που ολοκληρώνεται όταν σε κάθε περιοχή περιλαμβάνεται μόνο μία τιμή, δηλαδή μόνο μία κλάση ή μόνο μία αριθμητική τιμή.



Σχήμα 3.10: Παράδειγμα δέντρου απόφασης<sup>127</sup>

Στα προβλήματα ταξινόμησης, η βελτιστοποίηση του μοντέλου βασίζεται στην έννοια της καθαρότητας (purity) των κόμβων, μία ιδιότητα που δηλώνει ότι τα περισσότερα δεδομένα ενός κόμβου ανήκουν σε μία κλάση. Έτσι, σε κάθε κόμβο τα δεδομένα διαχωρίζονται βάσει του χαρακτηριστικού που οδηγεί σε υψηλότερη καθαρότητα.

Ένα μέτρο καθαρότητας είναι η εντροπία, που για ένα σύνολο δεδομένων  $D$  δίνεται από τον τύπο:

$$Ent(D) = - \sum_{\kappa=1}^{|\mathcal{Y}|} p_{\kappa} \log_2 p_{\kappa}$$

όπου  $\kappa$  είναι ο αριθμός των τάξεων και  $p_{\kappa}$  το ποσοστό της  $\kappa$  τάξης. Καθώς η εντροπία αυξάνεται, η καθαρότητα μειώνεται. Στην εντροπία βασίζεται το μέγεθος information gain, το οποίο για ένα χαρακτηριστικό  $a$  υπολογίζεται από τον τύπο:

$$Gain(a) = Ent(D) - \sum_{v=1}^V \frac{|D^v|}{|D|} Ent(D^v)$$

όπου  $v$  είναι οι τιμές του χαρακτηριστικού  $a$  και  $D^v$  είναι το υποσύνολο των δεδομένων που αντιστοιχεί στην τιμή  $v$  του χαρακτηριστικού. Υψηλότερο information gain, σημαίνει ότι, ο διαχωρισμός των δεδομένων βάσει του χαρακτηριστικού  $a$  οδηγεί σε υψηλότερη καθαρότητα. Έτσι, το κριτήριο information gain χρησιμοποιείται για την βέλτιστο διαχωρισμό, επιλέγοντας την μεταβλητή που το μεγιστοποιεί.

Ένα άλλο κριτήριο βελτιστοποίησης είναι το Gini Index, σύμφωνα με το οποίο, επιλέγεται η μεταβλητή που ελαχιστοποιεί το μέγεθος:

$$Gini\ index(D, a) = \sum_{v=1}^V \frac{|D^v|}{|D|} Gini(D^v)$$

όπου το  $Gini(D^v)$  είναι το Gini impurity του υποσυνόλου  $D^v$ . Γενικά, το Gini impurity υποδηλώνει την πιθανότητα δύο τυχαία επιλεγμένων παρατηρήσεων εντός του συνόλου δεδομένων να ανήκουν σε διαφορετικές κλάσεις.

$$Gini\ Impurity(D) = 1 - \sum_{k=1}^{|y|} p_k^2$$

Χαμηλότερο Gini impurity συνεπάγεται υψηλότερη καθαρότητα.

Το δέντρο απόφασης που περιγράφηκε εξάγει ακριβείς εκτιμήσεις, αλλά μπορεί να γίνει πολύ περίπλοκο και να υπερπροσαρμοστεί στα δεδομένα εκπαίδευσης. Προς αποφυγή αυτού του προβλήματος, εφαρμόζεται μία τεχνική κλαδέματος (*pruning*). Γενικά, υπάρχουν δύο στρατηγικές κλαδέματος. Κατά το pre-pruning, η κατασκευή του δέντρου ολοκληρώνεται όταν ο περαιτέρω διαχωρισμός δεν οδηγεί σε σημαντική βελτίωση του μοντέλου. Αντιθέτως, κατά το post-pruning, πρώτα κατασκευάζεται το πλήρες δέντρο, και στην συνέχεια αφαιρούνται οι κλάδοι που δεν αυξάνουν σημαντικά την επίδοση.

Στα προβλήματα παλινδρόμησης, η κατασκευή του δέντρου απόφασης είναι ίδια με προηγουμένως, αλλά πλέον το κριτήριο βελτιστοποίησης είναι η ελαχιστοποίηση του αθροίσματος των τετραγωνικών σφαλμάτων σε κάθε κόμβο. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η εκτίμηση της απόκρισης είναι η μέση τιμή των αποκρίσεων των παρατηρήσεων που ανήκουν στο εκάστοτε τελικό κόμβο.

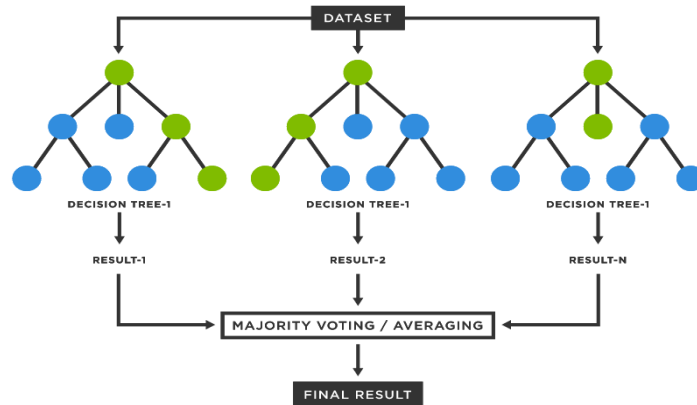
Πλέον, έχουν αναπτυχθεί διάφοροι αλγόριθμοι δέντρων απόφασης όπως ο C45 και ο REPTree.

### 3.2.1.10. Τυχαίο Δάσος (Random Forest)

Το τυχαίο δάσος είναι ένα σύνολο από δέντρα απόφασης, διαφορετικά μεταξύ τους, οι έξοδοι των οποίων συνδυάζονται, ώστε να σχηματιστεί μία μόνο εκτίμηση. Η συγκεκριμένη τεχνική αναπτύχθηκε ώστε να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της υπερπροσαρμογής των δέντρων απόφασης.

Κάθε δέντρο κατασκευάζεται ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα σε ένα σύνολο δεδομένων, που έχει προκύψει από το αρχικό σύνολο εκπαίδευσης, με την μέθοδο δειγματοληψίας bootstrap. Αυτό σημαίνει ότι, επιλέγεται ένα δείγμα, με επανάθεση, ώστε να σχηματιστεί διαφορετικό σύνολο εκπαίδευσης μεγέθους ίσο με το αρχικό για κάθε επιμέρους μοντέλο. Επιπλέον, η επιλογή του χαρακτηριστικού που βελτιστοποιεί τον διαχωρισμό σε κάθε κόμβο, δεν πραγματοποιείται στο σύνολο των χαρακτηριστικών, αλλά σε ένα τυχαίο υποσύνολό τους. Έτσι, εξασφαλίζεται ότι, τα δέντρα που προκύπτουν είναι διαφορετικά μεταξύ τους.

Οι προβλέψεις γίνονται συνδυάζοντας τα επιμέρους αποτελέσματα των δέντρων απόφασης. Συνήθως, εάν πρόκειται για πρόβλημα παλινδρόμησης, εξάγεται η μέση τιμή των επιμέρους εκτιμήσεων, ενώ για προβλήματα ταξινόμησης, χρησιμοποιείται μία μέθοδος ψήφου (voting) (βλ. παράγραφο μεθόδων Ensemble).



Σχήμα 3.11: Διαγραμματική απεικόνιση της δομής του τυχαίου δάσους. (<https://www.tibco.com/reference-center/what-is-a-random-forest>)

Αξίζει να σημειωθεί ότι, εάν παραληφθεί η δεύτερη τεχνική τυχαιοποίησης, δηλαδή σε κάθε κόμβο η διαδικασία της βελτιστοποίησης γίνει στο σύνολο των χαρακτηριστικών, τότε το μοντέλο ονομάζεται bagged trees.

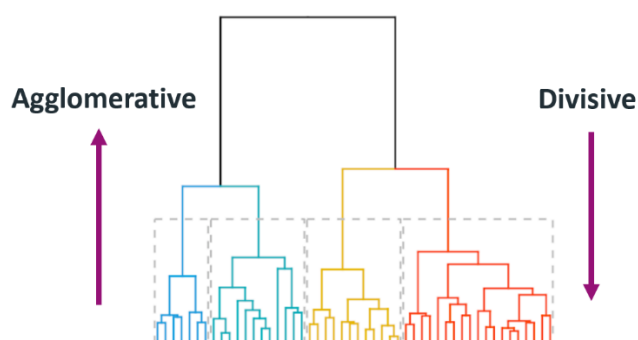
### 3.2.1.11. Αλγόριθμοι Μη Επιτηρούμενης Μηχανικής Μάθησης

Οι αλγόριθμοι μη επιτηρούμενης μάθησης εφαρμόζονται σε μη επισημασμένα δεδομένα, δηλαδή δεδομένα που δεν διαθέτουμε κάποια εκ των προτέρων γνώση για αυτά. Σε αυτή την περίπτωση, ο σκοπός δεν είναι η πρόβλεψη κάποιας μεταβλητής απόκρισης  $Y$ , αλλά η ανακάλυψη σχέσεων μεταξύ των χαρακτηριστικών και κρυφών δομών των δεδομένων. Η κύρια πρόκληση του συγκεκριμένου τύπου μάθησης είναι ότι η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων είναι κυρίως υποκειμενική και χρειάζεται κριτική σκέψη. Αυτό συμβαίνει διότι τα συμπεράσματα των μοντέλων δεν μπορούν να συγκριθούν με πραγματικές παρατηρήσεις, εφόσον δεν υπάρχουν.

Οι **μέθοδοι συσταδοποίησης**, χρησιμοποιούνται για την διαμέριση των δεδομένων σε ομάδες, με τέτοιο τρόπο, ώστε τα σημεία εντός των ομάδων να είναι όμοια, ενώ οι ομάδες να διαφέρουν μεταξύ τους. Πολλές φορές, μία ομάδα αντιπροσωπεύει κάποιο θέμα – κατηγορία, χωρίς όμως ο αλγόριθμος να το γνωρίζει. Η ερμηνεία του θέματος των ομάδων πραγματοποιείται από τον χρήστη. Αυτές οι τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε για την διερεύνηση της δομής των δεδομένων είτε σε προβλήματα κατηγοριοποίησης. Παραδείγματος χάρη, μία επιχείρηση μπορεί, μέσω της συσταδοποίησης, να διαχωρίσει τους καταναλωτές σε ομάδες, τις οποίες να χρησιμοποιήσει για της κατηγοριοποίηση νέων καταναλωτών. Οι πιο διαδεδομένες μέθοδοι συσταδοποίησης είναι οι **ιεραρχικές** και οι **μη ιεραρχικές**.

Οι **ιεραρχικές μέθοδοι** ομαδοποιούν τα δεδομένα σταδιακά. Αυτές με την σειρά τους, διαχωρίζονται σε δύο άλλες κατηγορίες: τις **συσσωρευτικές μεθόδους**, στις οποίες αρχικά κάθε παρατήρηση είναι μία ομάδα και στην συνέχεια οι δύο πιο κοντινές ομάδες συγχωνεύονται εωσότου να ικανοποιηθεί κάποιο κριτήριο τερματισμού, τις **διαιρετικές μεθόδους**, στις οποίες η διαδικασία ξεκινάει από μία ομάδα που περιέχει όλες τις παρατηρήσεις

και στην συνέχεια διαιρείται σε επιμέρους ομάδες. Η απόσταση των ομάδων είναι το κριτήριο βάσει του οποίου αυτές ενώνονται ή χωρίζονται.



Σχήμα 3.12: Διαγραμματική απεικόνιση ιεραρχικής ομαδοποίησης.  
(<https://harshsharma1091996.medium.com/hierarchical-clustering-996745fe656b>)

Οι **μη ιεραρχικές μέθοδοι** ομαδοποιούν τα δεδομένα σε συστάδες, των οποίων το πλήθος έχει προκαθοριστεί από τον χρήστη. Ο πιο δημοφιλής αλγόριθμος τέτοιου είδους είναι ο K-means.

Οι **μέθοδοι μείωσης διάστασης** χρησιμοποιούνται όταν ο αριθμός των μεταβλητών είναι υψηλός, οπότε η διαδικασία εκπαίδευσης ενός μοντέλου γίνεται αργή και είναι δύσκολη η εύρεση μίας καλής λύσης του προβλήματος. Η γενική ιδέα των συγκεκριμένων αλγορίθμων είναι η δημιουργία αναπαραστάσεων μικρότερης διάστασης των δεδομένων, που να διατηρούν όσο το δυνατόν περισσότερη πληροφορία. Συνήθως, η απόδοση του μοντέλου υστερεί, με εξαίρεση κάποιες περιπτώσεις που η μείωση της διάστασης συνεπάγεται μείωση του θορύβου. Τέλος, μία άλλη χρήση αυτών των μεθόδων είναι η οπτικοποίηση των πολυδιάστατων δεδομένων στον δισδιάστατο ή τρισδιάστατο χώρο, για να είναι εφικτή η παρατήρησή τους και ενδεχομένως η αναγνώριση χρήσιμων πληροφοριών.

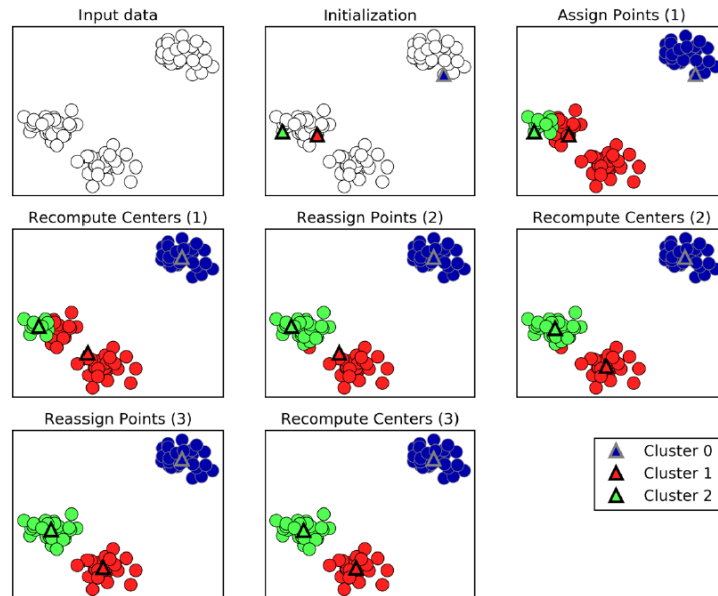
Στην παρούσα εργασία θα γίνει σύντομα αναφορά στον μη ιεραρχικό αλγόριθμο K-means και στην μέθοδο Ανάλυσης Κύριων Συνιστωσών (Principal Components Analysis).

### 3.2.1.12. Αλγόριθμος K-means

Ο αλγόριθμος K-means είναι ένας επαναληπτικός αλγόριθμος συσταδοποίησης, που έχει ως στόχο την ελαχιστοποίηση του αθροίσματος των τετραγώνων της απόστασης των σημείων που βρίσκονται σε μια συστάδα από το μέσο της συστάδας. Ο αριθμός των K ομάδων καθορίζεται από τον χρήστη εξ αρχής.

Αρχικά, ο αλγόριθμος επιλέγει τυχαία K κέντρα βάρους. Στο πρώτο βήμα κάθε επανάληψης, τα στοιχεία αντιστοιχίζονται στο πλησιέστερο κέντρο βάρους, βάσει ενός μέτρου απόστασης. Ως αποτέλεσμα, σχηματίζονται K συστάδες. Στο δεύτερο βήμα κάθε επανάληψης, υπολογίζονται τα νέα κέντρα βάρους των συστάδων, μέσω της μέσης τιμής των στοιχείων που περιέχουν. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι τα κέντρα να είναι σχετικά σταθερά, οπότε να μην προκύπτουν νέες συστάδες ή να καταλήγουν σε κάποιο τοπικό ελάχιστο.

Κατά αυτόν τον τρόπο, οι συστάδες διαχωρίζονται γραμμικά. Στην περίπτωση που τα δεδομένα δεν μπορούν να διαχωριστούν γραμμικά, εφαρμόζεται το τέχνασμα του πυρήνα, που περιγράφηκε στην παράγραφο με τα SVM.



Σχήμα 3.13: Διαγραμματική απεικόνιση του αλγορίθμου K-means.<sup>127</sup>

### 3.2.1.13. Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Components Analysis)

Η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών είναι μία τεχνική πολυμεταβλητής ανάλυσης που χρησιμοποιείται για την μείωση της διάστασης. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μία μέθοδο με σκοπό τον σχηματισμό νέων μεταβλητών, οι οποίες προκύπτουν ως γραμμικός συνδυασμός των αρχικών, έχουν μικρότερο πλήθος από αυτές και διατηρούν το μεγαλύτερο μέρος της πληροφορίας τους. Ως πληροφορία αναφέρεται το ποσοστό της συνολικής διασποράς των αρχικών δεδομένων. Ένα ακόμη πλεονέκτημά είναι ότι, αποτελεί ένας τρόπος αντιμετώπισης την πολυσυγγραμμικότητας, εφόσον οι νέες μεταβλητές είναι γραμμικά ασυσχέτιστες.

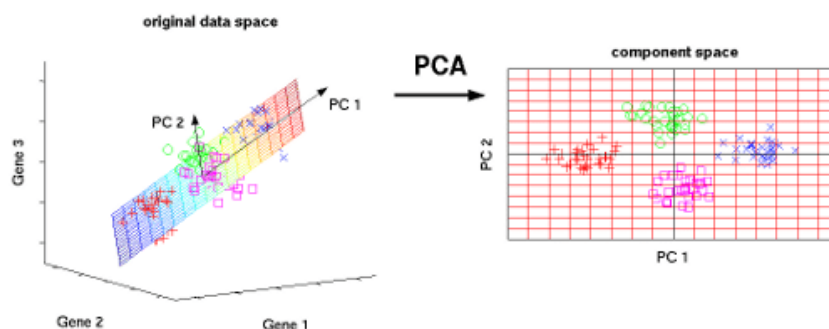
Η διαδικασία της Ανάλυσης Κύριων Συνιστωσών περιγράφεται ακολούθως: Καταρχάς, τα δεδομένα τυποποιούνται ώστε οι κύριες συνιστώσες να μην επηρεάζονται από τις διαφορετικές κλίμακες των μεταβλητών, οπότε να μην εξαρτώνται από εκείνες με την υψηλότερη διακύμανση. Στην συνέχεια, υπολογίζεται ο πίνακας συνδιακυμάνσεων των τυποποιημένων δεδομένων και υπολογίζονται οι ιδιοτιμές και τα ιδιοδιανύσματα. Οι ιδιοτιμές διατάσσονται σε φθίνουσα σειρά  $\lambda_1 > \lambda_2 > \dots > \lambda_p$  και σύμφωνα με αυτές διατάσσονται και τα ιδιοδιανύσματα  $a_1, a_2, \dots, a_p$ . Έτσι, δημιουργούνται  $p$  ασυσχέτιστες συνιστώσες  $Z_1, Z_2, \dots, Z_p$ , από τον γραμμικό συνδυασμό των αρχικών τυποποιημένων μεταβλητών  $X_1, X_2, \dots, X_p$ :

$$Z_i = \sum_{j=1}^p a_{ij} X_j$$

όπου  $a_{ij}$  είναι οι συντεταγμένες του  $i$  ιδιοδιανύσματος της αντίστοιχης ιδιοτιμής  $\lambda_i$ , οι οποίες ικανοποιούν την συνθήκη  $\sum_{j=1}^p a_{ij}^2 = 1$ . Τέλος, από αυτές επιλέγονται οι συνιστώσες που ερμηνεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό της ολικής μεταβλητότητας.

Κάθε κύρια συνιστώσα αποτελεί ένα υπερεπίπεδο, στο οποίο προβάλλονται τα δεδομένα. Εάν, μία κύρια συνιστώσα ερμηνεύει μεγάλο ποσοστό της ολικής μεταβλητότητας, η διασπορά των δεδομένων πάνω στο υπερεπίπεδο θα είναι όμοια με των αρχικών δεδομένων.

Η πρώτη κύρια συνιστώσα αντιστοιχεί στην μεγαλύτερη ιδιοτιμή και ερμηνεύει το μεγαλύτερο ποσοστό της μεταβλητότητας, η δεύτερη κύρια συνιστώσα αντιστοιχεί στην δεύτερη μεγαλύτερη ιδιοτιμή και ερμηνεύει το δεύτερο μεγαλύτερο ποσοστό της μεταβλητότητας κ.ο.κ. Το ποσοστό της μεταβλητότητας που ερμηνεύει μία συνιστώσα  $i$ , υπολογίζεται από τον λόγο της  $i$  μεγαλύτερης ιδιοτιμής προς το άθροισμα όλων των ιδιοτιμών.



Σχήμα 3.14: Γραμμική απεικόνιση της Ανάλυσης Κύριων Συνιστωσών

(<https://www.analyticsvidhya.com/blog/2022/03/learn-about-principal-component-analysis-in-details/>)

### 3.3. Τεχνικές αξιολόγησης των μοντέλων μηχανικής μάθησης

Ο σκοπός ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης είναι να κάνει ακριβείς προβλέψεις σε νέα δεδομένα, ανεξάρτητα από το σύνολο εκπαίδευσης. Με άλλα λόγια, να μάθει κάποιους γενικούς κανόνες από τα δεδομένα στα οποία προσαρμόζεται, ώστε να μπορεί να γενικευτεί. Σε περίπτωση που το μοντέλο δεν έχει καταφέρει να μάθει αυτούς τους κανόνες, οδηγεί σε φτωχές προβλέψεις. Αυτό το φαινόμενο λέγεται υποπροσαρμογή (underfitting). Γενικά, αντιμετωπίζεται εύκολα, συνήθως επεκτείνοντας με διάφορους τρόπους την διαδικασία της εκπαίδευσης. Αντιθέτως, όταν το μοντέλο έχει προσαρμοστεί πολύ καλά στο σύνολο εκπαίδευσης, δεν μπορεί να γενικευτεί. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται υπερπροσαρμογή (overfitting) και είναι ένα πρόβλημα που συναντάται πάντοτε, δεν μπορεί να εξαλειφθεί αλλά μπορεί να περιοριστεί.

Ένα σημαντικό στάδιο για την επιλογή του βέλτιστου μοντέλου είναι η αξιολόγησή του. Τονίζεται ότι, η αξιολόγηση του μοντέλου πραγματοποιείται μόνο σε δεδομένα που είναι ξένα με τα δεδομένα εκπαίδευσης. Τα μέτρα που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της απόδοσης και ο τρόπος με τον οποίο υπολογίζονται διαφέρουν αναλόγως τον αλγόριθμο, τα δεδομένα και το ίδιο το πρόβλημα. Στην πραγματικότητα η αξιολόγηση δεν αφορά μόνο στην απόδοση, αλλά λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως το υπολογιστικό κόστος, η μνήμη και η ερμηνευσιμότητα.



### 3.3.1. Μέτρα απόδοσης

Στην παλινδρόμηση χρησιμοποιούνται τα εξής μέτρα αξιολόγησης:

Ο **συντελεστή προσδιορισμού  $R^2$**  εκφράζει το ποσοστό της διασπορά της εξαρτημένης μεταβλητής που ερμηνεύεται από τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Λαμβάνει τιμές από 0 έως 1. Υψηλότερες τιμές του σημαίνουν καλύτερη προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα. Ο συντελεστής προσδιορισμού υπολογίζεται από τον τύπο:

$$R^2 = 1 - \frac{SSR}{SST}$$

όπου SSR και SST είναι το άθροισμα τετραγώνων των σφαλμάτων και το συνολικό άθροισμα τετραγώνων αντίστοιχα.

Ο **προσαρμοσμένος συντελεστής προσδιορισμού  $R^2_{adjusted}$**  πρόκειται για διόρθωση του συντελεστή προσδιορισμού, που θέτει «ποινή» στον αριθμό των ανεξάρτητων μεταβλητών ως εξής:

$$R^2_{adjusted} = 1 - \frac{\frac{SSR}{n-p}}{\frac{SST}{n-1}}$$

Με αυτόν τον τρόπο, αντιμετωπίζεται το πρόβλημα του συντελεστή προσδιορισμού, ο οποίος ακόμη και με την προσθήκη μίας στατιστικά μη σημαντικής ανεξάρτητης μεταβλητής αυξάνεται.

Το **Μέσο Απόλυτο Σφάλμα (Mean Absolut Error – MAE)** εκφράζει την μέση απόλυτη διαφορά των πραγματικών από τις εκτιμώμενες τιμές και έχει τύπο:

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i|$$

Το MAE δίνει την ίδια βαρύτητα σε όλα τα σφάλματα ανεξαρτήτου μεγέθους και δεν επηρεάζεται από ακραίες τιμές.

Το **Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα (Mean Squared Error – MSE)** υπολογίζεται ως ο μέσος όρος του αθροίσματος των τετραγώνων των σφαλμάτων, όπως φαίνεται στο τύπο:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

Σε αντίθεση με το MAE, το MSE δίνει μεγαλύτερη βαρύτητα στα μεγαλύτερα σφάλματα και επηρεάζεται από τις ακραίες τιμές.

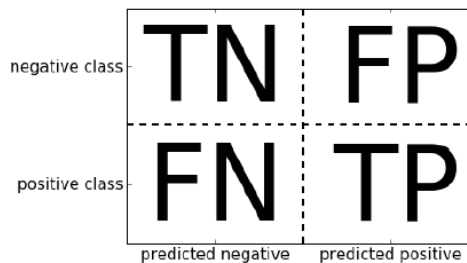
Η **Τετραγωνική Ρίζα Του Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (Root Mean Squared Error – RMSE)** που δίνεται από τον τύπο:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}$$

χρησιμοποιείται συχνότερα αντί του MSE, λόγω της ευκολότερης ερμηνείας της, που οφείλεται στο ότι, εκφράζεται σε μονάδες των ανεξάρτητων μεταβλητών.

Σχετικά με τα τρία τελευταία μεγέθη, λαμβάνουν τιμές μεγαλύτερες του μηδενός και για μικρότερες τιμές, τα σφάλματα είναι μικρότερα και το μοντέλο εξάγει καλύτερες προβλέψεις.

Στην **ταξινόμηση** χρησιμοποιούνται διαφορετικά μέτρα, τα οποία βασίζονται στον πίνακα σύγχυσης. Ο πίνακας σύγχυσης είναι ένας πίνακας που απεικονίζει την απόδοση ενός κατηγοριοποιητή, καταγράφοντας το πλήθος των ορθά ή λανθασμένα ταξινομημένων παρατηρήσεων κάθε κλάσης.



**Σχήμα 3.15:** Διαγραμματική απεικόνιση ενός πίνακα σύγχυσης<sup>127</sup>

Συγκεκριμένα, στην δυαδική ταξινόμηση ο πίνακας σύγχυσης έχει την μορφή που φαίνεται στο σχήμα 3.15. Διευκρινίζεται ότι, «θετικά» είναι τα στοιχεία της κατηγορίας που μελετάται (π.χ. η ΝΑ) και «αρνητικά» είναι τα στοιχεία της εναλλακτικής κατηγορίας (π.χ. υγιής νοητική κατάσταση). Έτσι, ορίζονται τα εξής μεγέθη:

**True Positive (TP)**

Ο αριθμός των παρατηρήσεων που ταξινομήθηκαν ορθώς ως θετικές.

**True Negative (TN)**

Ο αριθμός των παρατηρήσεων που ταξινομήθηκαν ορθώς ως αρνητικές.

**False Positive (FP)**

Ο αριθμός των παρατηρήσεων που ταξινομήθηκαν λανθασμένα ως θετικές.

**False Negative (FN)**

Ο αριθμός των παρατηρήσεων που ταξινομήθηκαν λανθασμένα ως αρνητικές.

Προφανώς, είναι επιθυμητή η ελαχιστοποίηση των λανθασμένων ταξινομημένων.

Σε αυτά τα μεγέθη βασίζονται τα ακόλουθα μέτρα αξιολόγησης των μοντέλων κατηγοριοποίησης.

**Ακρίβεια (Accuracy):** Το ποσοστό των ορθώς ταξινομημένων παρατηρήσεων

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

**Πιστότητα ή Αξιοπιστία (Precision):** Το ποσοστό των παρατηρήσεων που ταξινομήθηκαν ως θετικές και είναι πράγματι θετικές.

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}$$

**Ανάκληση ή Ευαισθησία (Recall ή Sencitivity):** Το ποσοστό των θετικών παρατηρήσεων που ταξινομήθηκαν ορθώς ως θετικές.

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

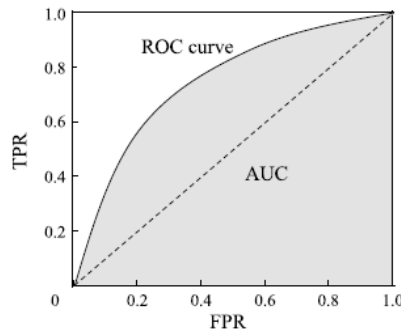
**Ειδικότητα (Specificity):** Το ποσοστό των αρνητικών παρατηρήσεων που ταξινομήθηκαν ορθώς ως αρνητικές.

$$Specificity = \frac{TN}{TN + FP}$$

**F-score:** Είναι ο αρμονικός μέσος της ακρίβειας και της ανάκλησης.

$$F = 2 \times \frac{precision \times recall}{precision + recall}$$

**Καμπύλη ROC (ROC Curve) – Area Under Curve (AUC):** Η καμπύλη ROC (*receiver operating characteristic curve*) απεικονίζει το ποσοστό των ορθώς θετικά ταξινομημένων παρατηρήσεων έναντι των λανθασμένα θετικά ταξινομημένων παρατηρήσεων για τις διάφορες τιμές διαχωρισμού (*threshold*) των κλάσεων. Ένας τρόπος μέτρησης της απόδοσης εκφρασμένος με μία τιμή είναι ο υπολογισμός του εμβαδού του χωρίου κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve – AUC). Κατηγοριοποιητές με καμπύλη κοντά στην πάνω αριστερή γωνία του διαγράμματος, άρα και AUC κοντά στο 1, έχουν καλύτερη επίδοση, ενώ ένας τυχαίος κατηγοριοποιητής έχει ως καμπύλη την διαγώνιο και AUC ίση με 0,5. Γενικά, υψηλότερες τιμές AUC σημαίνουν καλύτερη κατηγοριοποίηση.



Σχήμα 3.16: Καμπύλη ROC και Area Under Curve (AUC) <sup>125</sup>

Όσον αφορά στην ταξινόμηση  $n$  κλάσεων, μία προσέγγιση αξιολόγησης είναι ο υπολογισμός των μεγεθών που αναφέρθηκαν προηγουμένως για κάθε επιμέρους δυαδικό πίνακα σύγχυσης και στην συνέχεια της μέσης τιμής τους. Ενδεικτικά:

$$macro - Precision = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Precision_i, \quad macro - Recall = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Recall_i$$

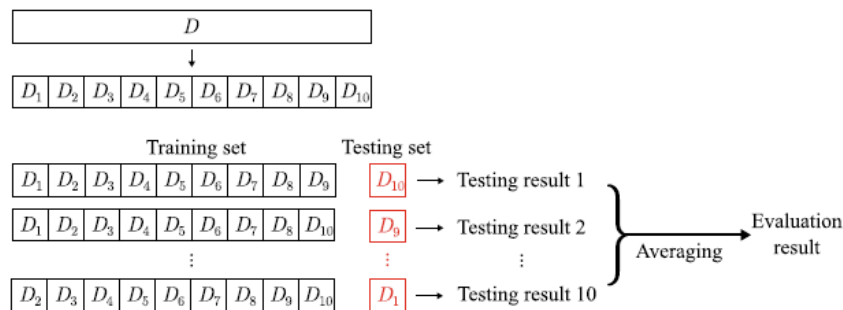
### 3.3.2. Μέθοδος διαχωρισμού Hold-Out

Κατά την μέθοδο διαχωρισμού **Hold-Out**, τα δεδομένα διαιρούνται τυχαία σε δύο ξένα υποσύνολα, το σύνολο εκπαίδευσης, από το οποίο το μοντέλο «μαθαίνει», και το σύνολο ελέγχου, στο οποίο γίνεται αξιολόγηση. Ο καθορισμός του μεγέθους των δύο υποσυνόλων είναι σημαντικός διότι, εάν το σύνολο ελέγχου είναι μεγάλο, τότε η μεταβλητότητα της αξιολόγησης θα είναι υψηλή, ενώ η μεροληψία της αξιολόγησης θα είναι υψηλή εάν το σύνολο ελέγχου είναι μικρό. Συνήθως, τα  $2/3$  ή τα  $4/5$  των δεδομένων χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του μοντέλου.

Αξίζει να αναφερθεί ότι, υπάρχουν δύο τρόποι περιορισμού της μεροληψίας της αξιολόγησης. Ο πρώτος είναι η διατήρηση της κατανομής των κλάσεων σε κάθε υποσύνολο, οπότε η μέθοδος δειγματοληψίας ονομάζεται στρωματοποιημένη. Ο δεύτερος είναι ο επαναλαμβανόμενος τυχαίος διαχωρισμός Hold-Out, δηλαδή ο τυχαίος διαχωρισμός και συνεπώς η αξιολόγηση του μοντέλου να επαναληφθούν πολλές φορές.

### 3.3.3. Διασταυρούμενη Επικύρωση (Cross-Validation)

Κατά την διασταυρούμενη επικύρωσης τα δεδομένα χωρίζονται τυχαία σε  $k$  ξένα μεταξύ τους υποσύνολα ίδιου μεγέθους. Τα  $k-1$  σύνολα χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του μοντέλου και το εναπομένον για την αξιολόγηση του. Η επικύρωση επαναλαμβάνεται  $k$  φορές μέχρι κάθε υποσύνολο να χρησιμοποιηθεί μία φορά ως σύνολο ελέγχου. Η διαδικασία ολοκληρώνεται υπολογίζοντας τον μέσο όρο των μέτρων απόδοσης. Η τεχνική αυτή ονομάζεται **k-fold cross validation**. Συνήθως, εφαρμόζονται οι 5 ή 10-fold cross validation. Σημειώνεται ότι, προκειμένου να περιοριστεί η μεροληψία της αξιολόγησης, ο τυχαίος διαχωρισμός μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές.



Σχήμα 3.17: Διαγραμματική απεικόνιση της 10-fold cross validation.<sup>125</sup>

Εάν το  $k$  ισούται με τον αριθμό των παρατηρήσεων, δηλαδή κάθε υποσύνολο περιέχει μόνο ένα στοιχείο και σε κάθε επανάληψη το μοντέλο ελέγχεται σε μία μόνο παρατήρηση, τότε

πρόκειται για την **Leave-One-Out**. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι το αυξημένο υπολογιστικό κόστος.

Όταν ο τυχαίος σχηματισμός των  $k$  υποσυνόλων γίνει με τέτοιο τρόπο που να διατηρείται η κατανομή των κλάσεων σε καθένα από αυτά, η τεχνική ονομάζεται **στρωματοποιημένη k-fold cross validation**.

Αναφορικά, άλλες παραλλαγές είναι η nested k-fold cross validation και η μέθοδος bootstrap.

### 3.4. Προεπεξεργασία δεδομένων (Data preprocessing)

Η ποιότητα των δεδομένων και η πληροφορία που φέρουν επηρεάζει άμεσα την ποιότητα των μοντέλων μηχανικής μάθησης. Πολλές φορές, στα πραγματικά δεδομένα εντοπίζονται προβλήματα που ορισμένοι αλγόριθμοι δεν μπορούν να αντιμετωπίσουν ή οδηγούν σε φτωχά αποτελέσματα. Η προεπεξεργασία δεδομένων αναφέρεται σε ένα σύνολο παρεμβάσεων για την μετατροπή των ακατέργαστων δεδομένων σε πιο χρήσιμα και κατανοητά. Πρόκειται για ένα απαραίτητο στάδιο της μηχανικής μάθησης, το οποίο απαιτεί πολύ χρόνο, αλλά οδηγεί στην ορθότερη και πιο αποτελεσματική ανάπτυξη μοντέλων. Ο τρόπος επεξεργασίας και επίλυσης των διάφορων ζητημάτων μπορεί να διαφέρουν αναλόγως τον αλγόριθμο. Ακολουθώς, γίνεται συνοπτική παρουσίαση μερικών βασικών μεθόδων.

#### 3.4.1. Διαχείριση ελλειπουσών τιμών

Οι περισσότεροι αλγόριθμοι δεν μπορούν να διαχειριστούν τις ελλείπουσες τιμές, φαινόμενο που είναι αρκετά συχνό στα πραγματικά δεδομένα. Μερικοί τρόποι αντιμετώπισης είναι οι εξής:

- ❖ Οι παρατηρήσεις που περιέχουν ελλείπουσες τιμές διαγράφονται από το σύνολο δεδομένων. Αυτή η προσέγγιση ενέχει τον κίνδυνο να χαθεί μεγάλο μέρος της πληροφορίας, ειδικά όταν το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό. Εφαρμόζεται καλύτερα όταν το ποσοστό των ελλειπουσών τιμών είναι μικρό σε σχέση με το συνολικό αριθμό των παρατηρήσεων και δεν υπάρχει ένα συγκεκριμένο μοτίβο που ακολουθούν.
- ❖ Εάν μία ανεξάρτητη μεταβλητή περιέχει πολλές ελλείπουσες τιμές (προτείνεται τουλάχιστον 60%) και δεν είναι στατιστικά σημαντική για την πρόβλεψη, τότε διαγράφεται. Πάλι υπάρχει ο κίνδυνος να χαθεί μεγάλο μέρος της πληροφορίας.
- ❖ Σε περίπτωση που οι ελλείπουσες τιμές σε μία ανεξάρτητη μεταβλητή δεν είναι πολλές, αντικαθίστανται από έναν αυθαίρετο αριθμό ή έναν αριθμό όπως η μέση τιμή, η διάμεσος ή η επικρατούσα τιμή. Εναλλακτικά, αντικαθίστανται παρεμβάλλοντας γραμμικά προηγούμενες τιμές.
- ❖ Οι ελλείπουσες τιμές εκτιμώνται με μεθόδους μηχανικής μάθησης όπως η γραμμική παλινδρόμηση ή η KNN.

### 3.4.2. Εντοπισμός ακραίων τιμών

Ακραίες τιμές θεωρούνται οι τιμές που διαφέρουν σημαντικά από τις υπόλοιπες παρατηρήσεις και μπορεί να είναι αποτέλεσμα σφαλμάτων καταγραφής, μέτρησης, ακραίων φαινομένων ή άλλων αιτιών. Ο εντοπισμός τους είναι σημαντικός διότι μπορεί να επηρεάσουν την καλή προσαρμογή ενός μοντέλου και την απόδοσή του. Μερικές μέθοδοι εντοπισμού είναι μέσω της οπτικοποίηση των δεδομένων (π.χ. παρατήρηση θηκογραμμάτων) ή τεχνικών όπως το Z-score, το ενδοτεταρτημοριακό εύρος και η συσταδοποίηση DBSCAN. Η αντιμετώπισή τους απαιτεί προσοχή και γνώση της πηγής τους. Κάποιοι ενδεικτικοί τρόποι είναι ο μετασχηματισμός των δεδομένων, η αντικατάσταση, η επεξεργασία τους ξεχωριστά από τα υπόλοιπα δεδομένα ή ακόμη και η διαγραφή των παρατηρήσεων.

### 3.4.3. Κωδικοποίηση κατηγορικών μεταβλητών

Η κωδικοποίηση μίας κατηγορικής μεταβλητής εξαρτάται από το εάν πρόκειται για ονομαστική (*nominal*) ή διατάξιμη (*ordinal*). Οι κλάσεις μίας διατάξιμης μεταβλητής μπορούν να κωδικοποιηθούν ως 1, 2, 3, ... βάσει της διάταξής τους (φθίνουσας ή αύξουσας). Αντιθέτως, μία ονομαστική μεταβλητή, δηλαδή μία μεταβλητή που οι κλάσεις της δεν διατάσσονται, δεν έχει νόημα να κωδικοποιηθεί με αυτόν τον τρόπο. Σε αυτές τις περιπτώσεις κατασκευάζονται ψευδομεταβλητές.

### 3.4.4. Κλιμάκωση δεδομένων (Feature scaling)

Γενικά, οι περισσότεροι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης δεν αποδίδουν καλά σε δεδομένα πολύ διαφορετικής κλίμακας. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι οι LDA, SVN, KNN και PCA. Αυτό συμβαίνει διότι, χαρακτηριστικά μεγαλύτερης κλίμακας ή διασποράς ασκούν μεγαλύτερη επίδραση που οδηγεί σε μεροληπτικές εκτιμήσεις. Η κλιμάκωση των δεδομένων αναφέρεται σε ένα σύνολο τεχνικών που χρησιμοποιούνται με σκοπό τα δεδομένα να μετασχηματιστούν σε ένα κοινό επίπεδο. Οι δύο πιο βασικές τεχνικές κλιμάκωσης είναι η κανονικοποίηση και η τυποποίηση.

Η κανονικοποίηση (*normalization*) ή κλιμάκωση *min-max* (*min-max scaling*) των δεδομένων μετασχηματίζει τα δεδομένα εντός του εύρους [0,1]. Δεν προτείνεται, όταν στην κατανομή του χαρακτηριστικού που κλιμακώνεται εντοπίζονται ακραίες τιμές, ενώ είναι χρήσιμη σε αλγορίθμους που δεν υποθέτουν κανονική κατανομή.

$$x_{norm} = \frac{x - \min(x)}{\max(x) - \min(x)}$$

Η τυποποίηση (*standardization*) των δεδομένων μετασχηματίζει τα δεδομένα ώστε να ακολουθούν τυποποιημένη κανονική κατανομή.

$$x_{stand} = \frac{x - \text{mean}(x)}{\text{std}(x)}$$

Η κλιμάκωση των δεδομένων ενδείκνυται να εφαρμόζεται πρώτα στο σύνολο εκπαίδευσης και έπειτα στο σύνολο ελέγχου.

### 3.4.5. Διαχείριση μη ισορροπημένων δεδομένων

Ένα άλλο πρόβλημα, που μπορεί να παρατηρηθεί σε δεδομένα κατηγοριοποίησης, είναι το μη ισορροπημένο δείγμα, το οποίο οδηγεί σε μεροληπτικές εκτιμήσεις. Αυτό συμβαίνει διότι, ο αλγόριθμος «μαθαίνει» πως η κλάση με το μικρότερο μέγεθος δεν είναι σημαντική. Το ζήτημα αντιμετωπίζεται εφαρμόζοντας μεθόδους επαναδειγματοληψίας (*resampling methods*) στο σύνολο εκπαίδευσης. Η επιλογή της κατάλληλης εξαρτάται από το πρόβλημα. Ενδεικτικά αναφέρονται οι ακόλουθες μέθοδοι:

- ❖ **Τυχαία υποδειγματοληψία (Random undersampling):** Αφαιρούνται τυχαία παρατηρήσεις από την πλειοψηφική κλάση της μεταβλητής απόκρισης, μέχρι να επέλθει εξισορρόπηση των κλάσεων. Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι χάνεται πληροφορία.
- ❖ **Τυχαία υπερδειγματοληψία (Random oversampling):** Επιλέγονται τυχαία παρατηρήσεις από την μειοψηφική κλάση της μεταβλητής απόκρισης, οι οποίες αντιγράφονται και προστίθενται στο σύνολο εκπαίδευσης, εφόσον να επέλθει εξισορρόπηση των κλάσεων. Η συγκεκριμένη τεχνική είναι προτιμότερη, διότι δεν χάνεται πληροφορία. Εντούτοις, υπάρχει ο κίνδυνος υπερπροσαρμογής, εφόσον έγινε προσθήκη αντιγράφων και όχι πραγματικά νέων δεδομένων. Μία παραλλαγή της συγκεκριμένης μεθόδου είναι η **Synthetic Minority Oversampling Technique (SMOTE)**, κατά την οποία παράγονται συνθετικές νέες παρατηρήσεις, οπότε περιορίζεται ο κίνδυνος υπερπροσαρμογής. Η κύρια ιδέα είναι ότι επιλέγεται τυχαία μία παρατήρηση από την μειοψηφική τάξη της μεταβλητής απόκρισης και ένας από τους  $k$  κοντινότερους γείτονές της. Η νέα παρατήρηση θα είναι ένα σημείο μεταξύ των δύο προηγούμενων. Η παραγωγή των συνθετικών σημείων ολοκληρώνεται όταν οι κλάσεις εξισορροπησθούν.

### 3.5. Επιλογή ανεξάρτητων μεταβλητών (Features Selection)

Η επιλογή των ανεξάρτητων μεταβλητών είναι μια απαραίτητη διαδικασία για την μείωση της διάστασης του προβλήματος. Οι κύριοι τρόποι επιλογής είναι φιλτράροντας τις μεταβλητές ως προς κάποιο στατιστικό κριτήριο ή συγκρίνοντας τις επιδόσεις ενός αλγορίθμου σε διαφορετικά υποσύνολα μεταβλητών.

Η πρώτη προσέγγιση δεν λαμβάνει υπόψη τον αλγόριθμο, αλλά μόνο στατιστικές πληροφορίες των ανεξάρτητων μεταβλητών στο πλαίσιο της μεταβλητής στόχο, οπότε πραγματοποιείται ως μέρος της προεπεξεργασίας, πριν το στάδιο της εκπαίδευσης. Ένα κριτήριο επιλογής είναι οι ανεξάρτητες μεταβλητές να σχετίζονται περισσότερο με την μεταβλητή στόχο. Αυτό διαπιστώνεται χρησιμοποιώντας στατιστικά εργαλεία, όπως ο συντελεστής γραμμικής συσχέτισης του Pearson, ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman, ο δείκτης του Kendall, ο έλεγχος  $\chi^2$  και η Ανάλυση των Διασπορών (ANOVA). Προφανώς, η επιλογή του κατάλληλου κριτηρίου βασίζεται στην φύση των ανεξάρτητων μεταβλητών και της μεταβλητής απόκρισης. Ένα άλλο κριτήριο επιλογής είναι το information gain το οποίο υπολογίζεται για διάφορα υποσύνολα των ανεξάρτητων μεταβλητών. Το πλεονέκτημα αυτών

των μεθόδων είναι το μικρό υπολογιστικό κόστος, σημαντικό όταν η ανάλυση αφορά σε δεδομένα μεγάλης διάστασης.

Η δεύτερη προσέγγιση περιλαμβάνει μεθόδους διερεύνηση πιθανών υποσυνόλων των ανεξάρτητων μεταβλητών ως προς την επίδοση του αλγορίθμου μηχανικής μάθησης σε αυτά. Οι μέθοδοι αυτές είναι επαναληπτικές και έχουν υψηλότερο υπολογιστικό κόστος σε σχέση με την προηγούμενη περίπτωση, αλλά συνήθως είναι πιο ακριβείς. Κάποιες τεχνικές αυτού του είδους είναι οι ακόλουθες.

❖ **Επιλογή προς τα εμπρός (Forward selection):** Η διαδικασία ξεκινάει με το μηδενικό μοντέλο το οποίο δεν περιέχει καμία ανεξάρτητη μεταβλητή και στην συνέχεια προστίθενται μία μία μεταβλητές. Σε κάθε επανάληψη προστίθεται η μεταβλητή που βελτιώνει περισσότερο το μοντέλο, ως προς κάποιο μέτρο απόδοσης. Όταν, η προσθήκη άλλων μεταβλητών δεν οδηγεί σε σημαντική βελτίωση, τότε η διαδικασία τερματίζεται.

❖ **Επιλογή προς τα πίσω (Backward selection):** Αυτή η διαδικασία ξεκινάει από το πλήρες μοντέλο, δηλαδή το μοντέλο που περιέχει όλες τις μεταβλητές, και στην συνέχεια αφαιρούνται μία μία μεταβλητές. Σε κάθε επανάληψη αφαιρείται η μεταβλητή που είναι λιγότερο σημαντική στο μοντέλο.

Υπάρχουν και άλλες προσεγγίσεις. Αλγόριθμοι που στηρίζονται στην δομή των δέντρων απόφασης βαθμολογούν ούτως ή άλλως τις μεταβλητές ως προς την σημαντικότητα τους και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή των πιο σημαντικών. Αυτό συμβαίνει με την μέθοδο του κλαδέματος. Επίσης, ρυθμίζοντας τις παραμέτρους ενός μοντέλου με την προσθήκη κάποιου όρου – ποινής, όπως στην περίπτωση της παλινδρόμησης Lasso, πραγματοποιείται ταυτόχρονα επιλογή μεταβλητών. Μία άλλη μέθοδος είναι η προβολή των δεδομένων σε χώρο μικρότερης διάστασης. Παραδείγματος χάρη, εφαρμόζοντας PCA και επιλέγοντας τις πιο σημαντικές συνιστώσες.

### 3.6. Νευρωνικά Δίκτυα

Τα νευρωνικά δίκτυα είναι ένα σύνολο αλγορίθμων μηχανικής μάθησης που προσομοιάζουν την δομή και την λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου, ώστε να μιμηθούν τον τρόπο ερμηνείας και μάθησης. Ένας νευρώνας λαμβάνει ερεθίσματα από άλλους νευρώνες μέσω των συνάψεων και παράγει το δικό του σήμα. Αυτή την λογική ακολουθεί και το νευρωνικό δίκτυο. Η κύρια δομή του περιλαμβάνει το επίπεδο εισόδου (input layer), ένα ή περισσότερα διαδοχικά επίπεδα αποτελούμενα από υπολογιστικούς κόμβους, γνωστούς ως νευρώνες και το επίπεδο εξόδου (output layer). Οι νευρώνες λαμβάνουν πληροφορίες από άλλους νευρώνες, τις οποίες επεξεργάζονται μέσω κάποιας μαθηματικής συνάρτησης και παράγουν μία απόκριση. Επίσης, τα επίπεδα μεταξύ της εισόδου και της εξόδου ονομάζονται κρυφά επίπεδα (hidden layers).

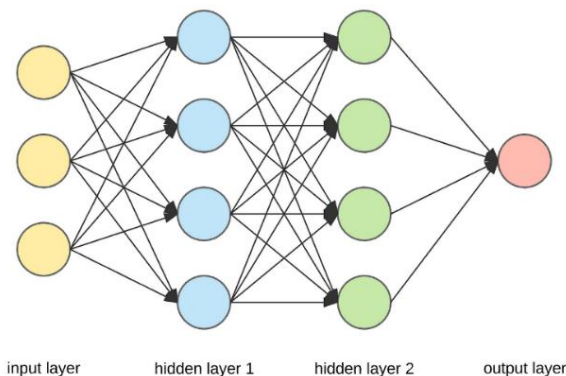
Η προσθήκη περισσότερων επιπέδων δίνει την δυνατότητα απάντησης σε περίπλοκα ερωτήματα. Ένα νευρωνικό δίκτυο που αποτελείται από πολλά επίπεδα, ονομάζεται deep neural network, οπότε πλέον πρόκειται για μοντέλο βαθιάς μάθησης.



Ένα νευρωνικό δίκτυο ορίζεται από το πλήθος των κρυφών επιπέδων, το πλήθος των νευρώνων που περιλαμβάνει κάθε κρυφό επίπεδο, το πλήθος των εξόδων και τον τρόπο που αυτά συνδέονται και οργανώνονται.

Γενικά, πρόκειται για πολύ χρήσιμα εργαλεία ειδικά στην επίλυση περίπλοκων εργασιών Μηχανικής Μάθησης. Υπάρχει πληθώρα εφαρμογών τους ειδικά σε προβλήματα εικόνας ή κειμένου, ενώ πρόκειται για τον πυρήνα της βαθιάς μάθησης.

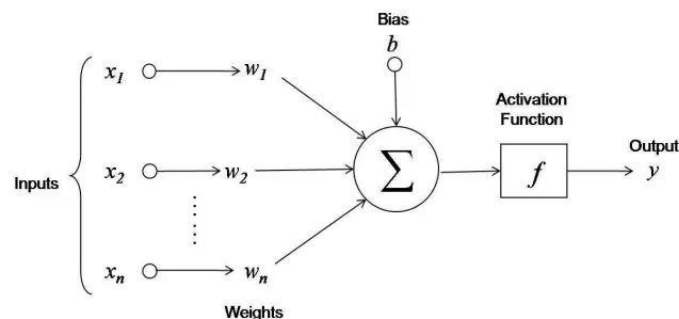
Στην συνέχεια, θα παρουσιαστούν συνοπτικά μερικά βασικά είδη νευρωνικών δικτύων που εντοπίζονται στην βιβλιογραφική ανασκόπηση του Κεφαλαίου 3.



Σχήμα 3.18: Διαγραμματική απεικόνιση ενός νευρωνικού δικτύου.

### 3.6.1. Feedforward Neural Networks (FNN)

Τα Feedforward Neural Networks είναι ένα είδος νευρωνικού δικτύου, στα οποία η πληροφορία ρέει από το επίπεδο εισόδου προς τα κρυφά επίπεδα και καταλήγει στο επίπεδο εξόδου, ακολουθώντας μόνο μία κατεύθυνση. Κάθε νευρώνας ενός στρώματος παράγει μία έξοδο, η οποία προκύπτει εφαρμόζοντας μία μη γραμμική συνάρτηση, την συνάρτηση ενεργοποίησης, σε ένα σταθμισμένο άθροισμα των εξόδων του προηγούμενου στρώματος. Συνήθως, πριν την εφαρμογή της συνάρτησης ενεργοποίησης στο σταθμισμένο άθροισμα προστίθεται ένας σταθερός όρος μεροληψίας, όχι απαραίτητα ίδιος σε κάθε νευρώνα. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι την εξαγωγή του επιθυμητού αποτελέσματος στο επίπεδο εξόδου. Το μόνο επίπεδο που δεν επιτελεί κάποια υπολογιστική διεργασία είναι της εισόδου.



Σχήμα 3.19: Διαγραμματική απεικόνιση της λειτουργίας του τεχνητού νευρώνα.

<https://towardsdatascience.com/first-neural-network-for-beginners-explained-with-code-4cfd37e06eaf>

Η σχέση που συνδέει την έξοδο ενός νευρωνικού δικτύου  $k$  επιπέδων με την είσοδο δίνεται από τον τύπο:

$$y_{hat} = f(W_k f(W_{k-1} h_{k-2} + b_{k-1}) + b_k)$$

όπου  $y_{hat}$  είναι η απόκριση,  $W_i$  είναι ο πίνακας βαρών του  $i$  επιπέδου,  $b_i$  είναι το διάνυσμα όρων μεροληψίας του  $i$  επιπέδου και  $h_i$  η έξοδος του  $i$  επιπέδου. Για το πρώτο κρυφό επίπεδο η έξοδος έχει την μορφή:

$$h_1 = W_1 x + b_1$$

με  $x$  το διάνυσμα εισόδου.

Τα βάρη και οι όροι μεροληψίας βελτιστοποιούνται με σκοπό την εξαγωγή ακριβέστερων εκτιμήσεων, δηλαδή της ελαχιστοποίησης του σφάλματος. Στην πραγματικότητα αναζητούνται οι κατάλληλες παράμετροι που ελαχιστοποιούν κάποια συνάρτηση του σφάλματος, που ονομάζεται συνάρτηση κόστους. Η ρύθμιση των παραμέτρων ονομάζεται μάθηση. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι μάθησης, αλλά η πιο γνωστή είναι η backpropagation η οποία ελαχιστοποιεί το σφάλμα με την μέθοδο gradient descent ανατροφοδοτώντας το σφάλμα προς τα πίσω, δηλαδή ξεκινώντας από τον κοντινότερο στην έξοδο νευρώνα και προχωρώντας προς τα πίσω. Η μεταβολή του βάρους ενός νευρώνα, ώστε να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα  $E$ , φαίνεται στην σχέση:

$$w_{new} = w_{old} - \eta \frac{\partial E}{\partial w_{new}}$$

Ο συντελεστής  $\eta$  ονομάζεται ρυθμός μάθησης (*learning rate*) και παίρνει τιμές από 0 έως 1. Σημειώνεται ότι, η συγκεκριμένη τεχνική χρησιμοποιείται στην ρύθμιση και άλλων τύπων νευρωνικών δικτύων.

Μία ειδική κατηγορία FNN είναι τα πολυεπίπεδα Perceptrons (Multilayer Perceptrons – MLP) στα οποία τα επίπεδα είναι πλήρως συνδεδεμένα μεταξύ τους, δηλαδή κάθε νευρώνας ενός στρώματος είναι πλήρως συνδεδεμένος με κάθε νευρώνα του επόμενου στρώματος.

Η συνάρτηση ενεργοποίησης  $f$  είναι μία μη γραμμική συνάρτηση, η οποία κάνει το μοντέλο πιο ευέλικτο και ικανό να επιλύσει περίπλοκα προβλήματα. Τις περισσότερες φορές, τα κρυφά επίπεδα χρησιμοποιούν την ίδια συνάρτηση ενεργοποίησης, ενώ στο επίπεδο εξόδου χρησιμοποιείται διαφορετική, αναλόγως την φύση του προβλήματος. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες συναρτήσεις ενεργοποίησης παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα 3.2.

|   |  |
|---|--|
| <b>Σιγμοειδής συνάρτηση</b>   | $f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$  |
| <b>Υπερβολική εφαπτομένη</b>  | $f(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}}$   |
| <b>Rectified Linear Unit (ReLU)</b>   | $f(x) = \max(0, x)$  |
| <b>Leaky ReLU</b>   | $f(x) = \max(0.1x, x)$   |
| <b>Softmax</b><br>Χρησιμοποιείται συνήθως όταν είναι επιθυμητή η εξαγωγή μίας κατανομής πιθανοτήτων για πολλές κλάσεις εξόδου. Συχνή χρήση στα CNN και RNN. | $f(z_i) = \frac{\exp(z_i)}{\sum_j \exp(z_j)}$<br>Το $z_i$ είναι η έξοδος του $i$ νευρώνα του τελευταίου κρυφού επιπέδου. |

**Πίνακας 3.2:** Βασικές συναρτήσεις ενεργοποίησης

### 3.6.2. Συνελκτικά Νευρωνικά Δίκτυα (Convolutional Neural Networks – CNN)

Τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα είναι από τα πιο πετυχημένα νευρωνικά δίκτυα και χρησιμοποιούνται κυρίως σε προβλήματα ταξινόμησης εικόνων ή ανίχνευσης κάποιου αντικειμένου, χωρίς την επίβλεψη κάποιου ανθρώπου. Λειτουργούν όμοια με τον τρόπο που ο ανθρώπινος εγκέφαλος επεξεργάζεται οπτικά ερεθίσματα και έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και μοτίβα. Η διαφοροποίηση από τα υπόλοιπα είδη νευρωνικών δικτύων είναι μία διεργασία που ονομάζεται συνέλιξη και επιτελείται στα συνελκτικά επίπεδα. Ουσιαστικά πρόκειται για ένα φιλτράρισμα των εικόνων, ώστε να αναγνωριστούν τοπικά χαρακτηριστικά, τα οποία συνδυάζονται για τον σχηματισμό πιο περίπλοκων χαρακτηριστικών που η απουσία ή παρουσία τους κρίνει το τελικό αποτέλεσμα. Τα CNN αποτελούνται κυρίως από τρία είδη επιπέδων, τα συνελκτικά επίπεδα (convolutional layer), τα στρώματα συσσώρευσης (pooling layer) και τα πλήρως συνδεδεμένα στρώματα (fully connected layers).

Προκειμένου να γίνουν πιο κατανοητές οι έννοιες που θα ακολουθήσουν, πρέπει να διευκρινιστεί ότι μία έγχρωμη εικόνα αποτελεί έναν τρισδιάστατο πίνακα από τιμές των pixels, στο οποίο οι δύο διαστάσεις είναι χωρικές και αφορούν στο ύψος και το πλάτος και η τρίτη διάσταση είναι το χρώμα. Εάν η εικόνα είναι ασπρόμαυρη ο πίνακας είναι δισδιάστατος. Το συνελκτικό επίπεδο χρησιμοποιείται για την εξαγωγή τοπικών χαρακτηριστικών από τις εικόνες. Εφαρμόζεται ένα φίλτρο (μπορεί και περισσότερα, αλλά για λόγους συντομίας γίνεται αναφορά μόνο σε ένα), δηλαδή ένας πίνακας μικρότερης διάστασης από της εικόνας, ο οποίος διέρχεται από την εικόνα και σε κάθε περιοχή εφαρμόζεται συνέλιξη. Αυτό σημαίνει ότι, τα στοιχεία του φίλτρου πολλαπλασιάζονται με τα στοιχεία του πίνακα της εκάστοτε περιοχής και στην συνέχεια προστίθενται. Η διαδικασία ολοκληρώνεται όταν το φίλτρο έχει περάσει από κάθε περιοχή της εικόνας, οπότε έχει σχηματιστεί ένας νέος δισδιάστατος πίνακας ή ισοδύναμα μία νέα συνελκτική εικόνα, που ονομάζεται feature map. Σημειώνεται ότι, εάν πρόκειται για έγχρωμη εικόνα, το φίλτρο περνάει από τα τρία δισδιάστατα επίπεδα που αντιστοιχούν σε κάθε χρώμα, εξάγονται τρεις νέοι πίνακες οι οποίοι προστίθενται σε έναν, εφόσον το χρώμα έχει αξιοποιηθεί σαν πληροφορία και δεν χρειάζεται περεταιίρω. Οι περιοχές που μοιάζουν ή είναι

ίδιες με το φίλτρο παράγουν μεγαλύτερες τιμές. Τελικά, το feature map μετασχηματίζεται μέσω μίας συνάρτησης ενεργοποίησης, συνήθως της ReLU και εισέρχεται στο επόμενο επίπεδο, το οποίο μπορεί να είναι είτε συνελκτικό είτε επίπεδο συσσώρευσης. Εάν είναι συνελκτικό, η δομή του CNN μπορεί να γίνει ιεραρχική.

Το επίπεδο συσσώρευσης ή αλλιώς το επίπεδο υποδειγματοληψίας κατά βάση επιτελεί μείωση της διάστασης του feature map που έχει προκύψει από το συνελκτικό επίπεδο. Πρόκειται για ένα φίλτρο, το οποίο εφαρμόζει μία στατιστική συνάρτηση σε κάθε υποπεριοχή του feature map, με σκοπό την σύνοψή του σε μία μικρότερη εικόνα. Κατά αυτόν τον τρόπο χάνεται πληροφορία, αλλά μειώνεται ο κίνδυνος υπερπροσαρμογής. Ο πιο γνωστός τύπος υποδειγματοληψίας είναι ο max pooling, κατά τον οποίο από κάθε υποπεριοχή διατηρείται μόνο η μέγιστη τιμή.

Τα πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα χρησιμοποιούνται για τον σχηματισμό της τελικής εξόδου, για αυτόν τον λόγο βρίσκονται στο τέλος του CNN. Ονομάζονται πλήρως συνδεδεμένα διότι, κάθε νευρώνας ενός επιπέδου συνδέεται με όλους τους νευρώνες του προηγούμενου και επόμενου επιπέδου. Γενικά, μοιάζουν πολύ με τα επίπεδα ενός νευρωνικού δικτύου τροφοδότησης.

Πριν τα πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα, εφαρμόζεται ένα flatten layer, το οποίο μετασχηματίζει κάθε πολυδιάστατο feature map στην μία διάσταση, δηλαδή σε ένα διάνυσμα. Πλέον, έχουν αναπτυχθεί διάφορες αρχιτεκτονικές CNN. Μία από τις πρώτες είναι το LeNet-5, που χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για την αναγνώριση χειρόγραφων αριθμών. Άλλοι τύπου CNN που έχουν κατασκευαστεί είναι οι AlexNet, VGGNet, GoogLeNet, ResNet, DenseNet και InceptionV3.

### 3.6.3. Recurrent Neural Network (RNN)

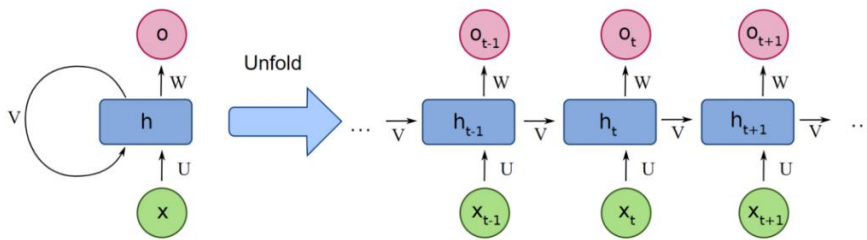
Τα Recurrent Neural Networks χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία ακολουθιακών δεδομένων, όπως είναι ένα κείμενο, μία χρονοσειρά ή μία βιολογική σειρά. Σε αντίθεση με τους προηγούμενους τύπους νευρωνικών δικτύων, στους οποίους οι εισόδοι και οι εξόδοι είναι ανεξάρτητοι, στα RNN η έξοδος θεωρείται ότι εξαρτάται από τις προηγούμενες εισόδους, δηλαδή τους όρους της ακολουθίας. Για παράδειγμα, σε ένα κείμενο η σειρά και η θέση κάθε λέξης παίζουν ρόλο στην εξαγωγή νοήματος. Η ιδιότητα που τα χαρακτηρίζει είναι η «μνήμη» τους, αποθηκεύουν πληροφορίες από προηγούμενες εισόδους στο κρυφό επίπεδο (κρυφή κατάσταση), τις οποίες χρησιμοποιούν για τον σχηματισμό της επόμενης εξόδου. Η έξοδος μπορεί να είναι κάποια ακολουθία, όπως ένα μεταφρασμένο κείμενο ή ένας αριθμός.

Το RNN επεξεργάζεται την είσοδο – ακολουθία διαδοχικά. Στο χρονικό βήμα  $t$ , το  $t$  στοιχείο της ακολουθίας εισέρχεται στο κρυφό επίπεδο, το οποίο συνυπολογίζοντας την κρυφή κατάσταση του προηγούμενου βήματος και εφαρμόζοντας μία συνάρτηση ενεργοποίησης, σχηματίζει την έξοδο. Τα βάρη που χρησιμοποιούνται από το επίπεδο εισόδου στο κρυφό επίπεδο, από το κρυφό επίπεδο στο επίπεδο εξόδου και από το ένα κρυφό επίπεδο στο επόμενο, καθώς και η συνάρτηση ενεργοποίησης είναι ίδια για κάθε χρονικό βήμα. Με αυτόν τον τρόπο, το δίκτυο επεξεργάζεται με τον ίδιο τρόπο κάθε στοιχείο της ακολουθίας. Η διαδικασία που περιγράφηκε, μπορεί να εκφραστεί με τον μαθηματικό τύπο:

$$O_t = f(Ux_t + Vh_{t-1} + W)$$

όπου  $x_t$  και  $O_t$  είναι η είσοδος και η έξοδος αντίστοιχα στο χρονικό βήμα  $t$ ,  $h_{t-1}$  η κρυφή κατάσταση στο χρονικό βήμα  $t-1$ ,  $f$  η συνάρτηση ενεργοποίησης και  $U$ ,  $V$ ,  $W$  τα βάρη.

Όταν η πληροφορία δεν ρέει μόνο προς την μία κατεύθυνση, δηλαδή μόνο προς τα εμπρός ή μόνο προς τα πίσω, αλλά το δίκτυο μαθαίνει και από τις δύο κατευθύνσεις, τότε πρόκειται για Bidirectional Recurrent Neural Network (Bi-RNN). Σε αυτή την περίπτωση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στοιχεία από παρελθοντικά και μελλοντικά βήματα.

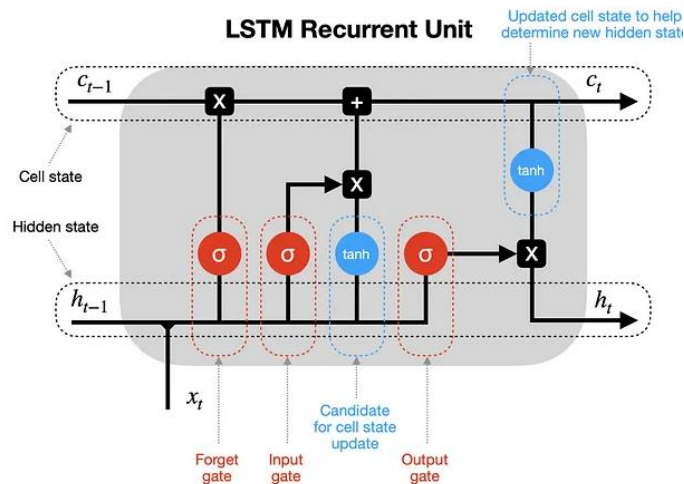


Σχήμα 3.20: Διαγραμματική απεικόνιση RNN

Ένα σημαντικό πρόβλημα των RNN, που αφορά στην κλίση της καμπύλης κόστους συναρτήσεως των παραμέτρων του μοντέλου, είναι το gradient vanishing. Συναντάται όταν, η κλίση είναι πολύ μικρή, οπότε καθώς κάποιοι παράμετροι μειώνονται, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί στο σφάλμα, γίνονται μη σημαντικοί. Αυτό συμβαίνει σε RNN με πολλά επίπεδα και οδηγεί στην πολύ αργή και με μεγάλο υπολογιστικό κόστος εκπαίδευση των αρχικών επιπέδων. Τα νευρωνικά δίκτυα LSTM και GRU χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος.

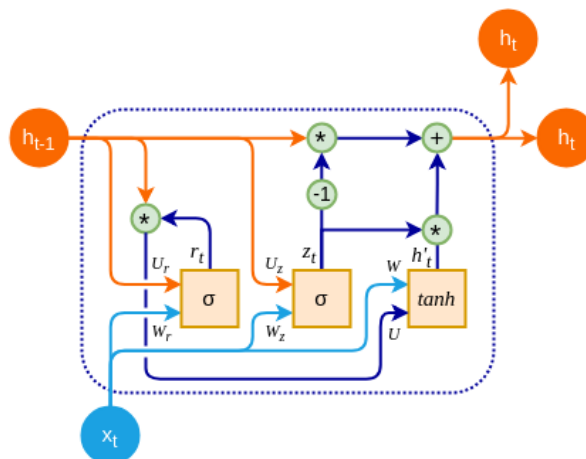
Τα νευρωνικά δίκτυα **Long Short-Term Memory (LSTM)** είναι ένας τύπος RNN με κύριο χαρακτηριστικό τους, ότι «θυμούνται» επιλεκτικά πληροφορίες. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενός μηχανισμού που ονομάζεται κύτταρο και ελέγχει την προσθήκη ή την παράλειψη πληροφοριών. Το κύτταρο αποτελείται από τρεις πύλες. Η πύλη επιλεκτικής συγκράτησης (*forgetting gate*) ρυθμίζει ποιες παρελθοντικές πληροφορίες θα συγκρατηθούν, η πύλη εισόδου (*input gate*) ρυθμίζει ποιες νέες πληροφορίες θα συγκρατηθούν και η πύλη εξόδου (*output gate*) ρυθμίζει ποιες πληροφορίες θα εξαχθούν. Έτσι, πλέον εκτός της κρυφής κατάστασης, υπάρχει και η κατάσταση του κυττάρου.

Η επιλογή που επιτελεί μία πύλη, βασίζεται σε μία σιγμοειδή συνάρτηση που εφαρμόζεται σε ένα σταθμισμένο άθροισμα της κρυφής κατάστασης του προηγούμενου χρονικού βήματος και της εισόδου στο παρόν χρονικό βήμα. Ως αποτέλεσμα λαμβάνεται ένας πίνακας με τιμές από 0 έως 1. Τιμές κοντά στο 0 σημαίνουν ότι η αντίστοιχη πληροφορία παραλείπεται, ενώ τιμές κοντά στο 1 σημαίνουν ότι η αντίστοιχη πληροφορία χρησιμοποιείται. Μια πιο σαφής εικόνα του μηχανισμού του κυττάρου φαίνεται στο σχήμα 3.21.



**Σχήμα 3.21:** Διαγραμματική απεικόνιση ενός κυττάρου LSTM. (<https://towardsdatascience.com/lstm-recurrent-neural-networks-how-to-teach-a-network-to-remember-the-past-55e54c2ff22e>)

Τα νευρωνικά δίκτυα **Gated Recurrent Unit (GRU)** είναι ένας τύπος RNN, παρόμοιοι σχεδιασμού με τα LSTM. Η διαφορά εντοπίζεται στον μηχανισμό με τον οποίο ελέγχεται η πληροφορία. Αυτός αποτελείται από την πύλη ανανέωσης (updated gate), η οποία ρυθμίζει την ποσότητα της νέας πληροφορίας που είναι απαραίτητη και την πύλη επανεκκίνησης (reset gate), η οποία ρυθμίζει την ποσότητα της παρελθοντικής πληροφορίας που είναι απαραίτητη. Η επιλογή που κάνει μία πύλη βασίζεται πάλι σε μία σιγμοειδής συνάρτηση που εφαρμόζεται σε ένα σταθμισμένο άθροισμα της κρυφής κατάστασης του προηγούμενου χρονικού βήματος και της εισόδου του παρόντος χρονικού βήματος. Παρατηρείται ότι, στα GRU δεν υπάρχει κατάσταση κυττάρου.



**Σχήμα 3.22:** Διαγραμματική απεικόνιση ενός μηχανισμού GRU. (<https://www.oreilly.com/library/view/python-deep-learning/9781789348460/88bbd930-3e25-47ab-9a50-b7d8c324994f.xhtml>)

Ακόμη, δεν έχει αποδειχθεί εάν κάποιος από τους δύο τύπους RNN υπερτερεί. Αυτό που έχει διαπιστωθεί όμως, είναι ότι πολλές φορές δίνουν ισοδύναμα αποτελέσματα.

### 3.7. Ensemble Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης

Οι τεχνικές ensemble είναι στρατηγικές συνδυασμού διαφορετικών μοντέλων μηχανικής μάθησης με σκοπό την επίλυση ενός προβλήματος. Εάν το ensemble αποτελείται από αλγορίθμους ίδιου τύπου, ονομάζεται ομογενές ενώ όταν είναι διαφορετικού τύπου, ονομάζεται ετερογενές. Το σημαντικό είναι τα επιμέρους μοντέλα να είναι όσο το δυνατόν πιο ακριβή και διαφοροποιημένα. Τα δύο χαρακτηριστικά συχνά είναι αντικρουόμενα, οπότε είναι απαραίτητη η εύρεση μίας ισορροπίας. Όταν η ακρίβεια είναι πολύ υψηλή, μπορεί μέρος της να «θυσιαστεί» προκειμένου να ενισχυθεί η διαφορετικότητα. Αποδεικνύεται ότι, όσο το πλήθος των επιμέρους μοντέλων αυξάνεται, τόσο το σφάλμα μειώνεται εκθετικά.

Οι πιο δημοφιλείς στρατηγικές συνδυασμού των διαφορετικών μοντέλων είναι η voting, η bagging, η boosting και η stacking.

Προς χάριν ευκολίας, σε αυτή την ενότητα θα γίνει αναφορά μόνο σε κατηγοριοποιητές. Φυσικά, όλες οι μέθοδοι μπορούν να επεκταθούν και σε προβλήματα παλινδρόμησης.

#### 3.7.1. Voting

Οι επιμέρους κατηγοριοποιητές εκπαιδεύονται ανεξάρτητα και οι εκτιμήσεις τους συνδυάζονται με μία μέθοδο ψήφου. Τέτοιες είναι οι:

- ❖ **Hard Voting:** Η τελική εκτίμηση είναι η εκτίμηση που εξάγεται από την πλειοψηφία των κατηγοριοποιητών
- ❖ **Soft Voting:** Τα επιμέρους μοντέλα εξάγουν μία πιθανότητα για κάθε κλάση. Η τελική εκτίμηση είναι η κλάση με την μεγαλύτερη μέση πιθανότητα.
- ❖ **Weighted Voting:** Η διαφοροποίηση με την προηγούμενη μέθοδο είναι η χρήση του σταθμισμένου μέσου. Στηρίζεται στην υπόθεση ότι, κάποιοι κατηγοριοποιητές συμβάλουν περισσότερο στον σχηματισμό της τελικής εκτίμησης από κάποιους άλλους.

#### 3.7.2. Bagging

Η μέθοδος bagging, γνωστή και ως bootstrap aggregation, χρησιμοποιείται για την κατασκευή όσο το δυνατόν πιο διαφοροποιημένων και ανεξάρτητων επιμέρους μοντέλων. Συγκεκριμένα, θεωρώντας ένα σύνολο εκπαίδευσης μεγέθους  $m$  και κάνοντας τυχαία επιλογή με επανάθεση, σχηματίζονται νέα σύνολα εκπαίδευσης μεγέθους  $m$ . Προφανώς, σε κάθε τέτοιο σύνολο θα υπάρχουν παρατηρήσεις που θα εμφανίζονται περισσότερες από μία φορές. Κάθε σύνολο χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση ενός μοντέλου, δηλαδή εάν έχουν σχηματιστεί  $T$  νέα σύνολα εκπαίδευσης, προσαρμόζονται παράλληλα  $T$  διαφορετικά μοντέλα. Η τελική εκτίμηση προκύπτει εφαρμόζοντας μία μέθοδο ψήφου.

Η τεχνική bagging έχει το πλεονέκτημα ότι μειώνει την μεταβλητότητα των εκτιμήσεων και το μοντέλο που προκύπτει μπορεί να γενικευτεί με ακρίβεια σε νέα δεδομένα. Έτσι, μειώνεται ο κίνδυνος υπερπροσαρμογής. Παρόλα αυτά έχει μεγάλο υπολογιστικό κόστος και τα αποτελέσματα είναι δύσκολα ερμηνεύσιμα.

Υπενθυμίζεται ότι, η μέθοδος χρησιμοποιείται και στα bagged trees. Συγκεκριμένα, από το αρχικό σύνολο εκπαίδευσης και εφαρμόζοντας δειγματοληψία με επανάθεση, δημιουργούνται

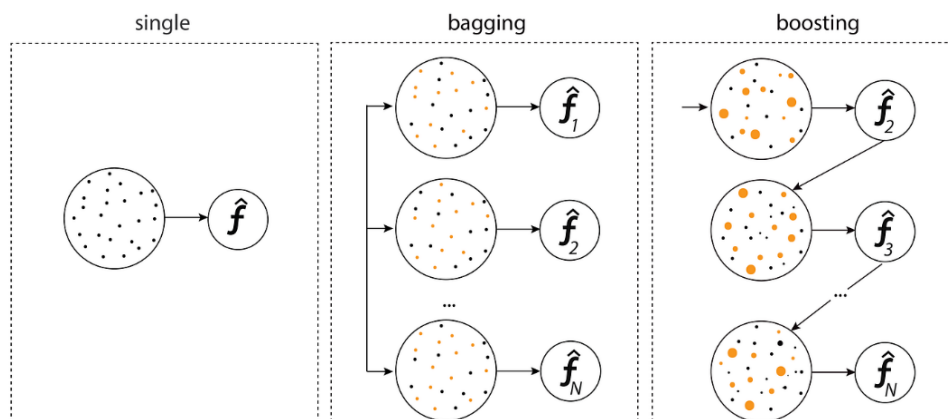
η νέα σύνολα, ίδιου μεγέθους με το αρχικό, σε καθένα από τα οποία εκπαιδεύεται ένα δέντρο απόφασης. Η εκπαίδευση κάθε δέντρου είναι ανεξάρτητη από τα άλλα. Τελικά, οι προβλέψεις παράγονται συνδυάζοντας τις επιμέρους εκτιμήσεις των δέντρων απόφασης, είτε με κάποιο υπολογισμό, όπως η μέση τιμή, είτε με κάποια μέθοδο ψήφου. Η διαφορά από το τυχαίο δάσος είναι ότι, σε κάθε κόμβο το χαρακτηριστικό που βελτιστοποιεί την διαδικασία επιλέγεται από το σύνολο των χαρακτηριστικών και όχι από κάποιο υποσύνολό τους.

### 3.7.3. Boosting

Η μέθοδος Boosting περιλαμβάνει αλγόριθμους που συνδυάζουν αδύναμα μοντέλα, ώστε να σχηματίσουν ένα ισχυρό μοντέλο, ελαχιστοποιώντας το σφάλμα εκπαίδευσης. Πρόκειται για μία ακολουθία μοντέλων, καθένα από τα οποία επιχειρεί να διορθώσει τα λάθη του προηγούμενου. Αυτό επιτυγχάνεται με την διαδικασία που περιγράφεται: Αρχικά, ένα μοντέλο εκπαιδεύεται σε ένα τυχαίο υποσύνολο των δεδομένων. Στην συνέχεια, τα δεδομένα σταθμίζονται, με τέτοιο τρόπο ώστε οι παρατηρήσεις που δεν ταξινομήθηκαν ορθά από το μοντέλο να έχουν περισσότερες πιθανότητες να επιλεγούν σε ένα νέο τυχαίο υποσύνολο δεδομένων. Σε αυτό εκπαιδεύεται το επόμενο μοντέλο. Στην συνέχεια, το σύστημα των δύο μοντέλων ελέγχεται, υπολογίζεται το σφάλμα και ταυτοποιούνται οι παρατηρήσεις που ταξινομήθηκαν λανθασμένα. Βάσει αυτών τα βάρη των δεδομένων προσαρμόζονται εκ νέου και η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι το πλήθος των μοντέλων να φτάσει έναν προκαθορισμένο αριθμό.

Η συγκεκριμένοι αλγόριθμοι μπορούν να διαχειριστούν ελλείπουσες και ακραίες τιμές, ενώ τα δεδομένα δεν χρειάζονται προεπεξεργασία. Επιπλέον, εξαιτίας της επαναλαμβανόμενης προσπάθειας μείωσης του σφάλματος, μειώνεται η μεροληψία του μοντέλου, αλλά αυξάνεται ο κίνδυνος υπερπροσαρμογής. Τέλος, πραγματοποιούν μείωση διάστασης του προβλήματος, εφόσον δίνουν προτεραιότητα στα χαρακτηριστικά που οδηγούν σε πιο ακριβή αποτελέσματα.

Οι πιο γνωστοί αλγόριθμοι boosting είναι οι Adaptive Boosting (AdaBoost), Gradient Boosting και Extreme Gradient Boosting (XGBoost).



Σχήμα 3.23: Σύγκριση bagging-boosting (<https://medium.com/@senozanAleyna/ensemble-boosting-bagging-and-stacking-machine-learning-6a09c31df778>)



### 3.7.4. Stacking

Η λογική της τεχνικής stacking είναι πολύ απλή. Στο πρώτο επίπεδο, ένα σύνολο κατηγοριοποιητών εκπαιδεύονται παράλληλα με την μέθοδο k-fold cross validation. Στο δεύτερο επίπεδο, οι προβλέψεις που εξάγονται από το σύνολο εκπαίδευσης χρησιμοποιούνται ως σύνολο εκπαίδευσης ενός άλλου κατηγοριοποιητή, που ονομάζεται meta learner, και κάνει τις τελικές προβλέψεις. Το συνολικό μοντέλο ελέγχεται στο σύνολο ελέγχου. Ο meta learner χρησιμοποιείται για την βελτίωση των αποτελεσμάτων.

Σε αντίθεση με τις περιπτώσεις bagging και boosting, στις οποίες οι επιμέρους αλγόριθμοι συνήθως είναι ομογενείς, στην τεχνική stacking προτιμάται να χρησιμοποιούνται ετερογενείς αλγόριθμοι.

Δύο σημαντικά μειονεκτήματα είναι ο κίνδυνος υπερπροσαρμογής και η υψηλή περιπλοκότητα του καθιστά δύσκολη την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

128–130

## 3.8. Επεξεργασία Φυσικής Γλώσσας (Natural Language Preprocessing – NLP)

Ένα σημαντικό πεδίο της μηχανικής μάθησης είναι η επεξεργασία φυσικής γλώσσας που έχει ως στόχο μία μηχανή να κατανοήσει τον λόγο όπως οι άνθρωποι. Αυτό επιτυγχάνεται με μεθόδους στατιστικής, μηχανικής μάθησης και βαθιάς μάθησης. Η NLP βρίσκει πληθώρα χρήσιμων εφαρμογών στην πραγματική ζωή. Ενδεικτικά παραδείγματα είναι η αναγνώριση ομιλίας από εφαρμογές όπως η Siri, ο αυτόματος εντοπισμός, η διαγραφή ή αποκλεισμός απειλητικών σχολίων στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης και η εξόρυξη γνώμης (sentiment analysis) που βοηθάει στην ανίχνευση ψυχικών ασθενειών.

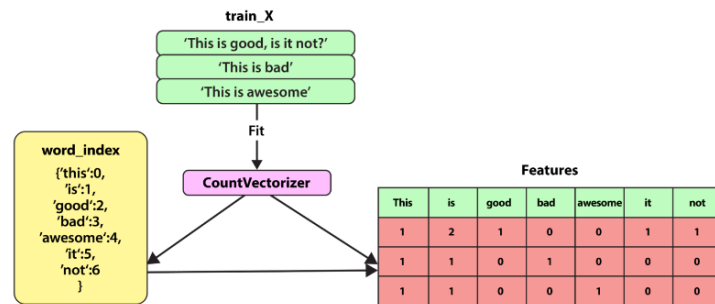
Επειδή το συγκεκριμένο πεδίο δεν αφορά το θέμα της παρούσας εργασίας και αναφέρεται μόνο για λόγους πληρότητας, ακολουθεί σύντομη αναφορά κάποιων βασικών μεθόδων.

Η NLP λειτουργεί αναγνωρίζοντας χρήσιμες σχέσεις μεταξύ των μερών του λόγου (λέξεις, φράσεις, προτάσεις) και περιλαμβάνει τεχνικές προεπεξεργασίας, εξαγωγής χαρακτηριστικών (*features extraction*) και μοντελοποίησης. Αναλόγως το πρόβλημα, συχνά απαιτείται προεπεξεργασία των δεδομένων, ώστε το κείμενο να μετατραπεί σε μία πιο κατανοητή μορφή για τον εκάστοτε αλγόριθμο μηχανικής μάθησης. Ένας δεύτερος στόχος είναι η βελτίωση της απόδοσης του μοντέλου, αφαιρώντας περιττά στοιχεία. Τέτοιες τεχνικές είναι οι:

- ❖ Μετατροπή των γραμμάτων σε πεζά.
- ❖ Αφαίρεση σημείων στίξης.
- ❖ Αφαίρεση λέξεων που εμφανίζονται συχνά (stop words) ή σπάνια.
- ❖ Stemming: Ο περιορισμός λέξεων στην ρίζα τους.
- ❖ Lemmatization: Η αντιστοίχιση λέξεων σε μία άλλη βάσει ενός λεξικού.
- ❖ Tokenization: Η διαίρεση του συνόλου των κειμένων σε μικρότερα τμήματα, λόγου χάρη λέξεις και άλλα μεμονωμένα συστατικά του λόγου ή ακολουθίες n λέξεων (ngrams). Η συλλογή των μοναδικών τέτοιων στοιχείων ονομάζεται λεξικό.

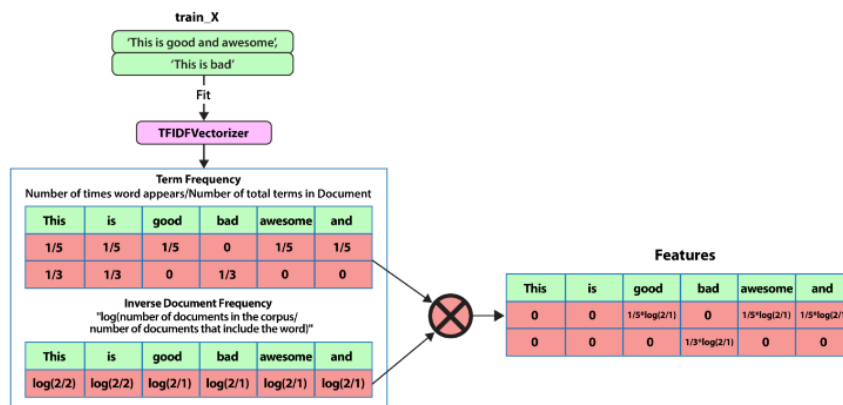
Ένα άλλο πολύ σημαντικό στάδιο είναι η εξαγωγή χαρακτηριστικών. Συνήθως, ως χαρακτηριστικά χρησιμοποιούνται αριθμητικές διανυσματικές αναπαραστάσεις κειμένου (word embeddings) οι οποίες είναι κατανοητές από τους αλγορίθμους. Δυο από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι οι Bag of Word και η TF-IDF.

**Bag of Words:** Κάθε κείμενο αντιστοιχίζεται σε ένα διάνυσμα μήκους ίσο με το μέγεθος του λεξικού και με συντεταγμένες τις συχνότητες εμφάνισης κάθε στοιχείου του λεξικού.



Σχήμα 3.24: Διαγραμματική απεικόνιση της τεχνικής Bag of Words (<https://www.deeplearning.ai/resources/natural-language-processing/>)

**TF-IDF (Term Frequency – Inverse Document Frequency):** Σε αντίθεση με την τεχνική Bag of Words, η TF-IDF λαμβάνει υπόψη την σημαντικότητα κάθε στοιχείου του λεξικού. Χωρίζεται σε δύο μέρη. Ο όρος Term Frequency (TF) αναφέρεται στην σχετική συχνότητα εμφάνισης ενός στοιχείου στο κείμενο. Ο όρος Inverse Document Frequency (IDF) μετράει την σημαντικότητα μίας συγκεκριμένης λέξης στο σύνολο των κειμένων και ορίζεται ως ο λογάριθμος του λόγου του πλήθους των κειμένων προς τον αριθμό των κειμένων στα οποία εμφανίζεται το συγκεκριμένο στοιχείο. Αυτός περιορίζει της επίδραση των συχνών λέξεων, όπως το «και» ή των άρθρων. Τελικά, οι δύο όροι πολλαπλασιάζονται και σε κάθε κείμενο αντιστοιχίζεται ένα διάνυσμα μήκους ίσο με το μέγεθος του λεξικού και συντεταγμένες το προηγούμενο γινόμενο κάθε στοιχείου του λεξικού.



Σχήμα 3.25: Διαγραμματική απεικόνιση της τεχνικής TF-IDF (<https://www.deeplearning.ai/resources/natural-language-processing/>)

Πιο σύγχρονες τεχνικές είναι η χρήση των προεπεξεργασμένων δικτύων Word2Vec, η GLoVe και η εξαγωγή χαρακτηριστικών από νευρωνικά δίκτυα κατά το στάδιο της εκπαίδευσής τους.

Η μοντελοποίηση πραγματοποιείται με κλασσικές μεθόδους μηχανικής μάθησης, στους οποίους εισάγονται τα word embeddings. Τα νευρωνικά δίκτυα και τα δίκτυα βαθιάς μάθησης μπορούν να επεξεργαστούν τα δεδομένα κειμένου χωρίς την εκ των προτέρων μετατροπή τους σε αριθμητικά. Τέλος, έχουν αναπτυχθεί μοντέλα ειδικά για NLP, όπως είναι η οικογένεια των προεκπαιδευμένων μοντέλων BERT.

### 3.9. Επεξεργασία Εικόνας

Η προεπεξεργασία των δεδομένων εικόνας περιλαμβάνει ένα σύνολο μαθηματικών και στατιστικών τεχνικών, με σκοπό την κατάλληλη μετατροπή των εικόνων σε μία μορφή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τον επιθυμητό αλγόριθμο μηχανικής μάθησης. Αυτή η διαδικασία είναι απαραίτητη πριν την χρήση ορισμένων αλγορίθμων, διότι απαιτούν οι εικόνες να έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Ένα παράδειγμα είναι τα CNN που δέχονται ως είσοδο εικόνες μόνο ίδιου μεγέθους. Επίσης, είναι σημαντικό βήμα πριν οποιαδήποτε μοντελοποίηση, εφόσον μπορεί να μειώσει τον χρόνο εκπαίδευσης του μοντέλου και την ταχύτητα του, ενώ μπορεί να βελτιώσει την απόδοσή του.

Κάποιες βασικές μετατροπές είναι οι ακόλουθες:

- ❖ **Μετατροπή σε ασπρόμαυρο (grayscale):** Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η περιπλοκότητα, εφόσον μία εικόνα αντιστοιχεί σε έναν πίνακα. Συνήθως χρησιμοποιείται όταν το χρώμα δεν είναι σημαντικό στο ερώτημα που μελετάται.
- ❖ **Μετατροπή του μεγέθους (resizing):** Μετατροπή των εικόνων στις επιθυμητές διαστάσεις, με σκοπό την σμίκρυνση, την μεγέθυνση ή της αλλαγή του λόγου των διαστάσεων. Υπάρχουν πολλές προσεγγίσεις εκ των οποίων σε κάποιες δεν χάνεται πληροφορία, όπως στην προσαρμογή ή στην προσθήκη μαύρων ή λευκών περιοχών, ενώ σε άλλες χάνεται πληροφορία όπως η περικοπή.
- ❖ **Κανονικοποίηση της έντασης (normalization):** Πρόκειται για την προβολή των pixels σε ένα συγκεκριμένο εύρος τιμών. Με αυτόν τον τρόπο, όλες οι εικόνες είναι ισότιμες.

Επίσης, προκειμένου να αυξηθεί η διαφορετικότητα ή το μέγεθος του δείγματος, χρησιμοποιούνται τεχνικές αύξησης των δεδομένων (**data augmentation**). Εφαρμόζονται στις υπάρχουσες εικόνες, με σκοπό την δημιουργία νέων, που θα προστεθούν στο σύνολο. Τέτοιες τεχνικές είναι η περιστροφή, η μετατόπιση, η οριζόντια ή κάθετη αναστροφή, η αλλαγή φωτεινότητας και η περικοπή κατά την οποία η εικόνα που προκύπτει προσαρμόζεται στις διαστάσεις της αρχικής.

Οι ιατρικές εικόνες<sup>131,132</sup>, όπως οι sMRI και fMRI, χρειάζονται ειδική μεταχείριση, εφόσον πρόκειται για περίπλοκες απεικονίσεις, με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Επιπλέον, επηρεάζονται από πολλά σφάλματα, τα οποία πρέπει να ελαχιστοποιηθούν πριν την χρήση. Τα κυρίως βήματα επεξεργασίας των MRI εγκεφάλου είναι τα εξής:

- **Μείωση του θορύβου (*Denoising*):** Ο τυχαίος θόρυβος μπορεί να οφείλεται σε σφάλματα του τομογράφου ή του περιβάλλοντος. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι αφαίρεσης του θορύβου, με το φιλτράρισμα (*filtering methods*) να είναι η προτιμότερη. Μέθοδοι αποδοχής χαμηλών συχνοτήτων (*low pass filters*), όπως το Gaussian filter, έχουν το μειονέκτημα ότι αφαιρούν τις μεγάλες συχνότητες με αποτέλεσμα η εικόνα να θολώνει. Αυτό το πρόβλημα βελτιώνεται με την χρήση άλλων μεθόδων, όπως το anisotropic diffusion filter (ADF) και τα φίλτρα που βασίζονται στους μετασχηματισμούς wavelet. Επίσης, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές που στηρίζονται στην αραιή αναπαράσταση, δηλαδή θεωρείται ότι μία εικόνα με θόρυβο μπορεί να προσεγγιστεί από μία αναπαράσταση χωρίς θόρυβο σε έναν χώρο χαμηλότερης διάστασης. Οι πιο κλασικές χρησιμοποιούν τους μετασχηματισμούς Fast Fourier ή Discrete cosine και αφαιρούν τους συντελεστές που σχετίζονται με τον θόρυβο. Μία πιο ειδική μέθοδος είναι η κατασκευή λεξικών (*dictionaries*), με σκοπό την αραιή αναπαράσταση των εικόνων μέσω γραμμικών συνδυασμών των στοιχείων του λεξικού. Άλλη κατηγορία φίλτρων στηρίζεται στα μέτρα αυτό-ομοιότητας της εικόνας. Παραδείγματος χάρη, το nonlocal means αντικαθιστά κάθε pixel με τον μέσο όρο γειτονικών pixels, που έχουν σταθμιστεί βάσει μίας συνάρτησης ομοιότητας με το αρχικό.
- **Διόρθωση ανομοιογένειας (*Inhomogeneity correction*):** Η διαφορές στην ομοιογένεια μεταξύ των MRI παρατηρούνται στις χαμηλές συχνότητες και οφείλονται σε ατέλειες των πηνίων ραδιοσυχνότητας και σε κινήσεις του υποκειμένου. Είναι απαραίτητο να αφαιρεθούν διότι οδηγούν σε μεροληπτικά αποτελέσματα και επηρεάζουν άλλες διαδικασίες όπως η τμηματοποίηση και η εγγραφή. Η εκ των προτέρων αντιμετώπιση δεν προτιμάται διότι απαιτεί επιπλέον λογισμικό και χρόνο. Η εκ των υστέρων αντιμετώπιση περιλαμβάνει τεχνικές φιλτραρίσματος (*homomorphic filter, homomorphic unsharp mask*), προσαρμογής σε μία επιφάνεια (*surface fitting*), ιστογραμμάτων και αλγόριθμους που στηρίζονται στην ακριβέστερη τμηματοποίηση (*fuzzy c-means, μέγιστης προσδοκίας EM*).
- **Εγγραφή (*Registration*):** Η εγγραφή μίας εικόνας είναι η διαδικασία ευθυγράμμισης δύο εικόνων, δηλαδή η χαρτογράφησή τους στο ίδιο σύστημα συντεταγμένων με τέτοιο τρόπο ώστε ισοδύναμα σημεία να βρίσκονται στην ίδια τοποθεσία σε έναν κοινό χώρο. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις που οι απεικονίσεις του ίδιου αντικειμένου έχουν ληφθεί σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, όπως στις fMRI, ή όταν είναι επιθυμητή η αντιστοίχιση διαφορετικού είδους απεικονίσεων. Επίσης, εφαρμόζονται στην χαρτογράφηση των απεικονίσεων βάσει ενός προτύπου (*template*). Συνήθως χρησιμοποιείται κάποιος μετασχηματισμός, οι παράμετροι του οποίου εκτιμώνται από έναν αλγόριθμο βελτιστοποίησης κάποιου μέτρου ομοιότητας.
- **Κανονικοποίηση έντασης (*Normalization*):** Πολλές φορές η ένταση των MRI διαφέρει αναλόγως τον τομογράφο. Αυτή η διαφορά δεν είναι ούτε τυχαίος θόρυβος, ούτε ανομοιογένεια. Η μετατροπή των pixels σε ένα επιθυμητό εύρος πραγματοποιείται για την αντιμετώπιση αυτού του φαινομένου. Έτσι, οι ίδιοι ιστοί απεικονίζονται σε ένα κοινό εύρος σε όλες τις εικόνες. Η πιο συνηθισμένη μέθοδος είναι η μετατροπή της εικόνας ώστε το ιστόγραμμα έντασής της να ταυτίζεται με ένα επιθυμητό.
- **Εξαγωγή του εγκεφάλου (*Brain extraction*):** Πρόκειται για την διαδικασία εξαγωγής της δομής του εγκεφάλου και αφαίρεσης άλλων στοιχείων, όπως το κρανίο. Υπάρχουν πολλές

σχετικές στρατηγικές που χρησιμοποιούνται, κάποιες από αυτές βασίζονται στην ένταση, στην μορφολογία ή σε κάποιον άτλα (atlas-based). Πλέον, έχουν αναπτυχθεί πλήρως αυτοματοποιημένες μέθοδοι εξαγωγής του εγκεφάλου, όπως το Brain Extraction Tool (BET).

- **Τμηματοποίηση (Segmentation):** Κατά την τμηματοποίηση, η εικόνα διαιρείται σε ανόμοια, μη επικαλυπτόμενα, σχετικά ομοιογενή τμήματα, που ονομάζονται περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest – ROI). Ένας τρόπος είναι η χρήση των αλγορίθμων Region-Growing, όπως οι simple threshold, connected threshold, Otsu's threshold και ο αλγόριθμος watershed. Η βασική ιδέα είναι ότι, ξεκινώντας από ένα τυχαίο pixel, γίνεται σύγκριση με τα γειτονικά pixels και ομαδοποίηση των όμοιων βάσει κάποιου κριτηρίου. Άλλη κατηγορία αλγορίθμων είναι οι level-based, οι οποίοι χρησιμοποιούν μερικές διαφορικές εξισώσεις για τον διαδοχικό σχηματισμό των καμπύλων που διαχωρίζουν την εικόνα σε τμήματα. Ενδεικτικά αναφέρονται οι τμηματοποίηση Fast Marching, Shape Detection, Geodesic Active Contour και Canny Edge. Επίσης, μία προσέγγιση είναι να χρησιμοποιηθεί κάποιος άτλας, δηλαδή ένα πρότυπο που οριοθετεί τις κύριες ανατομικές δομές και περιλαμβάνει τις συντεταγμένες τους. Η πιο απλή τέτοια μέθοδος είναι η διαδοχική επισήμανση (label propagation), κατά την οποία η εικόνα εγγράφεται στον άτλα, θεωρώντας ότι πολλές από τις κύριες ανατομικές δομές θα βρίσκονται περίπου στα ίδια pixels και ο αλγόριθμος επιχειρεί να αντιστοιχίσει τις επισημάνσεις του άτλα στις περιοχές της εικόνας.
- **Εξαγωγή χαρακτηριστικών:** Κυρίως χρησιμοποιούνται ως μεταβλητές: στατιστικά χαρακτηριστικά πρώτης τάξης, πίνακες Gray-level co-occurrence (GLCM) και μορφολογικά ή δομικά χαρακτηριστικά των περιοχών που μελετώνται. Σημειώνεται ότι, χαρακτηριστικά μπορούν να εξαχθούν και από CNN.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

## Εφαρμογή

### 4.1. Σκοπός της ανάλυσης

Σκοπός της ακόλουθης ανάλυσης ήταν ο ακριβέστερος διαχωρισμός της HND από τη NA, σημαντικός διαχωρισμός για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής παρέμβασης. Αυτό επιχειρήθηκε ενισχύοντας τα δημογραφικά δεδομένα και τους γνωστικούς ελέγχους, που από μόνοι τους είναι καθοριστικά εργαλεία για την διάγνωση των δύο παθολογικών καταστάσεων, με αριθμητικά δεδομένα από μαγνητικές τομογραφίες και εφαρμόζοντας μεθόδους μηχανικής μάθησης κατηγοριοποίησης. Σημειώνεται ότι, το σύνολο των δεδομένων διατέθηκε από ειδικό νευρολόγο.

### 4.2. Παρουσίαση δεδομένων

Τα δεδομένα της παρούσας εργασίας περιλαμβάνουν δημογραφικά δεδομένα (ηλικία, φύλο, χρόνος εκπαίδευσης), βαθμολογίες σε γνωστικούς ελέγχους (MMSE, ACER), την ύπαρξη ή όχι αλληλόμορφων E4 και τον όγκο 31 περιοχών από κάθε ημισφαίριο του εγκεφάλου.

Σχετικά με την ύπαρξη ή όχι αλληλόμορφων E4, πρόκειται για μία κατασκευασμένη μεταβλητή, που δεν υπήρχε στο αρχικό σύνολο δεδομένων. Η δημιουργία της βασίστηκε σε δύο άλλες μεταβλητές, η καθεμία από τις οποίες υποδείκνυε το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης (E2, E3, E4) που εντοπίστηκε σε κάθε αλληλόμορφο του χρωμοσώματος 19 για κάθε ασθενή. Εάν τουλάχιστον μία από τις δύο αρχικές μεταβλητές, λάμβανε την τιμή E4, δηλαδή είχε εντοπιστεί τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο E4 στον ασθενή, η κατασκευασμένη μεταβλητή λαμβάνει την τιμή 1, σε αντίθετη περίπτωση λαμβάνει την τιμή 0, δηλαδή δεν υπάρχει κανένα αλληλόμορφο E4. Η αρχική πρόθεση ήταν να μελετηθεί και η ύπαρξη του αλληλόμορφου E2, το οποίο θεωρείται προστατευτικό για την νόσο, αλλά τα σχετικά δεδομένα ήταν ελάχιστα (μόνο 2 παρατηρήσεις).

Όσον αφορά τους όγκους, αυτοί υπολογίστηκαν από τις μαγνητικές τομογραφίες των ασθενών με αυτοματοποιημένο τρόπο από το λογισμικό FreeSurfer. Πρόκειται για ένα ανοιχτό λογισμικό χαρτογράφησης του ανθρώπινου εγκεφάλου που επεξεργάζεται και αναλύει μαγνητικές τομογραφίες και αναπτύχθηκε από το Athinoula Martinos Centre of Biomedical Imaging του πανεπιστήμιο Harvard. Η κύρια ιδέα είναι ότι, οι τρισδιάστατες τομογραφίες

ανακατασκευάζονται με κατάλληλο τρόπο σε έναν άλλο τρισδιάστατο χώρο – χάρτη, όπου ταυτοποιούνται οι περιοχές ενδιαφέροντος. Σε κάθε τέτοια περιοχή είναι δυνατό να υπολογιστούν μεγέθη όπως ο όγκος και η καμπυλότητα. Στην συγκριμένη περίπτωση υπολογίστηκε ο όγκος της φαιάς ουσίας (grey matter) σε 62 περιοχές (31 σε κάθε ημισφαίριο), μετρημένος σε mm<sup>3</sup>.

Σημειώνεται ότι, ο όγκος κάθε περιοχής εξαρτάται και από τον συνολικό όγκο του εγκεφάλου κάθε ατόμου, οπότε η σύγκριση μεταξύ των ατόμων χωρίς να ληφθεί υπόψη αυτή η εξάρτηση μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα. Για αυτό τον λόγο είναι απαραίτητο οι όγκοι να «προσαρμοστούν» βάσει του όγκου του εγκεφάλου. Αυτό επιτεύχθηκε υπολογίζοντας το ποσοστό του όγκου που καταλαμβάνει κάθε περιοχή από τον εκτιμώμενο συνολικό ενδοκρανιακό όγκο (eTIV). Ουσιαστικά δηλαδή, αντί των όγκων χρησιμοποιήθηκαν τα ποσοστά, ώστε να υπάρχει κοινό επίπεδο αναφοράς και να μην επηρεάζονται τα αποτελέσματα από τον εκάστοτε ασθενή. Η συγκεκριμένη προσέγγιση δεν είναι η πιο έγκυρη, αλλά είναι η πιο συνήθης από αυτές που δεν προϋποθέτουν την ύπαρξη δεδομένων από υγιή άτομα, τα οποία δεν διαθέτουμε.

Τέλος, η μεταβλητή-στόχος, δηλαδή η διάγνωση, είναι επίσης μία κατασκευασμένη μεταβλητή. Συγκεκριμένα, σε καθεμία από τις κατηγορίες MCI και AD περιλαμβάνονται οι ασθενείς που πάσχουν από HND ή NA, αντίστοιχα, με ή χωρίς συνοδές καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD).

Συνοπτικά οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν παρουσιάζονται στους πίνακες παρακάτω.

| Όνομα                                   | Όνομα μεταβλητής | Περιγραφή   |
|---|------------------|---|
| Διάγνωση                                | DIAGNOSIS        | 0: Ήπια νοητική διαταραχή (MCI)<br>1: Νόσος Alzheimer (AD)    |
| Φύλο                                    | SEX              | 0: γυναίκα, 1: άντρας   |
| Ηλικία                                  | AGE_Years        |   |
| Χρόνια εκπαίδευσης                      | YEARS_EDU        |   |
| Ύπαρξη τουλάχιστον ενός αλληλόμορφου E4 | E4               | 0: κανένα αλληλόμορφο E4<br>1: ένα ή δύο αλληλόμορφα E4       |
| MMSE                                    | MMSE             | Βαθμολογία στον γνωστικό έλεγχο Mini Mental State Examination |
| ACER                                    | ACE_R            | Βαθμολογία στον έλεγχο ACER                                   |

**Πίνακας 4.1.:** Δημογραφικά στοιχεία και βαθμολογίες γνωστικών τεστ

| Όνομα μεταβλητής<br>αριστερού ημισφαιρίου | Όνομα μεταβλητής<br>δεξιού ημισφαιρίου |
|---|--|
| LGV_caudalanteriorcingulate               | RGV_caudalanteriorcingulate            |
| LGV_caudalmiddlefrontal                   | RGV_caudalmiddlefrontal                |
| LGV_cuneus                                | RGV_cuneus                             |
| LGV_entorhinal                            | RGV_entorhinal                         |
| LGV_fusiform                              | RGV_fusiform                           |
| LGV_inferiorparietal                      | RGV_inferiorparietal                   |
| LGV_inferiortemporal                      | RGV_inferiortemporal                   |
| LGV_isthmuscingulate                      | RGV_isthmuscingulate                   |
| LGV_lateraloccipital                      | RGV_lateraloccipital                   |
| LGV_lateralorbitofrontal                  | RGV_lateralorbitofrontal               |
| LGV_lingual                               | RGV_lingual                            |
| LGV_medialorbitofrontal                   | RGV_medialorbitofrontal                |
| LGV_middletemporal                        | RGV_middletemporal                     |
| LGV parahippocampal                       | RGV parahippocampal                    |
| LGV_paracentral                           | RGV_paracentral                        |
| LGV_parsopercularis                       | RGV_parsopercularis                    |
| LGV_parsorbitalis                         | RGV_parsorbitalis                      |
| LGV_parstriangularis                      | RGV_parstriangularis                   |
| LGV_pericalcarine                         | RGV_pericalcarine                      |
| LGV_postcentral                           | RGV_postcentral                        |
| LGV_posteriorcingulate                    | RGV_posteriorcingulate                 |
| LGV_precentral                            | RGV_precentral                         |
| LGV_precuneus                             | RGV_precuneus                          |
| LGV_rostralanteriorcingulate              | RGV_rostralanteriorcingulate           |
| LGV_rostralmiddlefrontal                  | RGV_rostralmiddlefrontal               |
| LGV_superiorfrontal                       | RGV_superiorfrontal                    |
| LGV_superiorparietal                      | RGV_superiorparietal                   |
| LGV_superiortemporal                      | RGV_superiortemporal                   |
| LGV_supramarginal                         | RGV_supramarginal                      |
| LGV_transversetemporal                    | RGV_transversetemporal                 |
| LGV_insula                                | RGV_insula                             |

**Πίνακας 4.2:** Ποσοστό όγκου περιοχών ενδιαφέροντος.<sup>1</sup>

### 4.3. Προεπεξεργασία και καθαρισμός δεδομένων

Τα αρχικά δεδομένα αποτελούνταν από 2.117 μεταβλητές και 109 παρατηρήσεις και λήφθηκαν σε μορφή .sav. Η επεξεργασία τους έγινε αξιοποιώντας το στατιστικό πακέτο IBM SPSS Statistics v.23 και την γλώσσα προγραμματισμού Python στο περιβάλλον του Jupyter Notebook.

Το πρώτο βήμα ήταν να δημιουργηθεί ένα σύνολο δεδομένων που να περιέχουν τα δημογραφικά στοιχεία, τους γνωστικούς ελέγχους, τους όγκους των περιοχών ενδιαφέροντος

<sup>1</sup> Το συνθετικό κάθε ονόματος μεταβλητής μετά την «\_» υποδεικνύει το όνομα της περιοχής ενδιαφέροντος (λ.χ. insula = νήσος του Reil)



κάθε ημισφαιρίου και τον εκτιμώμενο ενδοκρανιακό όγκο (eTIV). Στην συνέχεια, αφαιρέθηκαν ο μοναδικός αριθμός του ασθενή, το όνομα του ασθενή και ο αριθμός των εξετάσεων που δεν είχαν κάποια χρησιμότητα. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι, υπήρχαν 3 υγιείς ασθενείς, οι οποίοι αφαιρέθηκαν εφόσον δεν θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν, ούτε στην ανίχνευση της ΝΑ ούτε στην προσαρμογή των όγκων, λόγω του εξαιρετικά περιορισμένου πλήθους τους.

Σημαντική ήταν και η διαχείριση των διπλοεγγραφών ως προς τα ονόματα των ασθενών, δηλαδή των περιπτώσεων που ένας ασθενής εμφανιζόταν πάνω από μια φορά και η οποία πραγματοποιήθηκε χειροκίνητα. Οι διπλοεγγραφές αφορούσαν ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 2 ή περισσότερες επαναληπτικές εξετάσεις. Για κάθε ασθενή, διατηρήθηκε η παλαιότερη καταγραφή που παρείχε την περισσότερη πληροφορία. Με αυτόν το τρόπο αφαιρέθηκαν άλλες 15 παρατηρήσεις.

Επίσης, έγινε έλεγχος ενδεχόμενης ύπαρξης ελλειπουσών τιμών, κατά τον οποίο δεν βρέθηκε κάποια.

Στην συνέχεια κατασκευάστηκαν οι νέες μεταβλητές DIAGNOSIS και E4 που περιεγράφηκαν στην προηγούμενη παράγραφο. Επίσης, δημιουργήθηκε μία μεταβλητή για το πλήθος των αλληλόμορφων E4 με τιμές από 0 (κανένα) έως 2, η οποία δεν αξιοποιήθηκε αργότερα γιατί οι ασθενείς με δύο τέτοια αλληλόμορφα ήταν μόνο 2, και για αυτό δεν γίνεται περεταίρω αναφορά σε αυτή.

Τέλος, ύστερα από μία διερευνητική ανάλυση των δεδομένων, παρατηρήθηκε ότι, η μεταβλητή που υποδείκνυε εάν ο ασθενής είναι δεξιόχειρας ή αριστερόχειρας, δεν έδινε κάποια πληροφορία εφόσον μόνο ένας ασθενής διαφοροποιούνταν, οπότε αφαιρέθηκε.

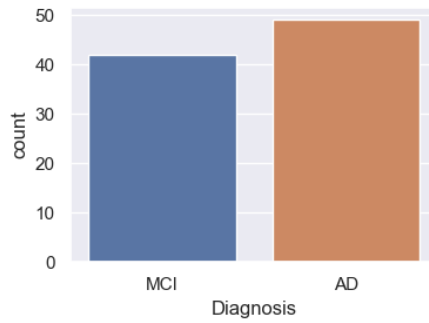
Εν τέλει το σύνολο δεδομένων αποτελούνταν από 91 παρατηρήσεις και 72 μεταβλητές (βλ. πίνακα 4.1, πίνακα 4.2).

Σημειώνεται ότι, πριν την εφαρμογή των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, οι κατηγορικές μεταβλητές μετατράπηκαν σε dummies. Επίσης, πραγματοποιήθηκε τυποποίηση των δεδομένων, ώστε όλες οι μεταβλητές να βρίσκονται στην ίδια κλίμακα.

#### **4.4 Ανάλυση δεδομένων**

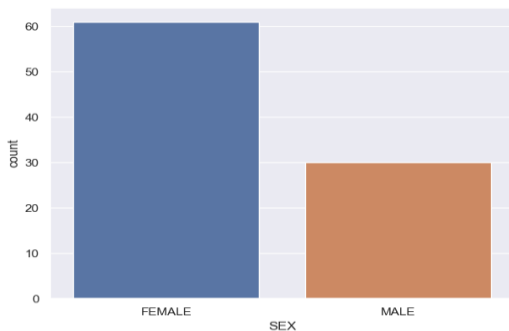
Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με σκοπό την καλύτερη κατανόηση των δεδομένων, αλλά και να διαπιστωθεί εάν το δείγμα είναι ανεξάρτητο από τους συνήθεις συγχυστικούς παράγοντες, την ηλικία και το φύλο. Επιπλέον, εξετάστηκε εάν κάποιες μεταβλητές διαφοροποιούνται μεταξύ των διαγνώσεων. Πριν την επιλογή των κατάλληλων στατιστικών ελέγχων, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος κανονικότητας των Shapiro-Wilk και ο έλεγχος ομοσκεδαστικότητας του Levene. Όλα τα συμπεράσματα έχουν εξαχθεί σε επίπεδο σημαντικότητας  $\alpha=0,05$ .

Το δείγμα περιλαμβάνει 49 άτομα με ΝΑ και 42 άτομα με ΗΝΔ (σχήμα 4.1). Επομένως, οι δύο κλάσεις είναι σχετικά ισορροπημένες.

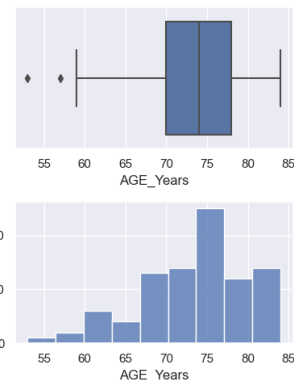


**Σχήμα 4.1:** Κατανομή διάγνωσης

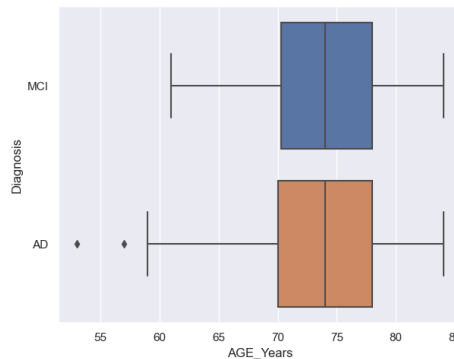
Οι ασθενείς αποτελούνται από 61 γυναίκες και 30 άνδρες (σχήμα 4.2), με μέση ηλικία τα 73 (T.A. = 7) έτη και διάμεση ηλικία τα 74 έτη.



**Σχήμα 4.2:** Κατανομή φύλου



**Σχήμα 4.3:** Κατανομή ηλικίας

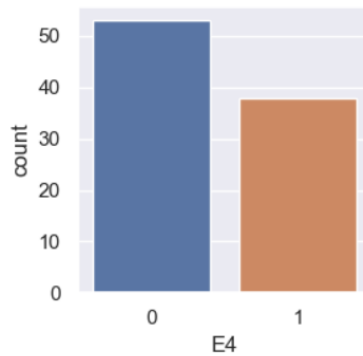


**Σχήμα 4.4:** Κατανομή ηλικίας – διάγνωσης

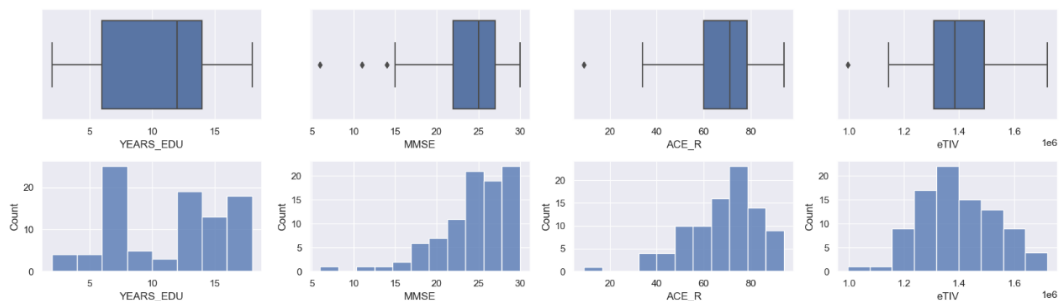
Δεν υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής στατιστικής διαφοροποίησης των δύο διαγνώσεων ως προς την ηλικία. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται από τον στατιστικό έλεγχο t-test δύο ανεξάρτητων δειγμάτων ( $p - value = 0,44 > 0,05$ ). Επίσης, σύμφωνα με τον στατιστικό έλεγχο ανεξαρτησίας  $X^2$ , η διάγνωση είναι ανεξάρτητη και από το φύλο ( $p - value = 0,88 > 0,05$ ).

Σχετικά με τις υπόλοιπες μεταβλητές, εκτός των όγκων, οι κατανομές τους παρουσιάζονται στο σχήμα 4.5. Συνοπτικά, 38 άτομα διαθέτουν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο E4, ενώ οι υπόλοιποι δεν έχουν κανένα. Επιπλέον, τα χρόνια εκπαίδευσης κυμαίνονταν από 2 έως 18, με μέση τιμή τα 11 (T.A. = 7) και διάμεση τιμή τα 12 έτη, δηλαδή έως το τέλος της δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Η βαθμολογία στον γνωστικό έλεγχο MMSE έλαβε τιμές από 6 έως 30, με μέση τιμή 24 (T.A. = 4) και διάμεση τιμή 25. Όσον αφορά στον γνωστικό έλεγχο ACE\_R οι τιμές βρισκόνταν στο διάστημα 9 έως 94, με τη μέση και τη διάμεση βαθμολογία να είναι ίσες με 68

(T.A. = 15) και 71 αντίστοιχα. Τέλος, ο εκτιμώμενος ενδοκρανιακός όγκος κυμαινόταν από 995.375 mm<sup>3</sup> έως 1.721.821 mm<sup>3</sup> με μέση τιμή τα 1.397.820 mm<sup>3</sup> (T.A. = 141606) και διάμεση τιμή τα 1.385.043 mm<sup>3</sup>.

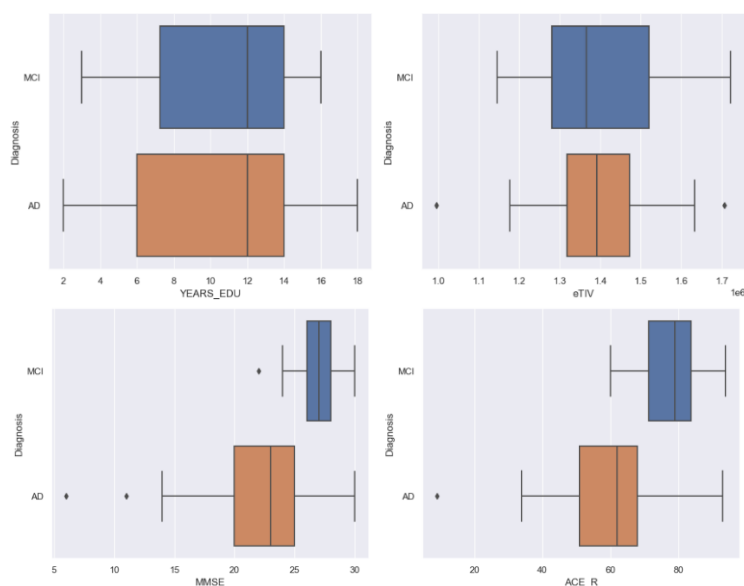


Σχήμα 4.5: Κατανομή E4



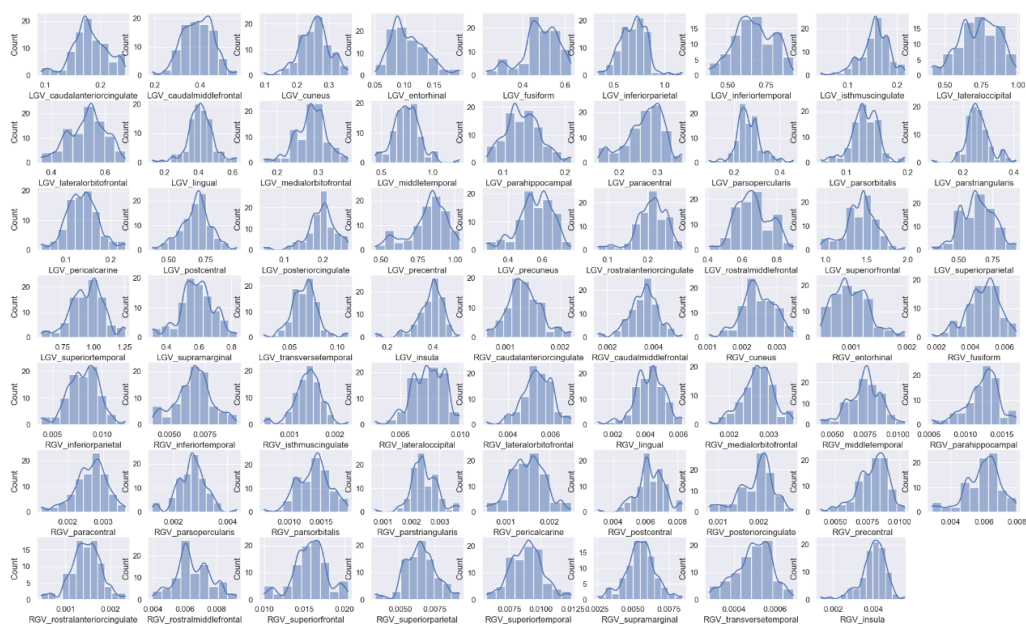
Σχήμα 4.6: Κατανομές YEARS\_EDU, MMSE, ACE\_R, eTIV

Στα διαγράμματα του σχήματος 4.6 δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι, οι δύο διαγνωστικές κατηγορίες διαφοροποιούνται ως προς τα χρόνια εκπαίδευσης ή το εκτιμώμενο ενδοκρανιακό όγκο. Αντιθέτως, οι ασθενείς με ΗΝΔ φαίνεται να έχουν σημαντικά υψηλότερο σκορ στους δύο διαγνωστικούς ελέγχους. Αυτό επιβεβαιώνεται από τον μη παραμετρικό έλεγχο U των Mann-Whitney με  $p - value \ll 0,05$  και για τις δύο γνωστικές εξετάσεις MMSE και ACER.



Σχήμα 4.7: Θηκογράμματα YEARS\_EDU, MMSE, ACE\_R, eTIV ως προς την διάγνωση.

Τέλος, στο σχήμα 4.7 παρουσιάζονται οι κατανομές των ποσοστιαίων όγκων κάθε περιοχής κάθε ημισφαιρίου.



Σχήμα 4.8: Κατανομές ποσοστιαίου όγκου των περιοχών ενδιαφέροντος.

Όσον αφορά στις συσχετίσεις των αριθμητικών μεταβλητών, όπως ήταν αναμενόμενο, οι δύο διανοητική έλεγχοι παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση, ενώ περιοχές του εγκεφάλου είναι ισχυρά ή μέτρια συσχετισμένες με τις αντίστοιχες περιοχές στο άλλο ημισφαίριο ή άλλες κοντινές δομές. Ενδεικτικά, οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman που είναι μεγαλύτεροι του 0,75 παρουσιάζονται στον πίνακα 4.3.

| Variable 1               | Variable 2               | Spearman correlation |
|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| LGV_superiorfrontal      | RGV_superiorfrontal      | 0,851855             |
| LGV_pericalcarine        | RGV_pericalcarine        | 0,848591             |
| ACE_R                    | MMSE                     | 0,842764             |
| LGV_precuneus            | RGV_precuneus            | 0,836391             |
| LGV_cuneus               | RGV_cuneus               | 0,822344             |
| LGV_postcentral          | RGV_postcentral          | 0,802437             |
| RGV_inferiotemporal      | RGV_middletemporal       | 0,795493             |
| LGV_lateraloccipital     | RGV_lateraloccipital     | 0,793486             |
| LGV_lateralorbitofrontal | RGV_lateralorbitofrontal | 0,788517             |
| LGV_precentral           | RGV_precentral           | 0,787753             |
| RGV_lingual              | RGV_pericalcarine        | 0,779423             |
| LGV_fusiform             | RGV_fusiform             | 0,777305             |
| LGV_cuneus               | RGV_pericalcarine        | 0,774805             |
| RGV_precentral           | RGV_superiorfrontal      | 0,77205              |
| LGV_insula               | RGV_insula               | 0,76732              |
| RGV_cuneus               | RGV_pericalcarine        | 0,764453             |
| RGV_precuneus            | RGV_transversetemporal   | 0,760487             |
| RGV_inferioparietal      | RGV_precuneus            | 0,757668             |
| RGV_fusiform             | RGV_precuneus            | 0,755996             |
| LGV_superiorfrontal      | RGV_precentral           | 0,75563              |
| LGV_superiorparietal     | RGV_superiorparietal     | 0,751744             |
| RGV_middletemporal       | RGV_superiotemporal      | 0,750661             |

Πίνακας 4.3: Συντελεστές συσχέτισης Spearman.

Τέλος, σε επίπεδο σημαντικότητας ο ποσοστιαίος όγκος καμίας περιοχής δεν διέφερε σημαντικά ως προς την διάγνωση (βλ. πίνακας 4.4, πίνακας 4.5). Σημειώνεται ότι, αυτό το συμπέρασμα είναι σχετικά αξιοπερίεργο, διότι έρχεται σε αντίθεση με την βιβλιογραφία και χρίζει περισσότερης διερεύνησης για να εξηγηθεί.

| Variables                   | Statistic | p_value  | Variables                    | Statistic | p_value  |
|-----------------------------|-----------|----------|------------------------------|-----------|----------|
| LGV_caudalanteriorcingulate | -0,1254   | 0,900487 | RGV_caudalanteriorcingulate  | -0,55124  | 0,582849 |
| LGV_cuneus                  | 0,561837  | 0,575639 | RGV_cuneus                   | 0,774425  | 0,440732 |
| LGV_inferiortemporal        | 0,465941  | 0,642396 | RGV_inferiortemporal         | 0,809787  | 0,420223 |
| LGV_lateraloccipital        | 0,473495  | 0,637019 | RGV_lateraloccipital         | 1,193105  | 0,235999 |
| LGV_lateralorbitofrontal    | -0,10394  | 0,917448 | RGV_lateralorbitofrontal     | 0,009224  | 0,992661 |
| LGV_medialorbitofrontal     | 0,472804  | 0,637511 | RGV_medialorbitofrontal      | 0,00731   | 0,994184 |
| LGV parahippocampal         | 0,278758  | 0,781077 | RGV_middletemporal           | 0,56614   | 0,572723 |
| LGV_parsorbitalis           | 0,883302  | 0,379453 | RGV_paracentral              | -0,02075  | 0,983491 |
| LGV_pericalcarine           | -0,06525  | 0,94812  | RGV_parsorbitalis            | 0,611768  | 0,542251 |
| LGV_postcentral             | 0,998361  | 0,320811 | RGV_parstriangularis         | -0,14332  | 0,886361 |
| LGV_precuneus               | 0,578684  | 0,564264 | RGV_pericalcarine            | 0,052422  | 0,95831  |
| LGV_rostralmiddlefrontal    | 1,367307  | 0,174972 | RGV_rostralanteriorcingulate | 0,111771  | 0,911257 |
| LGV_superiorfrontal         | 0,484114  | 0,629494 | RGV_rostralmiddlefrontal     | 1,782344  | 0,078103 |
| LGV_superiortemporal        | 0,278045  | 0,781623 | RGV_superiorfrontal          | 1,385475  | 0,16937  |
| LGV_supramarginal           | 0,598564  | 0,550984 | RGV_superiorparietal         | 1,471779  | 0,144608 |
| LGV_transversetemporal      | 0,261363  | 0,794416 | RGV_superiortemporal         | 0,078577  | 0,937545 |
| RGV_fusiform                | 1,224428  | 0,224022 | RGV_supramarginal            | 0,321227  | 0,748792 |
| RGV_lingual                 | -0,21141  | 0,833049 | RGV_transversetemporal       | 1,017669  | 0,311594 |
| RGV_isthmusingulate         | 0,344244  | 0,731475 |                              |           |          |

Πίνακας 4.4: Έλεγχος t-test δύο ανεξάρτητων δειγμάτων.

| Variable                     | Statistic | p_value  | Variable                | Statistic | p_value  |
|------------------------------|-----------|----------|-------------------------|-----------|----------|
| LGV_caudalmiddlefrontal      | 1262      | 0,064175 | LGV_superiorparietal    | 1168      | 0,270195 |
| LGV_entorhinal               | 1134      | 0,405445 | LGV_insula              | 1123      | 0,456656 |
| LGV_fusiform                 | 1156      | 0,313896 | RGV_caudalmiddlefrontal | 1049      | 0,876631 |
| LGV_inferiorparietal         | 1239      | 0,095345 | RGV_entorhinal          | 1204      | 0,164767 |
| LGV_isthmusingulate          | 1155      | 0,317736 | RGV_inferiorparietal    | 1149      | 0,341425 |
| LGV_lingual                  | 1142      | 0,370453 | RGV parahippocampal     | 1112      | 0,511315 |
| LGV_middletemporal           | 1106      | 0,542508 | RGV_parsopercularis     | 1065      | 0,777468 |
| LGV_paracentral              | 1021      | 0,952388 | RGV_postcentral         | 1226      | 0,117733 |
| LGV_parsopercularis          | 1106      | 0,542508 | RGV_posteriorcingulate  | 1061      | 0,801988 |
| LGV_parstriangularis         | 1090      | 0,630056 | RGV_precentral          | 1076      | 0,711239 |
| LGV_posteriorcingulate       | 1019      | 0,939713 | RGV_precuneus           | 1241      | 0,092225 |
| LGV_precentral               | 1115      | 0,496077 | RGV_insula              | 991       | 0,76529  |
| LGV_rostralanteriorcingulate | 965       | 0,613186 |                         |           |          |

Πίνακας 4.5: Μη παραμετρικός έλεγχος U Mann-Whitney.

## 4.5 Εφαρμογή αλγορίθμων ταξινόμησης

Οι αλγόριθμοι που εφαρμόστηκαν και συγκρίθηκαν είναι οι εξής:

- Λογιστική Παλινδρόμηση
- Γραμμική Διακριτική Ανάλυση
- K Nearest Neighbors
- Support Vector Machines
- Naïve Bayes
- Δέντρο Απόφασης
- Τυχαίο Δάσος
- XGBoost

Η μεταβλητή στόχος ήταν η διάγνωση με κλάση ενδιαφέροντος την Νόσο του Alzheimer, που αντιστοιχεί στην τιμή 1. Ως εξαρτημένες μεταβλητές ορίζονται δύο σύνολα, το πρώτο περιλαμβάνει όλα τα δημογραφικά και γνωστικά χαρακτηριστικά μαζί με τους ποσοστιαίους όγκους του αριστερού ημισφαιρίου και το δεύτερο όλα τα δημογραφικά και γνωστικά χαρακτηριστικά μαζί με τους ποσοστιαίους όγκους του δεξιού ημισφαιρίου. Τα δεδομένα διαχωρίστηκαν σε 80% σύνολο εκπαίδευσης και 20% σύνολο ελέγχου, ενώ χρησιμοποιήθηκε η τεχνική διασταυρούμενης επικύρωσης 10 – fold.

Τα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μοντέλων είναι τα εξής:

- Accuracy
- Precision
- Recall
- F-score
- AUC

Πριν την αξιολόγηση των διαφορετικών αλγορίθμων, πραγματοποιήθηκε ρύθμιση των υπερπαραμέτρων, όπου χρειαζόταν, κατά την οποία επιλέχθηκαν οι καλύτερες τιμές βάσει του υψηλότερου accuracy. Τα βέλτιστα μοντέλα σημειώνονται στο παράρτημα Π1.

| Model   | Accuracy    | Precision   | Recall      | F1          | AUC         |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| LR      | 0.69 (0.16) | 0.77 (0.20) | 0.70 (0.24) | 0.70 (0.17) | 0.80 (0.20) |
| LDA     | 0.61 (0.15) | 0.66 (0.17) | 0.68 (0.25) | 0.64 (0.18) | 0.70 (0.20) |
| KNN     | -           | -           | -           | -           | -           |
| SVM     | 0.71 (0.14) | 0.75 (0.17) | 0.78 (0.17) | 0.75 (0.13) | 0.82 (0.19) |
| NB      | 0.69 (0.17) | 0.76 (0.20) | 0.78 (0.17) | 0.74 (0.13) | 0.78 (0.18) |
| DT      | 0.71 (0.07) | 0.79 (0.14) | 0.70 (0.15) | 0.72 (0.08) | 0.72 (0.12) |
| RF      | 0.82 (0.13) | 0.82 (0.13) | 0.90 (0.12) | 0.85 (0.10) | 0.86 (0.16) |
| XGBoost | 0.83 (0.15) | 0.83 (0.16) | 0.93 (0.11) | 0.87 (0.12) | 0.84 (0.17) |

Πίνακας 4.6: Μέτρα αξιολόγησης μοντέλων – αριστερό ημισφαίριο.

| Model   | Accuracy    | Precision   | Recall      | F1          | AUC         |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| LR      | 0.72 (0.14) | 0.84 (0.18) | 0.70 (0.22) | 0.72 (0.16) | 0.83 (0.13) |
| LDA     | 0.62 (0.18) | 0.61 (0.26) | 0.60 (0.28) | 0.60 (0.26) | 0.68 (0.17) |
| KNN     | -           | -           | -           | -           | -           |
| SVM     | 0.74 (0.15) | 0.77 (0.15) | 0.80 (0.27) | 0.75 (0.18) | 0.81 (0.20) |
| NB      | 0.70 (0.13) | 0.75 (0.17) | 0.75 (0.16) | 0.73 (0.12) | 0.82 (0.15) |
| DT      | 0.76 (0.16) | 0.77 (0.17) | 0.88 (0.17) | 0.81 (0.14) | 0.74 (0.21) |
| RF      | 0.82 (0.15) | 0.81 (0.17) | 0.93 (0.11) | 0.86 (0.12) | 0.86 (0.18) |
| XGBoost | 0.84 (0.11) | 0.82 (0.13) | 0.93 (0.11) | 0.86 (0.10) | 0.89 (0.12) |

Πίνακας 4.7: Μέτρα αξιολόγησης μοντέλων – δεξί ημισφαίριο.

Στους πίνακες 4.6 και 4.7 καταγράφονται τα αποτελέσματα των μοντέλων. Παρατηρείται ότι, το μοντέλο XGBoost έχει την καλύτερη επίδοση και στις δύο περιπτώσεις, με το Random Forest να ακολουθεί. Συγκεκριμένα, για το δεξί ημισφαίριο (πίνακας 4.7), το XGBoost

σημειώνει 84% accuracy, 82% precision, 93% recall, 86% F1 και 89% AUC, ενώ για το αριστερό ημισφαίριο (πίνακας 4,6) οι αντίστοιχες τιμές ανέρχονται σε 83%, 83%, 93%, 87% και 84%.

Μία πρώτη προσέγγιση της μείωσης της διάστασης του προβλήματος, είναι η επιλογή του βέλτιστου συνόλου μεταβλητών, μέσω της επαναληπτικής μεθόδου feed forward selection. Με αυτόν τον τρόπο, όχι μόνο μειώθηκε η πολυπλοκότητα, αλλά όπως φαίνεται και στους πίνακες που ακολουθούν, βελτιώθηκε η επίδοση του μοντέλου. Το βέλτιστο σύνολο εκτιμητριών κάθε μοντέλου παρουσιάζεται στο παράρτημα Π2.

Σε αυτό το σημείο, αξίζει να σημειωθεί ότι, οι γνωστικοί έλεγχοι παίζουν καθοριστικό ρόλο σε όλα τα μοντέλα που παρουσιάζονται. Αυτό συμπεραίνεται από το γεγονός ότι το MMSE ή το ACER επιλέχθηκαν ως σημαντικές μεταβλητές σε όλα τα μοντέλα. Αυτό πιθανόν είναι αποτέλεσμα του τρόπου διάγνωσης των ασθενών, η οποία σήμερα στηρίζεται στα κλινικά συμπτώματα και στους γνωστικούς ελέγχους. Θα μπορούσαμε δηλαδή να υποστηρίξουμε ότι, τα μοντέλα καθοδηγούνται από τους γνωστικούς ελέγχους και οι υπόλοιπες μεταβλητές απλώς συνεπιδρούν στην ενίσχυση της εγκυρότητας της διανοητικής διαδικασίας.

| Model   | Accuracy    | Precision   | Recall      | F1          | AUC         |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| LR      | 0.84 (0.11) | 0.88 (0.15) | 0.85 (0.12) | 0.85 (0.10) | 0.88 (0.14) |
| LDA     | 0.85 (0.10) | 0.90 (0.13) | 0.85 (0.12) | 0.86 (0.08) | 0.91 (0.12) |
| KNN     | 0.85 (0.13) | 0.87 (0.14) | 0.88 (0.12) | 0.87 (0.11) | 0.88 (0.14) |
| SVM     | 0.92 (0.09) | 0.93 (0.10) | 0.93 (0.11) | 0.92 (0.08) | 0.94 (0.10) |
| NB      | 0.82 (0.14) | 0.90 (0.15) | 0.78 (0.13) | 0.83 (0.13) | 0.87 (0.11) |
| DT      | 0.83 (0.15) | 0.82 (0.15) | 0.93 (0.11) | 0.87 (0.12) | 0.85 (0.17) |
| RF      | 0.88 (0.14) | 0.86 (0.15) | 0.95 (0.10) | 0.90 (0.12) | 0.89 (0.15) |
| XGBoost | 0.86 (0.11) | 0.86 (0.12) | 0.93 (0.11) | 0.88 (0.09) | 0.89 (0.16) |

Πίνακας 4.8: Μέτρα αξιολόγησης feed forward selection μοντέλων– αριστερό ημισφαίριο.

| Model   | Accuracy    | Precision   | Recall      | F1          | AUC         |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| LR      | 0.86 (0.10) | 0.90 (0.13) | 0.88 (0.17) | 0.87 (0.11) | 0.89 (0.11) |
| LDA     | 0.86 (0.08) | 0.89 (0.11) | 0.88 (0.17) | 0.87 (0.10) | 0.86 (0.16) |
| KNN     | 0.89 (0.12) | 0.95 (0.10) | 0.85 (0.17) | 0.89 (0.12) | 0.91 (0.10) |
| SVM     | 0.86 (0.15) | 0.86 (0.16) | 0.90 (0.17) | 0.88 (0.15) | 0.88 (0.19) |
| NB      | 0.84 (0.13) | 0.91 (0.14) | 0.78 (0.17) | 0.83 (0.14) | 0.85 (0.12) |
| DT      | 0.76 (0.16) | 0.77 (0.17) | 0.88 (0.17) | 0.81 (0.14) | 0.85 (0.12) |
| RF      | 0.86 (0.12) | 0.87 (0.13) | 0.90 (0.12) | 0.88 (0.11) | 0.88 (0.13) |
| XGBoost | 0.86 (0.12) | 0.89 (0.15) | 0.90 (0.12) | 0.88 (0.10) | 0.85 (0.17) |

Πίνακας 4.9: Μέτρα αξιολόγησης feed forward selection μοντέλων – δεξί ημισφαίριο.

Από τους πίνακες 4.8 και 4.9 διαπιστώνεται ότι, το μοντέλο SVM που αντιστοιχεί στο αριστερό ημισφαίριο έχει την υψηλότερη επίδοση, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των μέτρων αξιολόγησης, με accuracy 92%, precision 93%, recall 93%, F1 92% και 94% AUC. Επίσης, από το σύνολο των μοντέλων, το SVM στο αριστερό ημισφαίριο παρουσιάζει τις υψηλότερες τιμές accuracy, F1 και AUC ίσες με 92%, 92% και 94% αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο precision επιτυγχάνεται από το KNN στο δεξί ημισφαίριο και ανέρχεται στο 95%. Τέλος, το μεγαλύτερο recall, ίσο με 95%, λαμβάνεται από το RF στο αριστερό ημισφαίριο.

Ένας διαφορετικός τρόπος προσέγγιση του προβλήματος της διαστατικότητας είναι η εφαρμογή της μεθόδου PCA. Ο βέλτιστος αριθμός των components επιλέχθηκε, ώστε να «εξηγείται» ένα μεγάλο ποσοστό της πληροφορίας των αρχικών δεδομένων και παράλληλα να επιτυγχάνονται καλές προβλέψεις. Εν τέλει, ύστερα από δοκιμές, για το σύνολο δεδομένων που αντιστοιχεί στο αριστερό ημισφαίριο, επιλέχθηκαν 14 συνιστώσες που εξηγούν το 85% της πληροφορίας, ενώ για αυτό που αντιστοιχεί στο δεξί ημισφαίριο, επιλέχθηκαν 18 συνιστώσες που εξηγούν το 90% της πληροφορίας. Στην δεύτερη περίπτωση δεν επιλέχθηκε το 85% της πληροφορίας, διότι προέκυπτε ένα πιο απλό μοντέλο που όμως υποεκτιμούσε τα δεδομένα και οδηγούσε σε φτωχά αποτελέσματα.

Αυτό που παρατηρείται είναι ότι, η μείωση της πολυπλοκότητας των μοντέλων, στις περισσότερες περιπτώσεις οδήγησε σε σημαντική μείωση της επίδοσης τους.

Σημειώνεται ότι, έγινε εκ νέου ρύθμιση των υπερπαραμέτρων, οι βέλτιστες τιμές των οποίων περιλαμβάνονται στο παράρτημα Π1.

| Model   | Accuracy    | Precision   | Recall      | F1          | AUC         |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| LR      | 0.72 (0.18) | 0.78 (0.20) | 0.75 (0.16) | 0.75 (0.16) | 0.82 (0.20) |
| LDA     | 0.78 (0.16) | 0.83 (0.16) | 0.80 (0.19) | 0.80 (0.15) | 0.81 (0.21) |
| KNN     | 0.69 (0.16) | 0.73 (0.18) | 0.78 (0.21) | 0.73 (0.14) | 0.74 (0.21) |
| SVM     | 0.77 (0.16) | 0.79 (0.18) | 0.85 (0.20) | 0.80 (0.15) | 0.86 (0.18) |
| NB      | 0.70 (0.22) | 0.71 (0.19) | 0.78 (0.24) | 0.73 (0.20) | 0.75 (0.24) |
| DT      | 0.64 (0.19) | 0.69 (0.21) | 0.68 (0.25) | 0.66 (0.21) | 0.63 (0.20) |
| RF      | 0.75 (0.17) | 0.82 (0.17) | 0.75 (0.22) | 0.76 (0.19) | 0.78 (0.19) |
| XGBoost | 0.75 (0.19) | 0.77 (0.21) | 0.75 (0.27) | 0.75 (0.23) | 0.76 (0.25) |

Πίνακας 4.10: Μέτρα αξιολόγησης PCA μοντέλων – αριστερό ημισφαίριο.

| Model   | Accuracy    | Precision   | Recall      | F1          | AUC         |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| LR      | 0.77 (0.18) | 0.84 (0.19) | 0.78 (0.24) | 0.77 (0.19) | 0.85 (0.14) |
| LDA     | 0.75 (0.17) | 0.85 (0.18) | 0.72 (0.24) | 0.75 (0.19) | 0.83 (0.17) |
| KNN     | 0.60 (0.11) | 0.69 (0.18) | 0.57 (0.25) | 0.59 (0.17) | 0.73 (0.16) |
| SVM     | 0.75 (0.12) | 0.78 (0.12) | 0.80 (0.24) | 0.76 (0.16) | 0.84 (0.17) |
| NB      | 0.71 (0.18) | 0.71 (0.15) | 0.80 (0.22) | 0.74 (0.18) | 0.71 (0.17) |
| DT      | 0.69 (0.19) | 0.75 (0.19) | 0.72 (0.21) | 0.72 (0.17) | 0.75 (0.19) |
| RF      | 0.75 (0.23) | 0.74 (0.20) | 0.90 (0.17) | 0.81 (0.17) | 0.84 (0.19) |
| XGBoost | 0.76 (0.16) | 0.80(0.16)  | 0.82 (0.23) | 0.79 (0.15) | 0.85 (0.15) |

Πίνακας 4.11: Μέτρα αξιολόγησης PCA μοντέλων – δεξί ημισφαίριο.



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

## Σύνοψη - Προκλήσεις

Στην παρούσα εργασία έγινε αναλυτική παρουσίαση της ΝΑ, των συμπτωμάτων της, της παθολογίας της και της διανοητικής διαδικασίας που ακολουθείται. Επιπλέον, αναφέρεται πληθώρα επιστημονικών άρθρων, σχετικών με την κατασκευή μοντέλων μηχανικής μάθησης, τα οποία έχουν ως στόχο την διάγνωση, την σταδιοποίηση και την πρόβλεψη της εκδήλωσης της νόσου. Με αφορμή αυτή την βιβλιογραφία, και στο πλαίσιο της μελέτης των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, επιχειρήθηκε η κατασκευή μοντέλων διάκρισης της ΝΑ από την ΗΝΔ.

Παρατηρήθηκε ότι, η επίδοση των μοντέλων μηχανικής μάθησης βελτιώθηκε σημαντικά περιορίζοντας τις εκτιμήτριες, επιλέγοντας έναν μικρό αριθμό των πιο σημαντικών. Ο μετασχηματισμός του συνόλου των ανεξάρτητων μεταβλητών μέσω της μεθόδου PCA δεν φάνηκε να συμβάλει στην ισχυροποίηση της κατηγοριοποίησης, αλλά ίσως έφερε αντίθετα αποτελέσματα. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι, το μοντέλο που επιτυγχάνει την ακριβέστερη κατηγοριοποίηση είναι το SVM στο σύνολο των μεταβλητών που συμπεριλάμβανε τους ποσοστιαίους όγκους του αριστερού ημισφαιρίου.

Σε αυτό το σημείο, κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί ένα εμπόδιο της ανάλυσης. Συγκεκριμένα, ο μικρός αριθμός παρατηρήσεων οδήγησε στην αδυναμία κατασκευής ενός νευρωνικού δικτύου, διότι η πολυπλοκότητα του προϋποθέτει την ύπαρξη μεγαλύτερου δείγματος. Επιπλέον, ο περιορισμός αυτός, συνέβαλε στις αυξημένες τιμές της τυπικής απόκλισης που παρατηρούνται στο σύνολο των μέτρων αξιολόγησης και υποδεικνύουν μεγάλη απόκλιση των μοντέλων σε κάθε fold του 10-fold CV.

Εντούτοις, τα συμπεράσματα που εξήχθησαν αποτελούν ενδείξεις ότι η μελέτη των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης ως διαγνωστικών εργαλείων της ΝΑ είναι σημαντική και μπορεί να οδηγήσει σε ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Σίγουρα η έρευνα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεγαλύτερα δείγματα, ώστε το εκάστοτε μοντέλο να αντλήσει όσο το δυνατόν περισσότερη και χρήσιμη πληροφορία, και έτσι να καταστεί εφικτή η αποτελεσματική γενίκευσή του. Επιπλέον, προτείνεται η μελέτη μοντέλων με ανεξάρτητες μεταβλητές που περιλαμβάνουν αριθμητικά δεδομένα από μαγνητικές τομογραφίες ή ακόμη και τις ίδιες τις μαγνητικές τομογραφίες, χωρίς όμως την χρήση γνωστικών ελέγχων, από τους οποίους εξαρτάται η διάγνωση των ασθενών, που σημαίνει ότι εν τέλει είναι αυτοί που καθοδηγούν τις εκτιμήσεις. Με αυτόν τον τρόπο, θα εξεταστεί εάν χαρακτηριστικά και πληροφορίες των μαγνητικών τομογραφιών σε συνδυασμό με μεθόδους μηχανικής μάθησης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ακριβείς και αντικειμενικοί διανοητικοί δείκτες.

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

## Π1. Ρύθμιση υπερπαραμέτρων

|   |
|---|
| SVM (kernel='sigmoid', C=1)   |
| DT (criterion='gini',max_depth=4)   |
| RF (max_depth=5, n_estimators=25)   |
| XGBoost (learning_rate=0.1, n_estimators=75, max_depth = 4, min_child_weight = 1, colsample_bytree = 0.7, subsample = 0.6, objective='binary:logistic') |

**Πίνακας Π1.1: Τιμές υπερπαραμέτρων – αριστερό ημισφαίριο**

|   |
|---|
| SVM (kernel='sigmoid', C=1)   |
| DT (criterion='entropy',max_depth=2)  |
| RF (max_depth=2, n_estimators=75)   |
| XGBoost (learning_rate=0.05, n_estimators=100, max_depth = 4, min_child_weight = 1, colsample_bytree = 0.5, subsample = 0.7, objective='binary:logistic') |

**Πίνακας Π1.1: Τιμές υπερπαραμέτρων – δεξί ημισφαίριο**

|   |
|---|
| KNN (n_neighbors=5)   |
| SVM (kernel='sigmoid', C=1)   |
| DT (criterion='gini',max_depth=4)   |
| RF (max_depth=5, n_estimators=175)  |
| XGBoost (learning_rate=0.1, n_estimators=75, max_depth = 3, min_child_weight = 3, colsample_bytree = 0.7, subsample = 0.6, objective='binary:logistic') |

**Πίνακας Π1.1: Τιμές υπερπαραμέτρων – αριστερό ημισφαίριο – PCA**

|  |
|--|
| KNN (n_neighbors=7)  |
| SVM (kernel='sigmoid', C=1)  |
| DT (criterion='entropy',max_depth=2)   |
| RF (max_depth=1, n_estimators=250)   |
| XGBoost (learning_rate=0.05, n_estimators=75, max_depth = 3, min_child_weight = 3,objective='binary:logistic') |

**Πίνακας Π1.1: Τιμές υπερπαραμέτρων – δεξί ημισφαίριο – PCA**

## Π2. Feature selection

| Μοντέλο                | Επιλεγμένες μεταβλητές  |
|------------------------|---|
| Λογιστική παλινδρόμηση | ACER, post central, precuneus   |
| LDA                    | MMSE, ACER, Inferiortemporal, precentral  |
| KNN                    | ACER  |
| SVM                    | MMSE, ACER, inferiortemporal, isthmuscingulate, parsorbitalis, superiorparietal |
| Naïve Bayes            | AGE_Years, ACER, caudalanteriorcingulate  |
| Decision Tree          | ACER, entorhinal, paracentral   |
| Random Forest          | ACER, middletemporal, parsorbitalis, precentral, insula                         |
| XGBoost                | ACER, caudalmiddlefrontal, parsopercularis, superiorfrontal                     |

**Πίνακας Π2.1:** Βέλτιστες μεταβλητές (αριστερό ημισφαίριο)

| Μοντέλο                | Επιλεγμένες μεταβλητές  |
|------------------------|---|
| Λογιστική παλινδρόμηση | MMSE, ACER, inferiortemporal, precuneus   |
| LDA                    | ACER, Inferiortemporal, parahippocampoal, transversetemporal                                  |
| KNN                    | MMSE, ACER, inferiorparietal, inferiortemporal, lateralorbitofrontal, postcentral, precentral |
| SVM                    | YEARS_EDU, MMSE, entorhinal, middletemporal, paracentral                                      |
| Naïve Bayes            | ACER, medialorbitofrontal, parsorbitalis, insula  |
| Decision Tree          | ACER  |
| Random Forest          | MMSE, ACER, lateraloccipital  |
| XGBoost                | YEARS_EDU, ACER, cuneus, inferiortemporal, medialorbitofrontal, parsorbitalis                 |

**Πίνακας Π2.2:** Βέλτιστες μεταβλητές (δεξί ημισφαίριο)

## Π3. Κώδικας Python

### Εισαγωγή βιβλιοθηκών

```
import matplotlib.pyplot as plt
import seaborn as sns
import numpy as np
import pandas as pd
from scipy.stats import shapiro, mannwhitneyu, levene, ttest_ind, chi2_contingency
from sklearn.preprocessing import StandardScaler
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.model_selection import cross_validate
from sklearn.model_selection import GridSearchCV
from mlxtend.feature_selection import SequentialFeatureSelector as sfs
from sklearn.linear_model import LogisticRegression
from sklearn.discriminant_analysis import LinearDiscriminantAnalysis
from sklearn.neighbors import KNeighborsClassifier
from sklearn.svm import SVC
from sklearn.naive_bayes import GaussianNB
from sklearn.tree import DecisionTreeClassifier, plot_tree
from xgboost import XGBClassifier
from sklearn.ensemble import RandomForestClassifier
from sklearn.decomposition import PCA
```

### Εισαγωγή και επεξεργασία δεδομένων

```
df=pd.read_spss('df_left.sav')
df=df.drop(columns=['No','NAME','No_EXAMINATION','DIAGNOSIS_cum'])

df=df[df.DIAGNOSIS_cum=='AD'] # φιλτράρισμα ασθενών μόνο με MCI ή AD
df.columns[df.isna().any()] #ελλείπουσες τιμές

#Ορισμός κατηγορικών μεταβλητών
df['SEX'] = df['SEX'].astype('object')
df['DXTR'] = df['DXTR'].astype('object')
df['APOE_1'] = df['APOE_1'].astype('object')
df['APOE_2'] = df['APOE_2'].astype('object')
df['DIAGNOSIS']=df['DIAGNOSIS'].astype('object')

#Αφαίρεση μεταβλητή δεξιόχειρα
df = df.drop(columns=['DXTR'])
```

### Κατασκευή μεταβλητών

```
#Κατασκευή μεταβλητής E4: τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο E4
for i in range(len(df)):
    if (df['APOE_1'].iloc[i]!='E4') & (df['APOE_2'].iloc[i]!='E4'):
        E4[i]=0
    else:
        E4[i]=1 #έχει τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο E4

df['E4']=E4
df['E4']=df['E4'].astype('object')
df = df.drop(columns=['APOE_1','APOE_2'])

#Κατασκευή μεταβλητής Diagnosis
Diagnosis=list(range(len(df)))
```

```

for i in range(len(df)):
    if (df['DIAGNOSIS'].iloc[i,]=='AD_MCI' |
(df['DIAGNOSIS'].iloc[i,]=='AD_MCI+CVD')):
        Diagnosis[i]='MCI'
    else:
        Diagnosis[i]='AD'

df['Diagnosis']=Diagnosis
df['Diagnosis']=df['Diagnosis'].astype('object')
df = df.drop(columns=['DIAGNOSIS'])

#Μετατροπή όγκων σε ποσοστά
df[df.columns[10:72]]=df[df.columns[10:72]].div(df.eTIV,axis=0)
df[df.columns[10:41]]=df[df.columns[10:41]]*100

```

## Ανάλυση δεδομένων

```

cat_descr=df.describe(include='object')
cat_descr

descr=round(df.describe())
descr

```

## Διαγράμματα

```

#Barplot αρχικών κατηγορικών μεταβλητών
fig, axs = plt.subplots(1, 4, figsize=(25,5), sharey=False)
sns.countplot(x='SEX', data=df,ax=axs[0])
sns.countplot(x='DIAGNOSIS',data=df, ax=axs[1])
sns.countplot(x='APOE_1',data=df, ax=axs[2])
sns.countplot(x='APOE_2',data=df, ax=axs[3])
plt.tight_layout()
plt.show()

```

```

#Barplot E4 και Diagnosis
fig, ax = plt.subplots(figsize=(4,3))
sns.countplot(x='E4',data=df, ax=axs[1])
plt.tight_layout()
plt.show()

```

```

fig, ax = plt.subplots(figsize=(4,3))
sns.countplot(x='Diagnosis',data=df)
plt.tight_layout()
plt.show()

```

```

#Θηκογράμματα και ιστογράμματα για τις μεταβλητές: AGE_Years, YEARS_EDU,
YEARS_DISEASE, MMSE, ACE_R
fig, axs = plt.subplots(2, 6, figsize=(25,10),sharex=False)
axs = axs.flatten()

```

```

sns.boxplot(x='AGE_Years', data=df,ax=axs[0])
sns.boxplot(x='YEARS_EDU', data=df,ax=axs[1])
sns.boxplot(x='YEARS_DISEASE', data=df,ax=axs[2])
sns.boxplot(x='MMSE', data=df,ax=axs[3])
sns.boxplot(x='ACE_R', data=df,ax=axs[4])

```

```

sns.boxplot(x='eTIV', data=df, ax=axes[5])

sns.histplot(x='AGE_Years', data=df, ax=axes[6])
sns.histplot(x='YEARS_EDU', data=df, ax=axes[7])
sns.histplot(x='YEARS_DISEASE', data=df, ax=axes[8])
sns.histplot(x='MMSE', data=df, ax=axes[9])
sns.histplot(x='ACE_R', data=df, ax=axes[10])
sns.histplot(x='eTIV', data=df, ax=axes[11])

plt.tight_layout()
plt.show()

#Comparing boxplots: AGE_Years
fig, axes = plt.subplots(1, 4, figsize=(25,5), sharex=False, sharey=False)
sns.boxplot(x='AGE_Years', y='SEX', data=df, ax=axes[0])
sns.boxplot(x='AGE_Years', y='Diagnosis', data=df, ax=axes[1])
sns.boxplot(x='AGE_Years', y='NoE4', data=df, orient='h', ax=axes[2])
sns.boxplot(x='AGE_Years', y='E4', data=df, orient='h', ax=axes[3])
plt.tight_layout()
plt.show()

#Comparing boxplots: YEARS_EDU
fig, axes = plt.subplots(1, 4, figsize=(25,5), sharex=False, sharey=False)
sns.boxplot(x='YEARS_EDU', y='SEX', data=df, ax=axes[0])
sns.boxplot(x='YEARS_EDU', y='Diagnosis', data=df, ax=axes[1])
sns.boxplot(x='YEARS_EDU', y='NoE4', data=df, orient='h', ax=axes[2])
sns.boxplot(x='YEARS_EDU', y='E4', data=df, orient='h', ax=axes[3])
plt.tight_layout()
plt.show()

#Comparing boxplots: MMSE
fig, axes = plt.subplots(1, 4, figsize=(25,5), sharex=False, sharey=False)
sns.boxplot(x='MMSE', y='SEX', data=df, ax=axes[0])
sns.boxplot(x='MMSE', y='Diagnosis', data=df, ax=axes[1])
sns.boxplot(x='MMSE', y='NoE4', data=df, orient='h', ax=axes[2])
sns.boxplot(x='MMSE', y='E4', data=df, orient='h', ax=axes[3])
plt.tight_layout()
plt.show()

#Comparing boxplots: ACE_R
fig, axes = plt.subplots(1, 4, figsize=(25,5), sharex=False, sharey=False)
sns.boxplot(x='ACE_R', y='SEX', data=df, ax=axes[0])
sns.boxplot(x='ACE_R', y='Diagnosis', data=df, ax=axes[1])
sns.boxplot(x='ACE_R', y='NoE4', data=df, orient='h', ax=axes[2])
sns.boxplot(x='ACE_R', y='E4', data=df, orient='h', ax=axes[3])
plt.tight_layout()
plt.show()

#Comparing boxplots: ACE_R
fig, axes = plt.subplots(1, 4, figsize=(25,5), sharex=False, sharey=False)
sns.boxplot(x='eTIV', y='SEX', data=df, ax=axes[0])
sns.boxplot(x='eTIV', y='Diagnosis', data=df, ax=axes[1])
sns.boxplot(x='eTIV', y='NoE4', data=df, orient='h', ax=axes[2])
sns.boxplot(x='eTIV', y='E4', data=df, orient='h', ax=axes[3])
plt.tight_layout()

```

```

plt.show()

#Heatmap
plt.figure(figsize=(10,5))
sns.heatmap(df[['AGE_Years', 'YEARS_EDU', 'YEARS_DISEASE', 'MMSE', 'ACE_R']].corr(method='spearman'),
            annot=True, annot_kws={"size": 8}, fmt='.2f')
plt.tight_layout()
plt.show()

#Regional volumes hist plot
fig, axs = plt.subplots(7, 9, figsize=(25,15), gridspec_kw={'hspace': 0.4},
sharex=False)
axs = axs.flatten()
for i in range(62):
    sns.histplot(x=df_MRI.iloc[:,i],data=df,ax=axs[i], kde = True,
                kde_kws = {'bw_adjust': 0.5})
plt.show()

```

## Έλεγχος κανονικότητας Shapiro-Wilk

```

#MMSE-Diagnosis
MMSEMCI_statistic, MMSEMCI_p_value = shapiro(df[df['Diagnosis']=='MCI'].MMSE)
print('Shapiro-Wilk test (MMSE_MCI):')
print('Statistic:',MMSEMCI_statistic)
print('p-value:',MMSEMCI_p_value)

MMSEAD_statistic, MMSEAD_p_value = shapiro(df[df['Diagnosis']=='AD'].MMSE)
print('Shapiro-Wilk test (MMSE_AD):')
print('Statistic:',MMSEAD_statistic)
print('p-value:',MMSEAD_p_value)

#ACE-Diagnosis
ACEMCI_statistic, ACEMCI_p_value = shapiro(df[df['Diagnosis']=='MCI'].ACE_R)
print('Shapiro-Wilk test (ACE_MCI):')
print('Statistic:',ACEMCI_statistic)
print('p-value:',ACEMCI_p_value)

ACEAD_statistic, ACEAD_p_value = shapiro(df[df['Diagnosis']=='AD'].ACE_R)
print('Shapiro-Wilk test (ACE_AD):')
print('Statistic:',ACEAD_statistic)
print('p-value:',ACEAD_p_value)

#Age - Diagnosis
AGEMCI_statistic, AGEMCI_p_value = shapiro(df[df['Diagnosis']=='MCI'].AGE_Years)
print('Shapiro-Wilk test (AGE_MCI):')
print('Statistic:',AGEMCI_statistic)
print('p-value:',AGEMCI_p_value)

AGEAD_statistic, AGEAD_p_value = shapiro(df[df['Diagnosis']=='AD'].AGE_Years)
print('Shapiro-Wilk test (AGE_AD):')
print('Statistic:',AGEAD_statistic)
print('p-value:',AGEAD_p_value)
mrivariables=list(range(62))
mrstatistic=list(range(62))
mri_p_value=list(range(62))

#Έλεγχος κανονικότητας ποσοστικών όγκων
for i in range(62):
    mrstatistic[i], mri_p_value[i] = shapiro(df_MRI.iloc[:,i])
    mrivariables[i]=df_MRI.columns[i]

```

```

mrishaptest = pd.DataFrame({'Variable': mrivvariables, 'Statistic': mrStatistic,
'p_value': mri_p_value})

#Οι μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή.
normvar=mrishaptest[mrishaptest['p_value']>=0.05]
normvar

#Έλεγχος κανονικότητας των ποσοστιαίων όγκων στις ομάδες Diagnosis
df0=df[df['Diagnosis']=='MCI']
df1=df[df['Diagnosis']=='AD']
variableMCI=list(range(62))
statisticMCI=list(range(62))
p_valueMCI=list(range(62))

for i in range(62):
    statisticMCI[i], p_valueMCI[i] = shapiro(df0.iloc[:,i+6])
    variableMCI[i]=df0.columns[i+6]

variableAD=list(range(62))
statisticAD=list(range(62))
p_valueAD=list(range(62))

for i in range(62):
    statisticAD[i], p_valueAD[i] = shapiro(df1.iloc[:,i+6])
    variableAD[i]=df1.columns[i+6]

normtestMCI = pd.DataFrame({'Variable': variableMCI, 'Statistic_MCI': statisticMCI,
'p_value_MCI': p_valueMCI})
normtestAD = pd.DataFrame({'Variable': variableAD, 'Statistic_AD': statisticAD,
'p_value_AD': p_valueAD})
normtest = pd.merge(normtestMCI, normtestAD, on='Variable', how='inner')
normtest.head()

#Μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή στις επιμέρους ομάδεςDiagnosis
n=normtest[(normtest['p_value_MCI']>=0.05) & (normtest['p_value_AD']>=0.05)]
n

```

## Έλεγχοι ομοσκεδαστικότητας Levene

```

#Age-Diagnosis
AGE_levene_statistic, AGE_levene_p_value =
levene(df[df['Diagnosis']=='MCI'].AGE_Years,

df[df['Diagnosis']=='AD'].AGE_Years)
print('Levene test (AGE_Diagnosis):')
print('Statistic:',AGE_levene_statistic)
print('p-value:',AGE_levene_p_value)

#Ομοσκεδαστικότητα ποσοστιαίων όγκων
variable=list(range(37))
levene_statistic=list(range(37))
levene_p_value=list(range(37))

for i in range(37):
    levene_statistic[i], levene_p_value[i] = levene(df0[n['Variable'].iloc[i]],
df1[n['Variable'].iloc[i]])
    variable[i]=n['Variable'].iloc[i]

levene_res = pd.DataFrame({'Variable': variable, 'Statistic': levene_statistic,
'p_value': levene_p_value})

#οι μεταβλητές που είναι ομοσκεδαστικές
homogen=levene_res[levene_res['p_value']>=0.05]
Homogen

```



## Στατιστικοί έλεγχοι

```
# Μη παραμετρικός έλεγχος U των Mann-Whitney
MMSE_statistic, MMSE_p_value = mannwhitneyu(df[df['Diagnosis']=='MCI'].MMSE,
                                             df[df['Diagnosis']=='AD'].MMSE, alternative='two-sided')

print('Mann-Whitney U-Test (MMSE vs Diagnosis):')
print('Statistic:',MMSE_statistic)
print('p-value:',MMSE_p_value)

ACE_statistic, ACE_p_value = mannwhitneyu(df[df['Diagnosis']=='MCI'].ACE_R,
                                           df[df['Diagnosis']=='AD'].ACE_R, alternative='two-sided')

print('Mann-Whitney U-Test (ACE vs Diagnosis):')
print('Statistic:',ACE_statistic)
print('p-value:',ACE_p_value)

#T-test
AGE_t_stat, AGE_p_value = ttest_ind(df[df['Diagnosis']=='MCI'].AGE_Years,
                                     df[df['Diagnosis']=='AD'].AGE_Years)

print('One Way ANOVA (AGE-Diagnosis):')
print('Statistic:',AGE_t_stat)
print('p-value:',AGE_p_value)

#Πίνακας συνάφειας Φύλου-Διάγνωσης
cross_matrix = pd.crosstab(df['Diagnosis'], df['SEX'])
cross_matrix
chi2, p, dof, expected = chi2_contingency(cross_matrix)

print("Chi-squared value:", chi2)
print("p-value:", p)

#Έλεγχος t-test για τις μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή
t_stat=list(range(37))
p_value=list(range(37))
variables=list(range(37))

for i in range(37):
    t_stat[i], p_value[i] = ttest_ind(df0[homogen['Variable'].iloc[i]],
                                     df1[homogen['Variable'].iloc[i]])
    variables[i]=homogen['Variable'].iloc[i]

ttest = pd.DataFrame({'Variables': variables, 'Statistic': t_stat, 'p_value':
p_value})

ttest.to_excel(excel_writer = 'ttest.xlsx')

ttest[ttest['p_value']<0.05] #Στατιστικά σημαντικές διαφορές

#Έλεγχος Mann-Whitney για μη κανονικές μεταβλητές
nn_df=df.drop(columns=list(n.Variable)) #Μεταβλητές που δεν προέρχονται από την
#κανονική κατανομή.
mw=list(range(25))
mw_statistic=list(range(25))
mw_p_value=list(range(25))

for i in range(25):
    mw_statistic[i], mw_p_value[i] =
        mannwhitneyu(nn_df[nn_df['Diagnosis']=='MCI'].iloc[:,i+6],
                    nn_df[nn_df['Diagnosis']=='AD'].iloc[:,i+6])
    mw[i]=nn_df.columns[i+6]

mwtest = pd.DataFrame({'Variable': mw, 'Statistic': mw_statistic, 'p_value':
mw_p_value})
```

```
mwtest.to_excel(excel_writer = mwtest.xlsx')

mwtest[mwtest['p_value']<0.05] #Σημαντικές διαφορές
```

## Συντελεστή συσχέτισης Spearman

```
cor=df.corr(numeric_only=True,method='spearman')
strong_correlations = cor[abs(cor) > 0.7].stack() #Ιχθυρές συσχετίσεις >= 0.75
strong_correlations =
strong_correlations[strong_correlations.index.get_level_values(0) <
                    strong_correlations.index.get_level_values(1)]
strong_correlations = strong_correlations.reset_index()

strong_correlations.columns = ['Column 1', 'Column 2', 'Correlation']
strong_correlations = pd.DataFrame(strong_correlations)
strong_correlations.to_excel(excel_writer = strong_cor.xlsx')
```

## Προεπεξεργασία δεδομένων

```
df = pd.get_dummies(df, drop_first =
False).drop(columns=['SEX_FEMALE', 'E4_0', 'Diagnosis_MCI'])
df.head()

sc = StandardScaler()

y=df.Diagnosis_AD #target variable
X=df.drop(columns=['Diagnosis_AD', 'eTIV', 'YEARS_DISEASE'])

X_sc = sc.fit_transform(X)
X_sc=pd.DataFrame(X_sc,columns=X.columns)

train_X, test_X, train_y, test_y = train_test_split(X_sc, y, test_size =
0.2, random_state = 52)

scores = ['accuracy', 'precision', 'recall', 'f1', 'roc_auc']
```

## ML Αλγόριθμοι

```
model=LogisticRegression() #Λογιστική παλινδρόμηση
model = LinearDiscriminantAnalysis() #LDA
model=GaussianNB() #Naive Bayes

#SVM & Tuning
grid_linear = GridSearchCV(SVC(kernel='linear'), {'C': [0.1, 1, 10, 100,
1000]}, cv=10, verbose = 1)
grid_sigmoid = GridSearchCV(SVC(kernel='sigmoid'), {'C': [0.1, 1, 10, 100,
1000]}, cv=10, verbose = 1)
grid_rbf = GridSearchCV(SVC(kernel='rbf'), {'C': [0.1, 1, 10, 100, 1000],
'gamma':[0.1, 1, 10, 100]}, cv=10, verbose = 1)

grid_linear.fit(train_X,train_y)
grid_sigmoid.fit(train_X,train_y)
grid_rbf.fit(train_X,train_y)

best_linear = pd.DataFrame({'Best Parameters':
[grid_linear.best_params_], 'Best Mean Score': grid_linear.best_score_})
```

```

best_sigmoid = pd.DataFrame({'Best Parameters':
[grid_sigmoid.best_params_], 'Best Mean Score': grid_sigmoid.best_score_})
best_rbf = pd.DataFrame({'Best Parameters': [grid_rbf.best_params_], 'Best
Mean Score': grid_rbf.best_score_})

best_results =
pd.concat([best_linear,best_sigmoid,best_rbf],ignore_index=True)
best_results

model= SVC(kernel='sigmoid', C=1)

#Decision tree & tuning
for i in range(4):
    tree=DecisionTreeClassifier(criterion = 'entropy', max_depth = i+2,
random_state=2)
    cv_results=cross_validate(tree, train_X, train_y, cv=10,
scoring=scores) #DT

    print(f'Max Depth = {i+2}')
    print(f'Accuracy = {cv_results["test_accuracy"].mean():.2f}
({cv_results["test_accuracy"].std():.2f})')
    print(f'Precision = {cv_results["test_precision"].mean():.2f}
({cv_results["test_precision"].std():.2f})')
    print(f'Recall = {cv_results["test_recall"].mean():.2f}
({cv_results["test_recall"].std():.2f})')
    print(f'F1 = {cv_results["test_f1"].mean():.2f}
({cv_results["test_f1"].std():.2f})')
    print(f'AUC = {cv_results["test_roc_auc"].mean():.2f}
({cv_results["test_roc_auc"].std():.2f})\n')

model= DecisionTreeClassifier(criterion = 'entropy', max_depth = 2,
random_state=2)

#Random forest & tuning
param_grid = {'n_estimators': np.arange(25, 325, 25), 'max_depth': [1, 2,
5, 10]}
grid_rf=GridSearchCV(RandomForestClassifier(random_state=46),
param_grid=param_grid, cv=10, verbose = 1)
grid_rf.fit(train_X, train_y)
print(f'Best Parameters = {grid_rf.best_params_} Best Mean Score =
{grid_rf.best_score_:.2f}')

model= RandomForestClassifier(max_depth=2, n_estimators=75,
random_state=46)

#XGBoost & Tuning
param={'n_estimators':range(50, 350, 50), 'learning_rate':[0.01, 0.05,
0.1]}
grid_xgb=GridSearchCV(XGBClassifier(objective='binary:logistic',
seed=46),param_grid=param,cv=10,verbose=1)
grid_xgb.fit(train_X, train_y)
print(f'Best Parameters = {grid_xgb.best_params_} Best Mean Score =
{grid_xgb.best_score_:.2f}')

param={'max_depth':range(3,10,1), 'min_child_weight':range(1,6,2)}

```

```

grid_xgb=GridSearchCV(XGBClassifier(learning_rate=0.05, n_estimators=100,
objective='binary:logistic',seed=46),
                    param_grid=param,cv=10,verbose=1)
grid_xgb.fit(train_X, train_y)
print(f'Best Parameters = {grid_xgb.best_params_} Best Mean Score =
{grid_xgb.best_score_:.2f}')

param={'subsample':[0.5,0.6,0.7,0.8,0.9,1],'colsample_bytree':[0.5,0.6,0.7,
0.8,0.9,1]}

grid_xgb=GridSearchCV(XGBClassifier(learning_rate=0.05, n_estimators=100,
max_depth = 4, min_child_weight = 1,
objective='binary:logistic',seed=46), param_grid=param,cv=10,verbose=1)
grid_xgb.fit(train_X, train_y)
print(f'Best Parameters = {grid_xgb.best_params_} Best Mean Score =
{grid_xgb.best_score_:.2f}')

param={'gamma':[0,0.1,0.2,0.3,0.4,0.5]}
grid_xgb=GridSearchCV(XGBClassifier(learning_rate=0.05, n_estimators=100,
max_depth = 4, min_child_weight = 1,
                    colsample_bytree = 0.5, subsample = 0.7,
objective='binary:logistic',seed=46), param_grid=param,cv=10,verbose=1)
grid_xgb.fit(train_X, train_y)
print(f'Best Parameters = {grid_xgb.best_params_} Best Mean Score =
{grid_xgb.best_score_:.2f}')

model= XGBClassifier(learning_rate=0.05, n_estimators=100, max_depth = 4,
min_child_weight = 1,colsample_bytree = 0.5, subsample = 0.7,
objective='binary:logistic',seed=46)

```

## Cross-Validation & Evaluation

```

cv_results=cross_validate(model, train_X, train_y, cv=10, scoring=scores)

print(f'Accuracy = {cv_results["test_accuracy"].mean():.2f}
({cv_results["test_accuracy"].std():.2f})')
print(f'Precision = {cv_results["test_precision"].mean():.2f}
({cv_results["test_precision"].std():.2f})')
print(f'Recall = {cv_results["test_recall"].mean():.2f}
({cv_results["test_recall"].std():.2f})')
print(f'F1 = {cv_results["test_f1"].mean():.2f}
({cv_results["test_f1"].std():.2f})')
print(f'AUC = {cv_results["test_roc_auc"].mean():.2f}
({cv_results["test_roc_auc"].std():.2f})')

```

## Feature selection

```

sfs_model = sfs(model, forward=True, k_features = 8, scoring='accuracy', cv
=10)
sfs_model = sfs_model.fit(train_X,train_y)
sfs_modeldf = pd.DataFrame.from_dict(sfs_model.get_metric_dict()).T
sfs_modeldf = sfs_modeldf.drop(columns=['feature_idx'])
sfs_modeldf.cv_scores = [np.round(num, 3) for num in sfs_modeldf.cv_scores]
sfs_modeldf.avg_score = [np.round(num, 3) for num in sfs_modeldf.avg_score]
sfs_modeldf

```

## PCA

```
pca = PCA()
X_pca = pca.fit_transform(X_sc)

plt.plot(pca.explained_variance_)
plt.xlabel('number of components')
plt.ylabel('explained variance');
plt.show()

plt.plot(np.cumsum(pca.explained_variance_)/sum(pca.explained_variance_))
plt.xlabel('number of components')
plt.ylabel('cumulative explained variance')
plt.show()

#Επιλογή των components που εξηγούν το 90% της μεταβλητότητας
cumulative_variance_ratio = np.cumsum(pca.explained_variance_ratio_)
n_components = np.argmax(cumulative_variance_ratio >= 0.90) + 1
print(f"Number of components : {n_components}")

pca = PCA(n_components=18)
X_sc_pca = pca.fit_transform(X_sc)

pca_train_X, pca_test_X, pca_train_y, pca_test_y =
train_test_split(X_sc_pca, y, test_size = 0.2, random_state = 52)
```

## Βιβλιογραφία

1. Dementia vs. Alzheimer's Disease: What Is the Difference? | alz.org. Accessed January 25, 2024. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/difference-between-dementia-and-alzheimer-s>
2. WHO. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Published 2020. Accessed October 26, 2022. <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
3. CDC. What is Alzheimer's Disease? Published 2020. Accessed October 26, 2022. <https://www.cdc.gov/aging/aginginfo/alzheimers.htm>
4. WHO. Global status report on the public health response to dementia. Published online 2021. Accessed October 27, 2022. <https://digitalcommons.fiu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1962&context=srhreports>
5. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe. Published 2019. Accessed October 26, 2022. <https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe>
6. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2022. Published 2022. Accessed October 26, 2022. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2022/>
7. Alzheimer Europe. Alzheimer's dementia. Published 2019. Accessed October 26, 2022. <https://www.alzheimer-europe.org/alzheimers-dementia>
8. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9. doi:10.1186/s13195-017-0283-5
9. Kaufman DM, Geyer HL, Milstein MJ. Kaufman's Clinical Neurology for Psychiatrists. 8th ed. Elsevier Inc.; 2017.
10. Hauser SL, Josephson SA. Harrison's Neurology in Clinical Medicine. McGraw-Hill Education; 2016.
11. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1(1). doi:10.1101/CSHPERSPECT.A006189
12. Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease. *Pathol Int.* 2017;67(4):185-193. doi:10.1111/PIN.12520

13. Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid  $\beta$ -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(7). doi:10.1101/CSHPERSPECT.A006338
14. Zhang Y wu, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2011;4. doi:10.1186/1756-6606-4-3
15. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(1):59-70. doi:10.1111/ENE.13439
16. FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval | FDA. Accessed January 25, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval>
17. Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(7):1-25. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A006247
18. Breijyeh Z, Karaman R, Muñoz-Torrero D, Dembinski R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* 2020, Vol 25, Page 5789. 2020;25(24):5789. doi:10.3390/MOLECULES25245789
19. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules* 2022, Vol 27, Page 1816. 2022;27(6):1816. doi:10.3390/MOLECULES27061816
20. Jevtic S, Sengar AS, Salter MW, McLaurin JA. The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment. *Ageing Res Rev.* 2017;40:84-94. doi:10.1016/J.ARR.2017.08.005
21. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet.* 2021;397(10284):1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4
22. Hansen D V., Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *Journal of Cell Biology.* 2018;217(2):459-472. doi:10.1083/JCB.201709069
23. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, De Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26. doi:10.1186/S12929-019-0524-Y
24. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2006;59(6):912-921. doi:10.1002/ANA.20854
25. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol Psychiatry.* 2015;77(1):43-51. doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2014.05.006
26. Khoury R, Ghossoub E. Diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease: A state-of-the-art review. *Biomark Neuropsychiatry.* 2019;1. doi:10.1016/J.BIONPS.2019.100005

27. Tsolaki A, Kazis D, Kompatsiaris I, Kosmidou V, Tsolaki M. Electroencephalogram and alzheimer's disease: Clinical and research approaches. *Int J Alzheimers Dis.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/349249
28. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):640-651. doi:10.1016/J.BCP.2013.12.024
29. Zetterberg H, Bendlin BB. Biomarkers for Alzheimer's disease—preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatry.* 2020;26(1):296-308. doi:10.1038/s41380-020-0721-9
30. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016;87(5):539-547. doi:10.1212/WNL.0000000000002923
31. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018;284(6):643-663. doi:10.1111/JOIM.12816
32. Hampel H, O'Bryant SE, Molinuevo JL, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nature Reviews Neurology* 2018 14:11. 2018;14(11):639-652. doi:10.1038/s41582-018-0079-7
33. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol.* 2022;21:66-77. doi:10.1016/S1474-4422(21)00361-6
34. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):484-496. doi:10.1016/S1474-4422(21)00066-1
35. Luz S, de la Fuente S, Albert P. A Method for Analysis of Patient Speech in Dialogue for Dementia Detection. Published online November 25, 2018. Accessed June 6, 2023. <https://arxiv.org/abs/1811.09919v1>
36. Hernández-Domínguez L, Ratté S, Sierra-Martínez G, Roche-Bergua A. Computer-based evaluation of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients during a picture description task. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* 2018;10:260-268. doi:10.1016/J.DADM.2018.02.004
37. Nasrolahzadeh M, Mohammadpoory Z, Haddadnia J. Higher-order spectral analysis of spontaneous speech signals in Alzheimer's disease. *Cogn Neurodyn.* 2018;12(6):583-596. doi:10.1007/S11571-018-9499-8/TABLES/8
38. Konig A, Satt A, Sorin A, et al. Use of Speech Analyses within a Mobile Application for the Assessment of Cognitive Impairment in Elderly People. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(2):120-129. doi:10.2174/1567205014666170829111942
39. Guo Z, Ling Z, Li Y. Detecting Alzheimer's Disease from Continuous Speech Using Language Models. *J Alzheimers Dis.* 2019;70(4):1163-1174. doi:10.3233/JAD-190452



40. Kong W, Jang H, Carenini G. A Neural Model for Predicting Dementia from Language. *Proc Mach Learn Res.* 2019;106:270-286. Accessed June 6, 2023. <https://proceedings.mlr.press/v106/kong19a.html>
41. Ammar R Ben, Ayed Y Ben. Language-related features for early detection of Alzheimer Disease. *Procedia Comput Sci.* 2020;176:763-770. doi:10.1016/J.PROCS.2020.09.071
42. Jabasheela L, Vasudevan S, Yazhini VR, Professor A. A Hybrid model for Detecting Linguistic Cues in Alzheimer's disease Patients. Published online 2020. Accessed June 6, 2023. <https://www.researchgate.net/publication/338774738>
43. Sarawgi U, Zulfikar W, Soliman N, Maes P. Multimodal Inductive Transfer Learning for Detection of Alzheimer's Dementia and its Severity. *Proceedings of the Annual Conference of the International Speech Communication Association, INTERSPEECH.* Published online August 30, 2020. doi:10.21437/Interspeech.2020-3137
44. Liu L, Zhao S, Chen H, Wang A. A new machine learning method for identifying Alzheimer's disease. *Simul Model Pract Theory.* 2020;99. doi:10.1016/J.SIMPAT.2019.102023
45. Thapa S, Adhikari S, Naseem U, Singh P, Bharathy G, Prasad M. Detecting Alzheimer's Disease by Exploiting Linguistic Information from Nepali Transcript. *Communications in Computer and Information Science.* 2020;1332:176-184. doi:10.1007/978-3-030-63820-7\_20/FIGURES/3
46. Eyigoz E, Mathur S, Santamaria M, Cecchi G, Naylor M. Linguistic markers predict onset of Alzheimer's disease. *EClinicalMedicine.* 2020;28. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100583
47. Wahlforss A, Jonasson AA. Early dementia diagnosis from spoken language using a transformer approach. *Alzheimer's & Dementia.* 2020;16. doi:10.1002/ALZ.043445
48. Balagopalan A, Eyre B, Robin J, Rudzicz F, Novikova J. Comparing Pre-trained and Feature-Based Models for Prediction of Alzheimer's Disease Based on Speech. *Front Aging Neurosci.* 2021;13. doi:10.3389/FNAGI.2021.635945/BIBTEX
49. Alkenani AH, Li Y, Xu Y, Zhang Q. Predicting Alzheimer's Disease from Spoken and Written Language Using Fusion-Based Stacked Generalization. *J Biomed Inform.* 2021;118. doi:10.1016/J.JBI.2021.103803
50. Chen J, Ye J, Tang F, Zhou J. Automatic Detection of Alzheimer's Disease Using Spontaneous Speech Only. *Interspeech.* 2021;2021:4181-4185. doi:10.21437/INTERSPEECH.2021-2002
51. Li J, Yu J, Ye Z, et al. A comparative study of acoustic and linguistic features classification for Alzheimer's disease detection. *ICASSP, IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing - Proceedings.* 2021;2021-June:6423-6427. doi:10.1109/ICASSP39728.2021.9414147

52. Roshanzamir A, Aghajan H, Soleymani Baghshah M. Transformer-based deep neural network language models for Alzheimer's disease risk assessment from targeted speech. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21. doi:10.1186/S12911-021-01456-3/TABLES/4
53. Soni A, Amrhein B, Baucum M, Paek EJ, Khojandi A. Using Verb Fluency, Natural Language Processing, and Machine Learning to Detect Alzheimer's Disease. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2021;2021:2282-2285. doi:10.1109/EMBC46164.2021.9630371
54. Bertini F, Allevi D, Lutero G, Calzà L, Montesi D. An automatic Alzheimer's disease classifier based on spontaneous spoken English. *Comput Speech Lang.* 2022;72. doi:10.1016/J.CSL.2021.101298
55. Kumar MR, Vekkot S, Lalitha S, et al. Dementia Detection from Speech Using Machine Learning and Deep Learning Architectures. *Sensors.* 2022;22(23). doi:10.3390/S22239311
56. Fiscon G, Weitschek E, Cialini A, et al. Combining EEG signal processing with supervised methods for Alzheimer's patients classification. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2018;18. doi:10.1186/S12911-018-0613-Y/FIGURES/3
57. Ruiz-Gómez SJ, Gómez C, Poza J, et al. Automated Multiclass Classification of Spontaneous EEG Activity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Entropy.* 2018;20:35. doi:10.3390/E20010035
58. Tzamourta KD, Giannakeas N, Tzallas AT, et al. EEG Window Length Evaluation for the Detection of Alzheimer's Disease over Different Brain Regions. *Brain Sci.* 2019;9(4):81. doi:10.3390/BRAINSCI9040081
59. Amezquita-Sanchez JP, Mammone N, Morabito FC, Marino S, Adeli H. A novel methodology for automated differential diagnosis of mild cognitive impairment and the Alzheimer's disease using EEG signals. *J Neurosci Methods.* 2019;322:88-95. doi:10.1016/J.JNEUMETH.2019.04.013
60. Ieracitano C, Mammone N, Hussain A, Morabito FC. A novel multi-modal machine learning based approach for automatic classification of EEG recordings in dementia. *Neural Networks.* 2020;123:176-190. doi:10.1016/J.NEUNET.2019.12.006
61. Vecchio F, Miraglia F, Alù F, et al. Classification of Alzheimer's Disease with Respect to Physiological Aging with Innovative EEG Biomarkers in a Machine Learning Implementation. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(4):1339-1349. doi:10.3233/JAD-200171
62. Hsu CF, Chao HH, Yang AC, Yeh CW, Hsu L, Chi S. Discrimination of Severity of Alzheimer's Disease with Multiscale Entropy Analysis of EEG Dynamics. *Applied Sciences.* 2020;10(4):1244. doi:10.3390/APP10041244
63. Amini M, Pedram MM, Moradi AR, Ouchani M. Diagnosis of Alzheimer's Disease by Time-Dependent Power Spectrum Descriptors and Convolutional Neural Network

- Using EEG Signal. *Comput Math Methods Med.* 2021;2021.  
doi:10.1155/2021/5511922
64. Huggins CJ, Escudero J, Parra MA, et al. Deep learning of resting-state electroencephalogram signals for three-class classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy ageing. *J Neural Eng.* 2021;18(4). doi:10.1088/1741-2552/AC05D8
  65. Oltu B, Akşahin MF, Kibaroglu S. A novel electroencephalography based approach for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment detection. *Biomed Signal Process Control.* 2021;63. doi:10.1016/J.BSPC.2020.102223
  66. Chedid N, Tabbal J, Kabbara A, Allouch S, Hassan M. The development of an automated machine learning pipeline for the detection of Alzheimer's Disease. *Sci Rep.* 2022;12. doi:10.1038/s41598-022-22979-3
  67. Alves CL, Pineda AM, Roster K, Thielemann C, Rodrigues FA. EEG functional connectivity and deep learning for automatic diagnosis of brain disorders: Alzheimer's disease and schizophrenia. *Journal of Physics: Complexity.* 2022;3(2). doi:10.1088/2632-072X/AC5F8D
  68. Puri D V., Nalbalwar SL, Nandgaonkar AB, Gawande JP, Wagh A. Automatic detection of Alzheimer's disease from EEG signals using low-complexity orthogonal wavelet filter banks. *Biomed Signal Process Control.* 2023;81. doi:10.1016/J.BSPC.2022.104439
  69. Jiao B, Li R, Zhou H, et al. Neural biomarker diagnosis and prediction to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using EEG technology. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15. doi:10.1186/S13195-023-01181-1/FIGURES/6
  70. Lodha P, Talele A, Degaonkar K. Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Machine Learning. *Proceedings - 2018 4th International Conference on Computing, Communication Control and Automation, ICCUBEA 2018.* Published online July 2, 2018. doi:10.1109/ICCUBEA.2018.8697386
  71. Wang SH, Phillips P, Sui Y, Liu B, Yang M, Cheng H. Classification of Alzheimer's Disease Based on Eight-Layer Convolutional Neural Network with Leaky Rectified Linear Unit and Max Pooling. *J Med Syst.* 2018;42(5). doi:10.1007/S10916-018-0932-7/FIGURES/11
  72. Basaia S, Agosta F, Wagner L, et al. Automated classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using a single MRI and deep neural networks. *Neuroimage Clin.* 2019;21. doi:10.1016/J.NICL.2018.101645
  73. Spasov S, Passamonti L, Duggento A, Liò P, Toschi N. A parameter-efficient deep learning approach to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2019;189:276-287. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.01.031

74. Raza M, Awais M, Ellahi W, Aslam N, Nguyen HX, Le-Minh H. Diagnosis and monitoring of Alzheimer's patients using classical and deep learning techniques. *Expert Syst Appl.* 2019;136:353-364. doi:10.1016/J.ESWA.2019.06.038
75. Wang H, Shen Y, Wang S, et al. Ensemble of 3D densely connected convolutional network for diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurocomputing.* 2019;333:145-156. doi:10.1016/J.NEUCOM.2018.12.018
76. Wee CY, Liu C, Lee A, Poh JS, Ji H, Qiu A. Cortical graph neural network for AD and MCI diagnosis and transfer learning across populations. *Neuroimage Clin.* 2019;23. doi:10.1016/J.NICL.2019.101929
77. Ezzati A, Zammit AR, Harvey DJ, Habeck C, Hall CB, Lipton RB. Optimizing Machine Learning Methods to Improve Predictive Models of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(3):1027-1036. doi:10.3233/JAD-190262
78. Khagi B, Kwon GR, Lama R. Comparative analysis of Alzheimer's disease classification by CDR level using CNN, feature selection, and machine-learning techniques. *Int J Imaging Syst Technol.* 2019;29(3):297-310. doi:10.1002/IMA.22316
79. Pan D, Zeng A, Jia L, Huang Y, Frizzell T, Song X. Early Detection of Alzheimer's Disease Using Magnetic Resonance Imaging: A Novel Approach Combining Convolutional Neural Networks and Ensemble Learning. *Front Neurosci.* 2020;14. doi:10.3389/FNINS.2020.00259/BIBTEX
80. Lin Y, Huang K, Xu H, et al. Predicting the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by longitudinal magnetic resonance imaging-based dictionary learning. *Clinical Neurophysiology.* 2020;131(10):2429-2439. doi:10.1016/J.CLINPH.2020.07.016
81. Abrol A, Bhattarai M, Fedorov A, Du Y, Plis S, Calhoun V. Deep residual learning for neuroimaging: An application to predict progression to Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods.* 2020;339. doi:10.1016/J.JNEUMETH.2020.108701
82. Liang S, Gu Y. Computer-Aided Diagnosis of Alzheimer's Disease through Weak Supervision Deep Learning Framework with Attention Mechanism. *Sensors* 2021, Vol 21, Page 220. 2020;21. doi:10.3390/S21010220
83. Xiao R, Cui X, Qiao H, Zheng X, Zhang Y. Early diagnosis model of Alzheimer's Disease based on sparse logistic regression. *Multimed Tools Appl.* 2021;80(3):3969-3980. doi:10.1007/S11042-020-09738-0/TABLES/4
84. Nawaz H, Maqsood M, Afzal S, Aadil F, Mehmood I, Rho S. A deep feature-based real-time system for Alzheimer disease stage detection. *Multimed Tools Appl.* 2021;80(28-29):35789-35807. doi:10.1007/S11042-020-09087-Y/TABLES/5
85. Mofrad SA, Lundervold AJ, Vik A, Lundervold AS. Cognitive and MRI trajectories for prediction of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-020-78095-7

86. Dashtipour K, Taylor W, Ansari S, et al. Detecting Alzheimer's disease using machine learning methods. Published online October 1, 2021. Accessed June 6, 2023. <https://hal.science/hal-03381752>
87. Katabathula S, Wang Q, Xu R. Predict Alzheimer's disease using hippocampus MRI data: a lightweight 3D deep convolutional network model with visual and global shape representations. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13. doi:10.1186/S13195-021-00837-0/TABLES/4
88. Wang SH, Zhou Q, Yang M, Zhang YD. ADVIAN: Alzheimer's Disease VGG-Inspired Attention Network Based on Convolutional Block Attention Module and Multiple Way Data Augmentation. *Front Aging Neurosci.* 2021;13. doi:10.3389/FNAGI.2021.687456/BIBTEX
89. Zhang J, Zheng B, Gao A, Feng X, Liang D, Long X. A 3D densely connected convolution neural network with connection-wise attention mechanism for Alzheimer's disease classification. *Magn Reson Imaging.* 2021;78:119-126. doi:10.1016/J.MRI.2021.02.001
90. Sun H, Wang A, Wang W, Liu C. An Improved Deep Residual Network Prediction Model for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Sensors.* 2021;21(12):4182. doi:10.3390/S21124182
91. Zhu Y, Kim M, Zhu X, Kaufer D, Wu G. Long range early diagnosis of Alzheimer's disease using longitudinal MR imaging data. *Med Image Anal.* 2021;67. doi:10.1016/J.MEDIA.2020.101825
92. Wang C, Li Y, Tsuboshita Y, et al. A high-generalizability machine learning framework for predicting the progression of Alzheimer's disease using limited data. *NPJ Digit Med.* 2022;5. doi:10.1038/s41746-022-00577-x
93. Nguyen D, Nguyen H, Ong H, et al. Ensemble learning using traditional machine learning and deep neural network for diagnosis of Alzheimer's disease. *IBRO Neurosci Rep.* 2022;13:255-263. doi:10.1016/J.IBNEUR.2022.08.010
94. Choi H, Jin KH. Predicting cognitive decline with deep learning of brain metabolism and amyloid imaging. *Behavioural Brain Research.* 2018;344:103-109. doi:10.1016/J.BBR.2018.02.017
95. Pan X, Adel M, Fossati C, Gaidon T, Guedj E. Multilevel Feature Representation of FDG-PET Brain Images for Diagnosing Alzheimer's Disease. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2019;23(4):1499-1506. doi:10.1109/JBHI.2018.2857217
96. Jo T, Nho K, Risacher SL, Saykin AJ. Deep learning detection of informative features in tau PET for Alzheimer's disease classification. *BMC Bioinformatics.* 2020;21(21). doi:10.1186/S12859-020-03848-0/FIGURES/4
97. Yee E, Popuri K, Beg MF. Quantifying brain metabolism from FDG-PET images into a probability of Alzheimer's dementia score. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(1):5-16. doi:10.1002/HBM.24783

98. Pan X, Phan T Le, Adel M, et al. Multi-View Separable Pyramid Network for AD Prediction at MCI Stage by 18F-FDG Brain PET Imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2021;40(1):81-92. doi:10.1109/TMI.2020.3022591
99. Stamate D, Kim M, Proitsi P, et al. A metabolite-based machine learning approach to diagnose Alzheimer-type dementia in blood: Results from the European Medical Information Framework for Alzheimer disease biomarker discovery cohort. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019;5:933-938. doi:10.1016/J.TRCI.2019.11.001
100. Lin CH, Chiu SI, Chen TF, Jang JSR, Chiu MJ. Classifications of Neurodegenerative Disorders Using a Multiplex Blood Biomarkers-Based Machine Learning Model. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 6914. 2020;21(18). doi:10.3390/IJMS21186914
101. Kononikhin AS, Zakharova N V., Semenov SD, et al. Prognosis of Alzheimer's Disease Using Quantitative Mass Spectrometry of Human Blood Plasma Proteins and Machine Learning. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14). doi:10.3390/IJMS23147907/S1
102. Abate G, Vezzoli M, Polito L, et al. A Conformation Variant of p53 Combined with Machine Learning Identifies Alzheimer Disease in Preclinical and Prodromal Stages. *J Pers Med*. 2020;11. doi:10.3390/JPM11010014
103. Gaetani L, Bellomo G, Parnetti L, Blennow K, Zetterberg H, Di Filippo M. Neuroinflammation and alzheimer's disease: A machine learning approach to csf proteomics. *Cells*. 2021;10(8). doi:10.3390/CELLS10081930/S1
104. Eke CS, Jammeh E, Li X, Carroll C, Pearson S, Ifeachor E. Early Detection of Alzheimer's Disease with Blood Plasma Proteins Using Support Vector Machines. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2021;25(1):218-226. doi:10.1109/JBHI.2020.2984355
105. Karaglani M, Gourlia K, Tsamardinos I, Chatzaki E. Accurate Blood-Based Diagnostic Biosignatures for Alzheimer's Disease via Automated Machine Learning. *J Clin Med*. 2020;9(9):3016. doi:10.3390/JCM9093016
106. Shahbaz M, Ali S, Guergachi A, Niazi A, Umer A. Classification of Alzheimer's disease using machine learning techniques. *DATA 2019 - Proceedings of the 8th International Conference on Data Science, Technology and Applications*. Published online 2019:296-303. doi:10.5220/0007949902960303/REFERENCES
107. Fisher CK, Smith AM, Walsh JR, et al. Machine learning for comprehensive forecasting of Alzheimer's Disease progression. *Sci Rep*. 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-49656-2
108. Lee G, Nho K, Kang B, et al. Predicting Alzheimer's disease progression using multi-modal deep learning approach. *Sci Rep*. 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-018-37769-z
109. Yamada Y, Shinkawa K, Kobayashi M, et al. Combining Multimodal Behavioral Data of Gait, Speech, and Drawing for Classification of Alzheimer's Disease and Mild

- Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;84(1):315-327. doi:10.3233/JAD-210684
110. Bayat S, Babulal GM, Schindler SE, et al. GPS driving: a digital biomarker for preclinical Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1). doi:10.1186/S13195-021-00852-1/FIGURES/2
  111. Gharaibeh M, Almahmoud M, Ali MZ, et al. Early Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Cerebral Catheter Angiogram Neuroimaging: A Novel Model Based on Deep Learning Approaches. *Big Data and Cognitive Computing*. 2021;6(1):2. doi:10.3390/BDCC6010002
  112. Lustig-Barzelay Y, Sher I, Sharvit-Ginon I, et al. Machine learning for comprehensive prediction of high risk for Alzheimer's disease based on chromatic pupilloperimetry. *Scientific Reports* 2022 12:1. 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-13999-0
  113. Lu D, Popuri K, Ding GW, et al. Multimodal and Multiscale Deep Neural Networks for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease using structural MR and FDG-PET images. *Sci Rep*. 2018;8. doi:10.1038/s41598-018-22871-z
  114. Ortiz A, Lozano F, Górriz JM, Ramírez J, Martínez Murcia FJ, Neuroimaging Initiative for the AD. Discriminative Sparse Features for Alzheimer's Disease Diagnosis Using Multimodal Image Data. *Curr Alzheimer Res*. 2018;15. doi:10.2174/1567205014666170922101135
  115. Liu M, Cheng D, Wang K, Wang Y. Multi-Modality Cascaded Convolutional Neural Networks for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Neuroinformatics*. 2018;16(3-4):295-308. doi:10.1007/S12021-018-9370-4/FIGURES/6
  116. Zhou T, Thung KH, Liu M, Shi F, Zhang C, Shen D. Multi-modal latent space inducing ensemble SVM classifier for early dementia diagnosis with neuroimaging data. *Med Image Anal*. 2020;60. doi:10.1016/J.MEDIA.2019.101630
  117. Ferri R, Babiloni C, Karami V, et al. Stacked autoencoders as new models for an accurate Alzheimer's disease classification support using resting-state EEG and MRI measurements. *Clinical Neurophysiology*. 2021;132:232-245. doi:10.1016/J.CLINPH.2020.09.015
  118. Gaubert S, Houot M, Raimondo F, et al. A machine learning approach to screen for preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2021;105:205-216. doi:10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2021.04.024
  119. König A, Linz N, Tröger J, Wolters M, Alexandersson J, Robert P. Fully Automatic Speech-Based Analysis of the Semantic Verbal Fluency Task. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45(3-4):198-209. doi:10.1159/000487852
  120. Fraser KC, Lundholm Fors K, Kokkinakis D. Multilingual word embeddings for the assessment of narrative speech in mild cognitive impairment. *Comput Speech Lang*. 2019;53:121-139. doi:10.1016/J.CSL.2018.07.005

121. Themistocleous C, Eckerström M, Kokkinakis D. Identification of Mild Cognitive Impairment From Speech in Swedish Using Deep Sequential Neural Networks. *Front Neurol.* 2018;9. doi:10.3389/FNEUR.2018.00975/BIBTEX
122. Fraser KC, Fors KL, Eckerström M, Öhman F, Kokkinakis D. Predicting MCI Status From Multimodal Language Data Using Cascaded Classifiers. *Front Aging Neurosci.* 2019;11(JUL). doi:10.3389/FNAGI.2019.00205
123. Khatri U, Kwon GR, Rostro-Gonzalez H. An Efficient Combination among sMRI, CSF, Cognitive Score, and APOE  $\epsilon$  4 Biomarkers for Classification of AD and MCI Using Extreme Learning Machine. *Comput Intell Neurosci.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/8015156
124. Khan P, Kader MF, Islam SMR, et al. Machine Learning and Deep Learning Approaches for Brain Disease Diagnosis: Principles and Recent Advances. *IEEE Access.* 2021;9:37622-37655. doi:10.1109/ACCESS.2021.3062484
125. Zhou ZH. *Machine Learning.* Published online 2021. doi:10.1007/978-981-15-1967-3
126. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. *An Introduction to Statistical Learning.* Springer US; 2021. doi:10.1007/978-1-0716-1418-1
127. Müller AC, Guido S. *Introduction to Machine Learning with Python : A Guide for Data Scientists.*; 2016. Accessed June 7, 2023. <https://www.oreilly.com/library/view/introduction-to-machine/9781449369880/>
128. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. *The Elements of Statistical Learning.* Springer New York; 2009. doi:10.1007/978-0-387-84858-7
129. Géron A. *Hands-on Machine Learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow* (2019, O'Reilly). O'Reilly Media; 2017. Accessed June 7, 2023. <https://www.oreilly.com/library/view/hands-on-machine-learning/9781492032632/>
130. Aggarwal CC. *Neural Networks and Deep Learning.* Neural Networks and Deep Learning. Published online 2018. doi:10.1007/978-3-319-94463-0
131. Vadmal V, Junno G, Badve C, Huang W, Waite KA, Barnholtz-Sloan JS. MRI image analysis methods and applications: an algorithmic perspective using brain tumors as an exemplar. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1). doi:10.1093/NOAJNL/VDAA049
132. Mathew A, Christy A. A Comprehensive Study on Various Preprocessing Techniques for brain MRI image. 3rd International Conference on Electronics and Sustainable Communication Systems, ICESC 2022 - Proceedings. Published online 2022:1538-1541. doi:10.1109/ICESC54411.2022.9885631







