



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ταξινόμηση Διαταραχών Αυτιστικού Φάσματος με τη Χρήση Βαθιάς Μηχανικής Μάθησης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κύρος Τσιακλής

Επιβλέπων : Γιώργος Ματσόπουλος
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2018



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Ταξινόμηση Διαταραχών Αυτιστικού Φάσματος με τη Χρήση Βαθιάς Μηχανικής Μάθησης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κύρος Τσιακλής

Επιβλέπων : Γιώργος Ματσόπουλος
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 17 Ιουλίου 2018

.....
Γ. Ματσόπουλος
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ν. Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Δ.Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2018

.....

Κύρος Τσιακλής

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Κύρος Τσιακλής, 2018

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Ένας από τους πρωταρχικούς στόχους στην έρευνα με δεδομένα νευροαπεικόνισης είναι να προσδιοριστούν αντικειμενικοί βιοδείκτες οι οποίοι μπορούν να βελτιώσουν την διάγνωση και την θεραπεία εγκεφαλικών διαταραχών. Η διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού (Autism Spectrum Disorder – ASD) ή αυτισμός, αναφέρεται σε ένα σύνολο ετερογενών νευροαναπτυξιακών συνθηκών, που χαρακτηρίζονται από: δυσκολίες στις κοινωνικές δεξιότητες, στην ομιλία και μη λεκτική επικοινωνία, καθώς και ασυνήθιστα περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και ενδιαφέροντα. Ο όρος "φάσμα" αντικατοπτρίζει τη μεγάλη ποικιλία στις προκλήσεις και τις δυνάμεις που κατέχει κάθε άτομο με αυτισμό. Η αναζήτηση για την εγκεφαλική λειτουργία στην ASD δεν υπήρξε και πολύ ενθαρρυντική. Αν και έχουν γίνει εκτεταμένες προσπάθειες για να βρεθεί η βάση του αυτισμού, όσον αφορά πιθανή ανώμαλη εγκεφαλική δομή και ιστοπαθολογία, ο εντοπισμός ανατομικών ανωμαλιών που να είναι συγκεκριμένες ή καθολικές στον αυτισμό, αποδείχθηκε πολύ δύσκολος και δεν έχει προκύψει μέχρι στιγμής καμία συνεκτική αιτιολογία.

Η χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης στην ιατρική διάγνωση αυξάνεται σταδιακά και είναι ένα υποσχόμενο εργαλείο στην διερεύνηση, σε μεγάλα και ετερογενή σύνολα δεδομένων νευροαπεικόνισης, των προτύπων της εγκεφαλικής λειτουργίας. Σε μια προσπάθεια βελτίωσης των αποτελεσμάτων και των διαγνωστικών επιδόσεων, οι ερευνητές χρησιμοποιούν πιο σύγχρονες μεθόδους μηχανικής μάθησης, όπως είναι η βαθιά μάθηση, μια μέθοδος η οποία εμπνέεται από την λειτουργία των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία παρουσιάζονται τόσο ο αυτισμός, όσο και η μηχανική και βαθιά μάθηση. Στην συνέχεια, με την χρήση της γλώσσας Python και της εφαρμογής Keras, κατασκευάζεται ένα νευρωνικό δίκτυο που έχοντας ως είσοδο δεδομένα από κάποιες περιοχές ενδιαφέροντος εγκεφαλικής λειτουργίας που επιλέξαμε, γίνεται προσπάθεια διαχώρισης/ταξινόμησης των ατόμων με αυτισμό και των ατόμων τυπικού ελέγχου. Σαν αποτέλεσμα, θέλουμε να καταλήξουμε σε ένα συμπέρασμα αν οι περιοχές εγκεφαλικής λειτουργίας που επιλέξαμε εμπεριέχουν αρκετή πληροφορία έτσι ώστε να μπορούν να δώσουν καλή ακρίβεια ταξινόμησης, και ως εκ τούτου η εγκεφαλική λειτουργία σε αυτές τις περιοχές είναι ενημερωτική και παρουσιάζει ενδιαφέρον στην ASD.

Λέξεις κλειδιά

Αυτισμός, Διαταραχή αυτιστικού φάσματος, μηχανική μάθηση, βαθιά μάθηση, ταξινόμηση, νευρωνικά δίκτυα

Abstract

One of the primary goals in research with neuroimaging data is to identify objective biomarkers that can improve the diagnosis and treatment of brain disorders. Autism Spectrum Disorder (ASD) or Autism refers to a number of heterogeneous neurodevelopmental conditions characterized by: difficulties in social skills, speech and non-verbal communication, as well as unusually limited, repetitive behaviors and interests. The term "spectrum" reflects the wide variety of challenges and strengths of every person with autism. The search for brain function abnormalities in ASD was not very encouraging. Although extensive efforts have been made to find the basis of autism for abnormal brain structure and histopathology, the detection of anatomical abnormalities specific or universal in autism, has proven to be very difficult and no coherent reasoning has arisen.

The use of machine-learning algorithms in medical diagnosis is gradually increasing and is a promising tool in exploring the patterns of brain function, across large and heterogeneous sets of neuroimaging data. In an effort to improve results and diagnostic performance, researchers are using modern machine-learning methods, such as deep learning, a method inspired by the neural networks of the brain.

This thesis presents autism, machine learning and deep learning. Then using the Python programming language and Keras API, we have constructed a neural network, which given as input data from some brain regions of interest, classified people with autism and typical control individuals. As a result, we aim to reach a conclusion whether brain regions we have chosen, include enough information so that they can produce high classification accuracy, meaning that brain function in these regions are informative and interesting in ASD.

Keywords

Autism, Autism Spectrum Disorder (ASD), machine learning, deep learning, classification, neural networks, Python, Keras

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον Δρ. Γιώργο Ματσόπουλο Αν. Καθηγητή Ε.Μ.Π για την ανάθεση αυτής της διπλωματικής εργασίας και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο επίκαιρο και σημαντικό θέμα. Μεγάλες ευχαριστίες αποδίδω επίσης, στον υποψήφιο Δρ. Αντώνη Σάββα για την αδιάκοπη στήριξη και καθοδήγηση που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της περιόδου εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Δεν θα μπορούσαν να παραλείψω τους φίλους και συμφοιτητές μου, θέλω να ξέρετε ότι νοιώθω ευγνώμων για αυτό το μαγικό ταξίδι και θα είστε πάντα στην καρδιά μου.

Τέλος, δεν υπάρχουν λέξεις για να εκφράσω την ευγνωμοσύνη που τρέφω προς την οικογένεια και ειδικά προς τους γονείς μου. Βρίσκομαι σε αυτό το σημείο χάρη στους κόπους και στις θυσίες σας. Ολα αυτά τα χρόνια ήσασταν δίπλα μου καθημερινά και ουδέποτε δέχτηκα πίεση απο μέρους σας, αντιθέτως, πάντα με στηρίζατε σε όλες μου τις επιλογές και μου δίνατε δύναμη να προχωρήσω. Αυτή η διπλωματική είναι αφιερωμένη σε εσάς.

Στην Χρύσω και στον Μιχάλη,

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	III
ABSTRACT	V
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	VI
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	VIII
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	X
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	XII
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Σκοπός Διπλωματικής Εργασίας.....	1
1.2 Διάρθρωση Διπλωματικής Εργασίας	1
2 ΑΥΤΙΣΜΟΣ	3
2.1 Εισαγωγή.....	3
2.1.1 Ορισμός.....	3
2.1.2 Επιδημιολογία.....	5
2.1.3 Διάγνωση.....	7
2.2 Νευροεπιστήμη.....	10
2.2.1 Νευροβιολογία.....	14
2.3 Γενεσιολογία.....	15
2.4 Παρέμβαση.....	16
3 ΒΑΘΙΑ ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΜΑΘΗΣΗ (DEEP LEARNING)	19
3.1 Μηχανική Μάθηση (Machine Learning).....	20
3.1.1 Αναγνώριση Προβλήματος (Task).....	20
3.1.2 Το Μέτρο Απόδοσης (The Performance Measure).....	22
3.1.3 Εμπειρία (Experience).....	22
3.1.4 Βελτιστοποίηση (Optimization)	23
3.1.5 Κανονικοποίηση (Regularization).....	26
3.1.6 Υπερπαραμέτροι (Hyperparameters) και Validations Sets	26
3.1.7 Cross – Validation	28
3.2 Νευρωνικά Δίκτυα και Βαθιά Μάθηση.....	29
3.2.1 Perceptrons.....	29
3.2.2 Multi-layer Perceptrons.....	32
4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΑΥΤΙΣΤΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ	35
4.1 Εισαγωγή	35
4.2 Το Default Mode Network στον αυτισμό.....	36
4.2.1 Νευροανατομία του DMN και ο ρόλος του στην κοινωνική νόηση.....	36
4.2.2 Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) στο DMN.....	39
4.2.3 Δομική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (structural MRI – sMRI) στο DMN.....	42
4.2.4 Συμπεράσματα.....	44
4.3 Προηγούμενες Μελέτες	45
4.3.1 Λειτουργική συνδεσιμότητα εγκεφάλου για ταξινόμηση στον αυτισμό.....	45
4.3.1.1 Μεθοδολογία.....	46
4.3.1.2 Αποτελέσματα.....	48
4.3.2 Πολυπαραγοντικοί μέθοδοι μάθησης (Multivariate learning methods).....	52
4.3.2.1 Μεθοδολογία.....	54
4.3.2.2 Αποτελέσματα.....	55
4.3.3 Βαθιά Μηχανική Μάθηση.....	56
4.3.3.1 Μεθοδολογία.....	57
4.3.3.2 Αποτελέσματα.....	59

5 ΜΟΝΤΕΛΟ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ.....	63
5.1 Δεδομένα.....	63
5.1.1 Εργαλεία.....	64
5.1.2 Επεξεργασία.....	66
5.2 Σχεδίαση Νευρωνικού Δικτύου.....	67
5.2.1 Εκπαίδευση.....	67
5.2.2 Αρχικός ταξινομητής.....	67
5.2.2.1 Σχεδίαση.....	68
5.2.2.2 Αποτελέσματα.....	72
5.2.2.3 Τελική Μορφή.....	77
5.3 Τροποποίηση παραμέτρων.....	78
5.3.1 Activation Function.....	78
5.3.2 Loss Function.....	80
5.3.3 Optimizer.....	81
5.3.4 Dropout.....	82
5.3.5 Epoch και Batch Size.....	84
5.4 Validation.....	87
5.5 Partial Correlation.....	89
6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΠΕΚΤΑΣΕΙΣ.....	91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	

Κατάλογος εικόνων

ΣΧΗΜΑ 1: Η ΑΥΞΗΣΗ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ [1]	6
ΣΧΗΜΑ 2: ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ STS (SUPERIOR TEMPORAL SULCUS) [3]	13
ΣΧΗΜΑ 3: ΟΙ ΟΜΟΚΕΝΤΡΟΙ ΚΥΚΛΟΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ [4]	19
ΣΧΗΜΑ 4: Η ΔΙΑΦΟΡΑ ΜΕΤΑΞΥ UNDERFITTING ΚΑΙ OVERFITTING [7]	24
ΣΧΗΜΑ 5: Η ΕΠΙΡΡΟΗ ΤΗΣ ΧΩΡΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΣΕ UNDERFITTING ΚΑΙ OVERFITTING [8]	25
ΣΧΗΜΑ 6: TRAINING - VALIDATION - TEST	27
ΣΧΗΜΑ 7: ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΟΥ K-FOLD CROSS-VALIDATION	28
ΣΧΗΜΑ 8: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΕΧΝΗΤΟΥ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ [9]	29
ΣΧΗΜΑ 9: MULTI-LAYER PERCEPTRON	32
ΣΧΗΜΑ 10: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΔΟΜΙΚΗ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΟΥ DMN [12]	37
ΣΧΗΜΑ 11: ΧΩΡΟΤΑΞΙΚΗ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗ DMN [12]	38
ΣΧΗΜΑ 12: ΜΕΤΑΒΑΣΕΙΣ ΤΟΥ DMN ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΙΩΣΗ [12]	41
ΣΧΗΜΑ 13: ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ, ΝΕΥΡΟΧΗΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΕΣ ΑΠΟΔΙΟΡΓΑΝΩΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΒΑΣΙΚΟΥΣ ΚΟΜΒΟΥΣ ΤΟΥ DMN ΣΤΗΝ ASD [12]	43
ΣΧΗΜΑ 14: ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΤΟΥ LEAVE ONE OUT CLASSIFIER ΣΤΟ TRAINING ΚΑΙ REPLICATION SAMPLE [13]	49
ΣΧΗΜΑ 15: ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΟΜΟΙΟΤΗΤΩΝ [13]	50
ΣΧΗΜΑ 16: ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ ΓΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ [13]	51
ΣΧΗΜΑ 17: Η ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΔΥΟ AUTOENCODERS.	59
ΣΧΗΜΑ 18: Η ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΔΥΟ AUTOENCODERS ΣΕ ΕΝΑΝ NEURAL NETWORK CLASSIFIER	59
ΣΧΗΜΑ 19: ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ ΣΤΟ KERAS ΑΠΟ ΤΙΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΟΥ SERVER ARXIV [18]	65
ΣΧΗΜΑ 20: RELU ACTIVATION FUNCTION	69
ΣΧΗΜΑ 21: SIGMOID ACTIVATION FUNCTION	70
ΣΧΗΜΑ 22: ACCURACY OF INPUT UNITS 10 – 4000	74
ΣΧΗΜΑ 23: ACCURACY ΚΑΙ LOSS ΓΙΑ INPUT LAYER UNITS = 60-220	74
ΣΧΗΜΑ 24: ACCURACY AND LOSS OF LAYER INPUT UNITS 70-105	75
ΣΧΗΜΑ 25: ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗΣ ΜΕ 2 ΚΡΥΜΜΕΝΑ ΣΤΡΩΜΑΤΑ	76
ΣΧΗΜΑ 26: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ACTIVATION FUNCTIONS	79
ΣΧΗΜΑ 27: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ LOSS FUNCTIONS	80
ΣΧΗΜΑ 28: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ OPTIMIZERS	81
ΣΧΗΜΑ 29: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ACCURACY ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ DROPOUT	82
ΣΧΗΜΑ 30: ΣΧΕΣΗ LOSS ΚΑΙ DROPOUT	83
ΣΧΗΜΑ 31: ΣΧΕΣΗ F-SCORE ΚΑΙ DROPOUT	83
ΣΧΗΜΑ 32: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΕPOCH ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟ BATCH SIZE	84

ΣΧΗΜΑ 33: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BATCH SIZE ΚΑΙ EPOCH = 20	85
ΣΧΗΜΑ 34: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BATCH SIZE 10 - 35	85
ΣΧΗΜΑ 35: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ BATCH SIZE 25-35	86
ΣΧΗΜΑ 36: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕ ΑΛΛΑΓΗ RANDOM_STATE.....	87
ΣΧΗΜΑ 37: ACCURACY ΚΑΙ LOSS ΜΕ INPUT LAYER UNITS = 60 – 300.....	89
ΣΧΗΜΑ 38: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ PARTIAL CORRELATION MATRIX ΚΑΙ CORRELATION MATRIX.....	90

Κατάλογος πινάκων

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΤΟΜΟΥ ΜΕ ΑΥΤΙΣΜΟ [1].....	4
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ [1].....	9
ΠΙΝΑΚΑΣ 3: COMPARISON OF DEEP NEURAL NETWORK (DNN), RANDOM FOREST (RF) AND SUPPORT VECTOR MACHINE (SVM) [11].....	60
ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΟΙ ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ROIS ΚΑΙ ΤΑ ΟΝΟΜΑΤΑ ΤΟΥΣ, ΟΠΩΣ ΕΜΦΑΝΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ AAL ATLAS [17].....	64
ΠΙΝΑΚΑΣ 5: ΜΟΡΦΗ ΑΡΧΙΚΟΥ ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗ.....	72
ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΜΟΝΤΕΛΟ ΝΟΥΜ.1	73
ΠΙΝΑΚΑΣ 7: ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΤΡΩΜΑΤΩΝ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	75
ΠΙΝΑΚΑΣ 8: ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗ ΜΕ 2 ΚΡΥΜΜΕΝΑ ΣΤΡΩΜΑΤΑ	76
ΠΙΝΑΚΑΣ 9: ΤΕΛΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗ	77
ΠΙΝΑΚΑΣ 10: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗ	78
ΠΙΝΑΚΑΣ 11: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ACTIVATION FUNCTIONS	79
ΠΙΝΑΚΑΣ 12: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ LOSS FUNCTIONS	80
ΠΙΝΑΚΑΣ 13: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ OPTIMIZERS.....	81

1 Εισαγωγή

1.1 Σκοπός Διπλωματικής Εργασίας

Στην παρούσα διπλωματική εργασία κατασκευάζεται ένα νευρωνικό δίκτυο, στο οποίο δίνονται ως εισόδοι δεδομένα απεικόνισης εγκεφάλου λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (ΛΑΜΣ) σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state functional magnetic resonance imaging - rs-fMRI) από άτομα διεγνωσμένα με αυτισμό, αλλά και από τυπικά ελεγχόμενα άτομα. Χρησιμοποιώντας μεθόδους βαθιάς μάθησης, το δίκτυο δρα ως ταξινομητής 2 κλάσεων. Τα δεδομένα rs-fMRI είναι επιλεγμένα από συγκεκριμένες περιοχές εγκεφαλικής λειτουργίας (κυρίως από το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας – Default Mode Network – DMN), και στόχος μας είναι να εξάγουμε κάποιο συμπέρασμα σχετικά με το αν η πληροφορία που παίρνουμε από την εγκεφαλική λειτουργία στις συγκεκριμένες περιοχές, είναι αρκετή για τον ταξινομητή μας έτσι ώστε να επιτύχει υψηλή ακρίβεια. Είναι δηλαδή αρκετά ενημερωτική έτσι ώστε να μπορεί να διαχωρίσει το άτομο με αυτισμό από το τυπικά ελεγχόμενο.

Αν και οι μέθοδοι μηχανικής και βαθιάς μάθησης χρησιμοποιούνται έντονα πλέον στις έρευνες νευροαπεικόνισης με στόχο την ανάδειξη βιοδεικτών που θα βελτιώσουν αρχικά την κατανόηση και αφετέρου την διάγνωση και την θεραπεία σε εγκεφαλικές διαταραχές, μέχρι τώρα δεν υπάρχει ξεκάθαρη αιτιολογία όσον αφορά την ανώμαλη εγκεφαλική δομή, ιστοπαθολογία και εγκεφαλική λειτουργία στον αυτισμό. Σε αντίθεση με άλλες διαταραχές, τα ποσοστά ακριβείας ταξινόμησης διαταραχών αυτιστικού φάσματος σε μεγάλα σύνολα δεδομένων εγκεφαλικής λειτουργίας παραμένουν χαμηλά, για αυτό και τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση των μελετών που χρησιμοποιούν μοντέρνες μεθόδους με πολύ υψηλές προσδοκίες, όπως την βαθιά μάθηση.

1.2 Διάρθρωση Διπλωματικής Εργασίας

Στο κεφάλαιο 2 παρουσιάζεται αρχικά ο αυτισμός, μία διαταραχή που αναφέρεται σε ένα σύνολο ετερογενών νευροαναπτυξιακών συνθηκών όπως δυσκολίες στις κοινωνικές δεξιότητες, στην ομιλία και μη λεκτική επικοινωνία, καθώς και ασυνήθιστα περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και ενδιαφέροντα. Στο κεφάλαιο παρουσιάζονται κομμάτια από σύγχρονες μελέτες με επίκεντρο τον αυτισμό, σε μια προσπάθεια που γίνεται για να κατανοήσουμε την διαταραχή, τόσο σε κοινωνικό όσο και σε νευροβιολογικό επίπεδο.

Η μηχανική μάθηση μας δίνει τη δυνατότητα να αντιμετωπίσουμε προβλήματα (ή να εκτελέσουμε έργα) που είναι υπερβολικά δύσκολο να επιλυθούν με καθορισμένα προγράμματα που γράφονται και σχεδιάζονται από ανθρώπους. Στο **κεφάλαιο 3** περιγράφουμε τις μεθόδους μηχανικής και βαθιάς μάθησης. Γίνεται ανάλυση των μοντέλων, δικτύων και εργαλείων που χρησιμοποιούνται, κάτι που χρειαζόμαστε για να κατασκευάσουμε στην συνέχεια τον ταξινομητή μας.

Στο **κεφάλαιο 4** γίνεται αναφορά στην νευροεπιστήμη του αυτισμού, κάνοντας κυρίως λεπτομερή ανάλυση του DMN, ένα δίκτυο εγκεφαλικής λειτουργίας που έχει αρκετές αναφορές που δίνουν στοιχεία για την σύνδεση του με την διαταραχή. Στην συνέχεια παρουσιάζονται προηγούμενες μελέτες που είχαν στόχο την ταξινόμηση διαταραχών αυτιστικού φάσματος χρησιμοποιώντας μηχανική και βαθιά μάθηση, έχοντας ως βάση δεδομένα εγκεφαλικής λειτουργίας.

Στο **κεφάλαιο 5** περιγράφουμε βήμα προς βήμα τον σχεδιασμό του δικού μας ταξινομητή. Μέσω της πρακτικής εφαρμογής της θεωρίας του 3^{ου} αλλά και 4^{ου} κεφαλαίου, γίνεται καλύτερη κατανόηση της βαθιάς μάθησης και των δυνατοτήτων που μας προσφέρει στην έρευνα μεγάλων συνόλων δεδομένων. Γίνεται αναφορά στα δεδομένα και εργαλεία που χρησιμοποιήσαμε καθώς και παρουσίαση των μεθόδων και των αποτελεσμάτων που λάβαμε.

Στο **κεφάλαιο 6** σχολιάζονται και αναφέρονται πιθανές επεκτάσεις και μελλοντικές βελτιώσεις στην εκμετάλλευση της βαθιάς μάθησης και γενικά στην έρευνα για την εγκεφαλική λειτουργία στην διαταραχή αυτιστικού φάσματος.

2 Αυτισμός

2.1 Εισαγωγή

Η διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού (Autism Spectrum Disorder – ASD) ή αυτισμός, αναφέρεται σε ένα σύνολο ετερογενών νευροαναπτυξιακών συνθηκών, που χαρακτηρίζονται από: δυσκολίες στις κοινωνικές δεξιότητες, στην ομιλία και μη λεκτική επικοινωνία, καθώς και ασυνήθιστα περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και ενδιαφέροντα. Ο όρος "φάσμα" αντικατοπτρίζει τη μεγάλη ποικιλία στις προκλήσεις και τις δυνάμεις που κατέχει κάθε άτομο με αυτισμό.

Τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν την αύξηση του αριθμού των ατόμων που ταξινομούνται ως αυτιστικά (ASD) αφού το ποσοστό σε παγκόσμια κλίμακα κυμαίνεται πλέον γύρω στο 1%, ενώ φαίνεται ότι επηρεάζει περισσότερο τα αρσενικά από τα θηλυκά άτομα (4 με 5 φορές περισσότερο), ωστόσο οι διαταραχές φαίνεται να συμπίπτουν (>70% είναι κοινές). Τα άτομα με αυτισμό έχουν άτυπα γνωστικά προβλήματα, όπως εξασθενημένη κοινωνική νοημοσύνη και κοινωνική αντίληψη, εκτελεστική δυσλειτουργία και άτυπη επεξεργασία αντιλήψεων και πληροφοριών. Στην παρούσα φάση δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η γενετική, από μόνη της, έχει βασικό ρόλο στην αιτιολογία του αυτισμού. Αναπτυξιακοί πρώιμοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, σπάνιες μεταλλάξεις με μεγάλη επίδραση αλλά και χαμηλής επιρροής κοινές παραλλαγές, συμβάλλουν σε κινδύνους. Η αξιολόγηση πρέπει να είναι διεπιστημονική και αναπτυξιακή και η έγκαιρη διάγνωση είναι απαραίτητη για πρώιμη παρέμβαση. Οι έγκαιρες ολοκληρωμένες και στοχοθετημένες συμπεριφορικές παρεμβάσεις μπορούν να βελτιώσουν την κοινωνική επικοινωνία, να μειώσουν το άγχος και την επιθετικότητα. Η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να μειώσει κάποια από τα συμπτώματα συννοσηρότητας με άλλες ψυχικές διαταραχές, αλλά δεν βελτιώνει άμεσα την κοινωνική επικοινωνία. Η δημιουργία ενός υποστηρικτικού περιβάλλοντος που δέχεται και σέβεται το διαφορετικό άτομο, είναι κρίσιμη [1].

2.1.1 Ορισμός

Η άποψη που επικρατούσε στα μέσα του 20^{ου} αιώνα, ότι ο αυτισμός είναι μια μορφή ψύχωσης σε παιδική ηλικία, έπαψε πλέον να υποστηρίζεται. Ο πρώτος λειτουργικός ορισμός εμφανίστηκε στην τρίτη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειρίδιου Ψυχικών Διαταραχών (DSM-III), και επηρεάστηκε έντονα από τα εξής χαρακτηριστικά: εξασθένιση της κοινωνικής και επικοινωνιακής ανάπτυξης, επιμονή στην ομοιότητα, και την έναρξη πριν από την ηλικία των 30 μηνών. Οι επόμενες αναθεωρήσεις στην τέταρτη έκδοση (DSM-IV) και η 10^η αναθεώρηση της διεθνούς ταξινόμησης των ασθενειών (ICD-10), στις οποίες ο αυτισμός αναφέρεται ως διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή, υπογράμμισαν την πρώιμη εμφάνιση μίας τριάδας χαρακτηριστικών: προβληματική κοινωνική αλληλεπίδραση, αδυναμία στην επικοινωνία και περιορισμένη, επαναλαμβανόμενη και στερεότυπη συμπεριφορά, ενδιαφέροντα και δραστηριότητες [1].

Η τελευταία αναθεώρηση του DSM-5, που δημοσιεύθηκε τον Μάιο 2013, υιοθέτησε τον όρο διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού χωρίς ορισμό υποτύπων, και αναδιοργάνωσε την τριάδα σε δυάδα: δυσκολίες στην κοινωνική επικοινωνία και κοινωνική αλληλεπίδραση και περιορισμένη και επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες (Πίνακας 1). Η άτυπη γλωσσική ανάπτυξη (ιστορικά συνδεδεμένη με διάγνωση για αυτισμό) έχει αφαιρεθεί από τα κριτήρια και είναι τώρα ταξινομημένη ως συνυπάρχουσα κατάσταση, αν και μεγάλη διαφοροποίηση της γλώσσας είναι χαρακτηριστικό του αυτισμού. Τα νέα κριτήρια παρέχουν βελτιωμένες περιγραφές και οργάνωση των βασικών χαρακτηριστικών, τονίζουν τη διαστασιακή φύση του αυτισμού, παρέχουν μια διαγνωστική ετικέτα με εξατομικευμένους προσδιορισμούς και επιτρέπουν την αξιολόγηση της ανάγκης των ατόμων για υποστήριξη, βοηθώντας στην παροχή βελτιωμένων κλινικών υπηρεσιών [1].

Πίνακας 1: Συμπεριφορικά χαρακτηριστικά άτομου με αυτισμό [1]

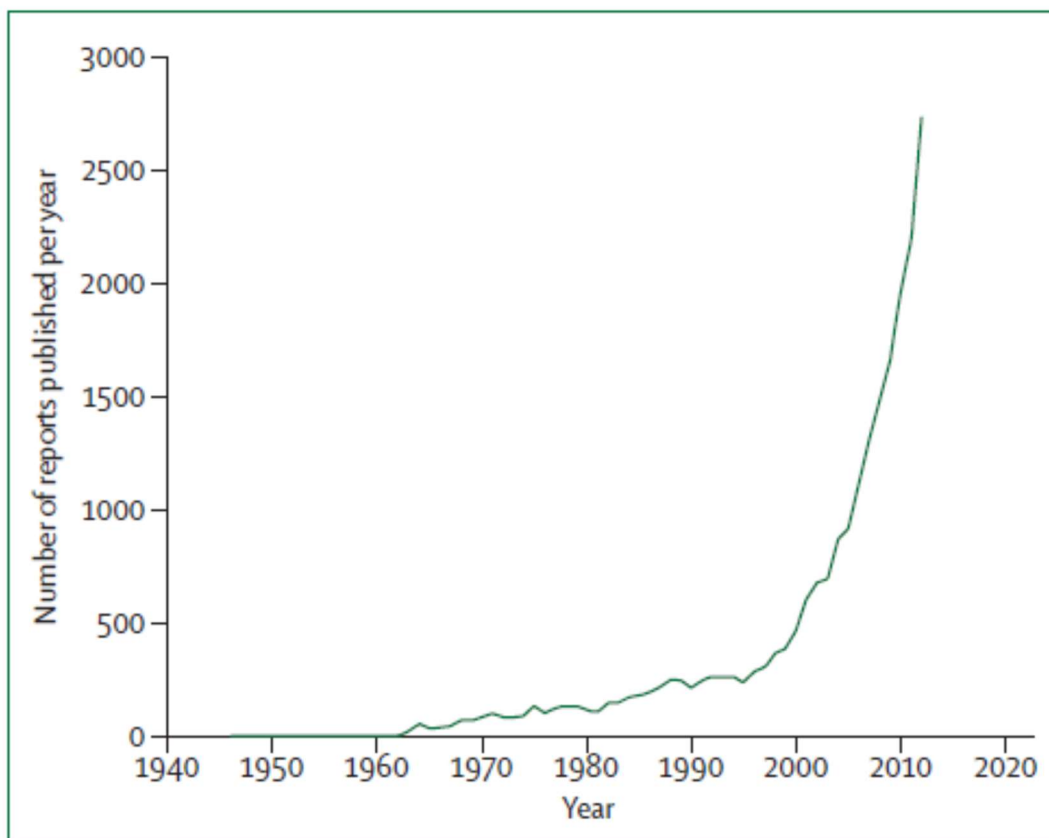
Features	
Core features in DSM-5 criteria*	
Persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts	Deficits in social-emotional reciprocity Deficits in non-verbal communicative behaviours used for social interaction Deficits in developing, maintaining, and understanding relationships
Restricted, repetitive patterns of behaviour, interests, or activities	Stereotyped or repetitive motor movements, use of objects, or speech Insistence on sameness, inflexible adherence to routines, or ritualised patterns of verbal or non-verbal behaviour Highly restricted, fixated interests that are abnormal in intensity or focus Hyper-reactivity or hyporeactivity to sensory input or unusual interest in sensory aspects of the environment
Associated features not in DSM-5 criteria	
Atypical language development and abilities	Age <6 years: frequently deviant and delayed in comprehension; two-thirds have difficulty with expressive phonology and grammar Age ≥6 years: deviant pragmatics, semantics, and morphology, with relatively intact articulation and syntax (ie, early difficulties are resolved)
Motor abnormalities	Motor delay; hypotonia; catatonia; deficits in coordination, movement preparation and planning, praxis, gait, and balance
Excellent attention to detail	..
For version with full references, see appendix. DSM-5=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. *Information reproduced from DSM-5, ⁴ by permission of the American Psychiatric Association.	

2.1.2 Επιδημιολογία

Ο αυτισμός θεωρείται πλέον ως ένα σύνολο νευροαναπτυξιακών διαταραχών, ορισμένες από τις οποίες μπορεί να αποδίδονται σε ξεχωριστούς αιτιολογικούς παράγοντες, όπως Μεντελικές μεταλλάξεις ενός γονιδίου. Ωστόσο, οι περισσότερες πιθανώς να είναι το αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και μη γενετικών παραγόντων κινδύνου. Οι πολλοί τύποι είναι συλλογικά καθορισμένοι από συγκεκριμένες συμπεριφορές, επικεντρωμένοι στην άτυπη ανάπτυξη της κοινωνικής επικοινωνίας και της ασυνήθιστα περιορισμένης ή επαναλαμβανόμενης συμπεριφοράς και ενδιαφερόντων [1].

Η εμφάνιση του αυτισμού έχει αυξηθεί σταθερά από την πρώτη επιδημιολογική μελέτη, η οποία έδειξε ότι 4.1 στους 10.000 ανθρώπους στο Ηνωμένο Βασίλειο διαγνώστηκαν με αυτισμό. Η αύξηση είναι πιθανώς εν μέρει αποτέλεσμα αλλαγών στις διαγνωστικές έννοιες και κριτήρια. Μία αύξηση στους παράγοντες κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ωστόσο, η άνοδος είναι πιθανή επίσης λόγω της αύξησης της ευαισθητοποίησης και αναγνώρισης γύρω από τον αυτισμό και στις βελτιωμένες αλλαγές στη διάγνωση, όπως επίσης και στη διάγνωση σε νεότερη ηλικία. Σήμερα, η μέση παγκόσμια επικράτηση του αυτισμού είναι 0.62 – 0.70 % , αν και στις τελευταίες μεγάλες έρευνες υπολογίζεται να φτάνει μέχρι το 1-2%. Σύμφωνα με έρευνες το σύνδρομο φαίνεται να προτιμάει το αρσενικό φύλο, μέχρι και 4-5 φορές περισσότερο [1].

Η κατανόηση του αυτισμού έχει εξελίχθει σημαντικά τα τελευταία 70 χρόνια, με μία εκθετική ανάπτυξη της έρευνας από τα μέσα της δεκαετίας του '90 (Σχήμα 1). Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει διάφορα αίτια που αυξάνουν τον κίνδυνο, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι απαραίτητα ή επαρκή από μόνα τους, για να αναπτυχθεί ο αυτισμός. Η κατανόηση των γονιδίων σε συνδυασμό με την περιβαλλοντική αλληλεπίδραση στον αυτισμό βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο. Ένας εκ των κινδύνων φαίνεται να είναι η προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία του πατέρα ή της μητέρας, ή και των δύο. Μία βαθύτερη ανάλυση σε βιολογικό επίπεδο είναι ασαφής, αλλά θα μπορούσε να σχετίζεται με κάποια γενετική μετάλλαξη, ιδιαίτερα όταν είναι από πατρική προέλευση. Επιπλέον, η επικράτηση του αυτισμού έχει αναφερθεί ότι είναι δύο φορές υψηλότερες στις πόλεις όπου πολλές θέσεις εργασίας βρίσκονται στον τομέα της τεχνολογίας πληροφοριών από ό, τι αλλού. Οι γονείς των παιδιών με αυτισμό είναι περισσότερο πιθανόν να είναι τεχνικά ταλαντούχοι σε σύγκριση με τους άλλους γονείς. Κάποιος άλλος κίνδυνος που έχει προταθεί είναι οι επιπλοκές και η έκθεση σε χημικές ουσίες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ δεν υπάρχει προς το παρόν έγκυρη απόδειξη ότι ο επαναλαμβανόμενος εμβολιασμός ή συγκεκριμένα εμβόλια, όπως MMR (ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς) και εμβόλια που περιέχουν θειομερσάλη, προκαλούν αυτισμό [1].



Σχήμα 1: Η άύξηση στην έρευνα για τον αυτισμό [1]

Περισσότερο από το 70% των ατόμων με αυτισμό έχουν ταυτόχρονα ιατρικές, αναπτυξιακές ή ψυχιατρικές διαταραχές, ένα ποσοστό υψηλότερο από εκείνο των εξωτερικών ασθενών ψυχιατρικής και ασθενείς σε τριτοβάθμια νοσοκομεία. Συνυπάρχουσες διαταραχές που αναπτύσσονται κατά την παιδική ηλικία τείνουν να παραμένουν και στην εφηβεία. Ορισμένες συνυπάρχουσες καταστάσεις, όπως η επιληψία και η κατάθλιψη μπορεί να πρωτοαναπτυχθούν κατά την εφηβεία ή κατά την ενηλικίωση. Γενικά, όσο πιο πολλές συνυπάρχουσες διαταραχές τόσο μεγαλύτερη είναι η αναπηρία του ατόμου. Η υψηλή συχνότητα της συννοσηρότητας μπορεί να είναι αποτέλεσμα κοινής παθοφυσιολογίας, δευτερογενών επιδράσεων του να μεγαλώνει κανείς με αυτισμό, των από κοινού περιοχών συμπλοκής των διαταραχών και των μηχανισμών τους, ή των επικαλυπτόμενων διαγνωστικών κριτηρίων [1].

Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα άτομα με αυτισμό έχουν κίνδυνο θνησιμότητας που είναι 2.8 φορές υψηλότερος από εκείνη των μη αυτιστικών ατόμων της ίδιας ηλικίας και φύλου. Αυτή η διαφορά σχετίζεται κυρίως με τη συνύπαρξη διαφόρων ιατρικών καταστάσεων. Μελέτες που έγιναν πριν από τη διαδεδομένη εφαρμογή των προγραμμάτων έγκαιρης παρέμβασης, έδειξαν ότι 58-78% των ενηλίκων με αυτισμό έχουν κακές ή πολύ κακές εκβάσεις όσον αφορά την ανεξάρτητη διαβίωση, την εκπαίδευση, την εργασιακή απασχόληση και τις σχέσεις μεταξύ των ομοτίμων (peer-relationships). Υψηλότερη παιδική νοημοσύνη, επικοινωνιακή ομιλία πριν από την ηλικία των 6 ετών, και λιγότερες κοινωνικές αναπηρίες σε παιδική ηλικία προβλέπουν καλύτερα αποτελέσματα. Ωστόσο, ακόμη και για άτομα χωρίς νοητική αναπηρία, το

κοινωνικό αποτέλεσμα στους ενήλικες είναι συχνά μη ικανοποιητικό όσον αφορά την ποιότητα ζωής και την επίτευξη των επαγγελματικών δυνατοτήτων, αν και αυτό σχετίζεται με γνωσιακό κέρδος και βελτιωμένη λειτουργία προσαρμογής κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Μελέτες απο παρακολούθηση στην παιδική ηλικία έχουν δείξει ποικίλες αναπτυξιακές τροχιές στα παιδιά με αυτισμό και στα αδέρφια τους [1].

2.1.3 Διάγνωση

Η έγκαιρη αναγνώριση επιτρέπει την έγκαιρη παρέμβαση. Προηγουμένως, τα παιδιά με αυτισμό συχνά αναγνωρίζονταν όταν ήταν μεγαλύτερα από 3-4 χρονών, αλλά τα νήπια είναι πλέον συχνά διαγνωσμένα επειδή η άτυπη ανάπτυξη αναγνωρίζεται νωρίς. Οι πρώτοι δείκτες είναι ελαττώματα ή καθυστερήσεις στην εμφάνιση της κοινής προσοχής (δηλαδή, απο κοινού εστίαση σε ένα αντικείμενο) και του προσποιούμενου παιχνιδιού, ελλείψεις στην αμοιβαία συναισθηματική συμπεριφορά, μειωμένη ανταπόκριση στο όνομα τους, μειωμένη απομίμηση, καθυστερημένη λεκτική και μη λεκτική επικοινωνία, καθυστέρηση στις κινησιολογικές ικανότητες (motor delay), ασυνήθιστες επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, άτυπος συγχρονισμός οράσεως και κίνησης, δυσκαμψία στην απεμπλοκή της οπτικής προσοχής, και η ακραία μεταβολή στην ιδιοσυγκρασία. Αυτοί οι δείκτες συμβάλλουν στον έλεγχο και στα διαγνωστικά εργαλεία για τα νήπια. Ωστόσο, η αναγνώριση των ατόμων με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας εξακολουθεί να υφίσταται συχνά, αργότερα από ό,τι θα έπρεπε, ιδιαίτερα για τις γυναίκες. Η μεταβλητότητα στην ηλικία, τις γνωστικές ικανότητες και το φύλο, οδηγεί στην ανάγκη κατάλληλων εργαλείων παρακολούθησης (Πίνακας 2). Πρέπει να ληφθεί μέριμνα κατά την επιλογή των οργάνων ελέγχου, επειδή το δείγμα-στόχος και ο σκοπός του προσυμπτωματικού ελέγχου ποικίλλουν. Συνιστάται πρώιμος έλεγχος ρουτίνας στις ηλικίες των 18 και 24 μηνών. Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της δράσης που θα ακολουθηθεί μετά από ένα θετικό αποτέλεσμα εξετάζονται προσεκτικά, όπως και η αναγνώριση και διαχείριση των ατόμων που έχουν ψευδώς-θετικά αποτελέσματα [1].

Μελέτες απο μικρή ηλικία σε συγγενείς των ατόμων υπο παρακολούθηση, θα μπορούσαν ενδεχομένως να αναγνωρίσουν πρόωρες συμπεριφορικές και νευρικές ενδείξεις του αναδυόμενου αυτισμού. Τα σημάδια του αυτισμού δεν εμφανίζονται με αξιοπιστία κατά τη γέννηση, αλλά εμφανίζονται μέσα από μια διαδικασία μείωσης, καθυστέρησης ή άτυπης ανάπτυξης κοινωνικών επικοινωνιακών συμπεριφορών, ξεκινώντας μεταξύ της ηλικίας των 6 και 12 μηνών. Παραδείγματα δεικτών πρόγνωσης μιας επακόλουθης διάγνωσης του αυτισμού είναι η ανεπαρκής προσοχή στις κοινωνικές σκηνές ή τα ανθρώπινα πρόσωπα στην ηλικία των 6 μηνών, μικρή αλληλεπίδραση βρεφών-γονέων (μειωμένη αμοιβαιότητα, συμπεριλαμβανομένης της κοινής προσοχής, βρεφική αποδοχή της συμμετοχής των γονέων, παιχνίδι μεταξύ τους, διαδραστική ροή και κοινός προσανατολισμός του σώματος) στην ηλικία των 12 μηνών και μειωμένη ευελιξία στον έλεγχο της οπτικής προσοχής ή στον προσανατολισμό (απεμπλοκή) σε ηλικίες 7 μηνών και 14 μηνών. Η ανταπόκριση του εγκεφάλου όταν τα βρέφη παρατηρούν πρόσωπα, με δυναμικό βλέμμα ματιών (dynamic eye gaze) σε ηλικία 6-10 μηνών προβλέπει μία διάγνωση αυτισμού σε ηλικία 36 μηνών. Ακόμη άτομα με υψηλό κίνδυνο, λόγω συγγενών, που δεν διαγνώστηκαν με αυτισμό μέχρι την ηλικία των 3 ετών, εξακολουθούν να έχουν υπολειπόμενα σημάδια καθυστερημένης

ανάπτυξης και περισσότερες αυτιστικές ενδείξεις από ότι άτομα χαμηλού κινδύνου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αναπτυξιακή επιτήρηση και η πρώιμη παρέμβαση είναι επίσης σημαντική για αυτά τα άτομα [1].

Η διαγνωστική αξιολόγηση πρέπει να είναι διεπιστημονική και να χρησιμοποιεί ένα αναπτυξιακό πλαίσιο μιας συνέντευξης με το γονέα ή φροντιστή, αλληλεπίδραση με το άτομο, συλλογή πληροφοριών σχετικά με τη συμπεριφορά του στις κοινωνικές υποχρεώσεις (π.χ. σχολικές εργασίες και απόδοση στην εργασιακή απασχόληση), γνωστικές εκτιμήσεις και ιατρική εξέταση. Οι συνυπάρχουσες διαταραχές θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά. Ιατρικές εξετάσεις είναι σημαντικές εν όψει της υψηλής συχνότητας συννοσηρότητας. Φυσικές και νευρολογικές εξετάσεις (π.χ. περιφέρεια κεφαλής, μικρές σωματικές ανωμαλίες και αλλοιώσεις του δέρματος, κινητική λειτουργία) και γενετικές αναλύσεις (π.χ. ανάλυση καρυότυπου με G-band, Δοκιμή FMR1, και λεπτομερώς ανάλυση χρωμοσωμικής μικροσυστοιχίας) πρέπει επίσης να γίνονται. Άλλες εργαστηριακές δοκιμές - π.χ. ηλεκτροεγκεφαλογράφημα όταν το άτομο είναι ξύπνιο και κατά τον ύπνο, αν υπάρχουν υπόνοιες για επιληπτικές κρίσεις, νευροαπεικόνιση όταν υπάρχουν υποψίες για ενδοκρανιακές βλάβες και δημιουργία μεταβολικού προφίλ όταν υποψιάζονται νευρομεταβολικές διαταραχές, μπορούν να γίνουν αν κριθεί απαραίτητο [1].

Επιπροσθέτως, οι νευρολόγοι, γνωρίζοντας ότι τα προβλήματα ύπνου είναι κοινά και ενοχλητικά στον αυτισμό, έχουν αρχίσει να εντοπίζουν μερικούς από τους βασικούς παράγοντες που τα προκαλούν. Αναγνωρίζουν επίσης ότι τα στερεότυπα, κοινά αλλά όχι αποκλειστικά στον αυτισμό, πρέπει να θεωρούνται ως κινητικές διαταραχές όπως τα τικ. Διαφορετικοί τύποι στερεοτυπιών και άλλες επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές υποδεικνύουν την ανάγκη για ποσοτική μελέτη που συσχετίζεται με την απεικόνιση στον εγκέφαλο. Μία πρόσφατη μελέτη επιβεβαιώνει τη σύνδεση των τικ και του Σύνδρομου Tourette σε ορισμένα παιδιά με αυτισμό. Επιληψία, διαταραχές του ύπνου, στερεοτυπίες και η διαχείριση τους είναι ώριμες συνθήκες για την αυξανόμενη συμμετοχή των νευρολόγων στην έρευνα για τον αυτισμό [2].

Πίνακας 2: Παρακολούθηση και διαγνωστικά εργαλεία [1]

	Age	Description
Screening: young children		
Checklist for autism in toddlers (CHAT)	18 months	14-item questionnaire: nine completed by parent or caregiver and five by primary health-care provider; takes 5–10 min
Early screening of autistic traits (ESAT)	14 months	14-item questionnaire: completed by health practitioners at well-baby visit after interviewing parent or caregiver; takes 5–10 min
Modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT)	16–30 months	23-item questionnaire: completed by parent or caregiver; takes 5–10 min
Infant toddler checklist (ITC)	6–24 months	24-item questionnaire: completed by parent or caregiver; takes 5–10 min
Quantitative checklist for autism in toddlers (Q-CHAT)	18–24 months	25-item questionnaire: completed by parent or caregiver; takes 5–10 min; ten-item short version available
Screening tool for autism in children aged 2 years (STAT)	24–36 months	12 items and activities: assessed by clinician or researcher after interacting with the child; takes 20 min; intensive training necessary; level-two screening measure
Screening: older children and adolescents		
Social communication questionnaire (SCQ)	>4 years (and mental age >2 years)	40-item questionnaire: completed by parent or caregiver; takes 10–15 min
Social responsiveness scale, first or second edition (SRS, SRS-2)	>2.5 years	65-item questionnaire: completed by parent, caregiver, teacher, relative, or friends (self-report form available for adult in SRS-2); takes 15–20 min
Childhood autism screening test (CAST)	4–11 years	37-item questionnaire: completed by parent or caregiver; takes 10–15 min
Autism spectrum screening questionnaire (ASSQ)*	7–16 years	27-item questionnaire: completed by parent, caregiver, or teacher; takes 10 min
Autism spectrum quotient (AQ), child and adolescent versions*	Child: 4–11 years; adolescent: 10–16 years	50-item questionnaire: completed by parent or caregiver; takes 10–15 min; ten-item short versions available
Screening: adults		
Autism spectrum quotient (AQ), adult version*	>16 years (with average or above-average intelligence)	50-item questionnaire: self-report; takes 10–15 min; ten-item short version available
The Ritvo autism Asperger diagnostic scale-revised (RAADS-R)	>18 years (with average or above-average intelligence)	80-item questionnaire: self-report; done with a clinician; takes 60 min
Diagnosis: structured interview		
The autism diagnostic interview-revised (ADI-R)	Mental age >2 years	93-item interview of parent or caregiver; takes 1.5–3 h; intensive training necessary
The diagnostic interview for social and communication disorders (DISCO)	All chronological and mental ages	362-item interview of parent or caregiver; takes 2–4 h; intensive training necessary
The developmental, dimensional, and diagnostic interview (3Di)	>2 years	266-item computer-assisted interview of parent or caregiver; takes 2 h; 53-item short form available, which takes 45 min; intensive training necessary
Diagnosis: observational measure		
The autism diagnostic observation schedule, first or second edition (ADOS, ADOS-2)	>12 months	Clinical observation via interaction: select one from five available modules according to expressive language level and chronological age; takes 40–60 min; intensive training necessary
Childhood autism rating scale, first or second edition (CARS, CARS-2)	>2 years	15-item rating scale: completed by clinician or researcher; takes 20–30 min; accompanied by a questionnaire done by parent or caregiver; moderate training necessary

2.2 Νευροεπιστήμη

Η αναζήτηση για την εγκεφαλική λειτουργία στην ASD (Autism Spectrum Disorder / Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος) δεν υπήρξε και πολύ ενθαρρυντική. Οι πρώτες προσδοκίες ότι τα δραματικά συμπεριφορικά ελλείμματα του αυτισμού θα αντανακλούσαν εξίσου σε δραματικές εγκεφαλικές βλάβες αποδείχτηκαν γρήγορα απογοητευτικές. Αντ' αυτού, ο εντοπισμός ανατομικών ανωμαλιών που να είναι συγκεκριμένες ή καθολικές στον αυτισμό, αποδείχθηκε πολύ δύσκολος. Ακριβώς όπως στην αναζήτηση για γονίδια, έχουν γίνει εκτεταμένες προσπάθειες για να βρεθεί η βάση του αυτισμού όσον αφορά την ανώμαλη εγκεφαλική δομή και ιστοπαθολογία. Ωστόσο, καμία συνεκτική αιτιολογία δεν έχει προκύψει. Η υπο- ή υπερ-συνδεσιμότητα μέσα στον εγκέφαλο, αντί να εντοπίζει αλλοιώσεις, είναι τώρα πλέον υποτιθέμενη εγκεφαλική ανωμαλία. Αυτό είναι μια αλλαγή από τις προηγούμενες προσπάθειες που επικεντρώθηκαν σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, αναλογιζόμενοι ότι συνδέονται με κοινωνικές δεξιότητες και με ελλείμματα προσοχής, για παράδειγμα η αμυγδαλή (amygdala) ή η παρεγκεφαλίδα (cerebellum). Η πρόκληση η οποία δεν έχει ακόμη εκπληρωθεί, είναι να εξηγηθεί πώς οι αναπτυξιακές διαδικασίες στον εγκέφαλο επηρεάζουν την ανάπτυξη των γνωστικών ικανοτήτων [3].

Μία από τις πιο συναρπαστικές ανακαλύψεις που διαπιστώθηκαν τα τελευταία χρόνια, ήταν ότι το αυξημένο μέγεθος του εγκεφάλου, μαζί όγκος και βάρος, σχετίζεται έντονα με ASD. Σε αντίθεση, σε άλλες διαταραχές με αυστηρές αναπτυξιακές καθυστερήσεις, το μειωμένο μέγεθος του εγκεφάλου είναι πιο κοινό. Είναι σημαντικό ότι η αύξηση του μεγέθους του εγκεφάλου δεν παρουσιάζεται στη γέννηση, αλλά ανακύπτει κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Η συναίνεση είναι ότι η αύξηση πιθανώς αντανακλά μια αποτυχία του “κλαδέματος” (pruning) που λαμβάνει χώρα στην φυσιολογική αναδιοργάνωση των εγκεφαλικών συνδέσεων κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Μια υπόθεση είναι ότι αυτή η αποτυχία αφορά κατά κύριο λόγο τις πλευρικές και τις συνδέσεις ανάδρασης (feedback) παρα τις συνδέσεις τροφοδοσίας (feed-forward). Αυτό το είδος της αποτυχίας μπορεί να αρχίσει να εξηγεί τα ελλείμματα στην εκκίνηση και τον έλεγχο της καινοφανούς συμπεριφοράς και ειδικότερα στην ευέλικτη κοινωνική συμπεριφορά, σε αντίθεση με την ακεραιότητα της καλά ασκούμενης συμπεριφοράς ρουτίνας και των αλληλεπιδράσεων με αντικείμενα [3].

Εμπόδιο στην ερεύνα τόσο στη γενετική όσο και τον εγκέφαλο για τις αιτίες που προκαλούν ASD, είναι η ετερογένεια μεταξύ αυτών που έχουν διαγνωστεί αυτή τη στιγμή με την διαταραχή. Μέχρι στιγμής είναι εξ' ολοκλήρου ασαφές ποιες υποομάδες υπάρχουν σε γενετικά, νευρολογικά ή συμπεριφορικά επίπεδα. Το πώς οι αιτιολογικές υποομάδες παρουσιάζονται ως συμπτώματα, είναι εντελώς άγνωστο. Γεφυρώνοντας τη βιολογία και τη συμπεριφορά, θεωρίες σε γνωστικό επίπεδο μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας στο να βγάλει νόημα η ετερογένεια στην ASD. Μία πρόσφατα αναδυόμενη ομοφωνία είναι ότι κανένα γνωστικό έλλειμμα μπορεί να εξηγήσει όλα τα βασικά συμπτώματα του αυτισμού. Αντί αυτού, έχουν προκύψει ξεχωριστά προφίλ για τα κοινωνικά και μη κοινωνικά χαρακτηριστικά ASD [3].

Μερικές από τις πιο αινιγματικές διαταραχές, που παρατηρούνται ακόμη και σε διανοούμενους ανθρώπους με ASD, περιλαμβάνουν το άτομο να είναι κλειδωμένο σε εγωκεντρική κατάσταση, ανίκανο να κάνει φίλους, τείνει να ερμηνεύει κυριολεκτικά

οποιοσδήποτε δηλώσεις παραλείποντας να παρατηρήσει τότε οι άλλοι τον χλευάζουν ή τον εκμεταλεύονται προς το συμφέρον τους. Η “Theory of mind” είναι μια κοινωνική θεωρία μεγάλη σε απήχηση, η οποία είναι σε θέση να εξηγεί όλα αυτά τα χαρακτηριστικά. Τοποθετεί στην καρδιά του αυτισμού, μία ανικανότητα του ατόμου να σκεφτεί σχετικά με τις σκέψεις. Τα άτομα με αυτισμό φαίνεται να είναι “Mindblind”, ενώ φυσιολογικά άτομα μπορούν αβίαστα να “διαβάζουν το μυαλό” κάποιου άλλου, έχουν δηλαδή την αίσθηση να αναγνωρίζουν τι ξέρει, τι θέλει και τι αισθάνεται. Το “mindreading” επιτρέπει ακόμα και σε μικρά παιδιά στο να κατανοήσουν τη μη λεκτική επικοινωνία, (για παράδειγμα "Δώσε μου το χέρι"), να συμμετέχουν με άλλους σε προσποιημένα παιχνίδια, να επηρεάζουν το μυαλό των άλλων μέσω ψευδών δηλώσεων ή να χρησιμοποιούν την πειθώ και την επικοινωνία γενικότερα. Άτομα με αυτισμό αγωνίζονται με όλα αυτά και αποτυγχάνουν σε απλές δοκιμές όπου είναι απαραίτητο να βάλουν τον εαυτό τους στην θέση κάποιου άλλου [3].

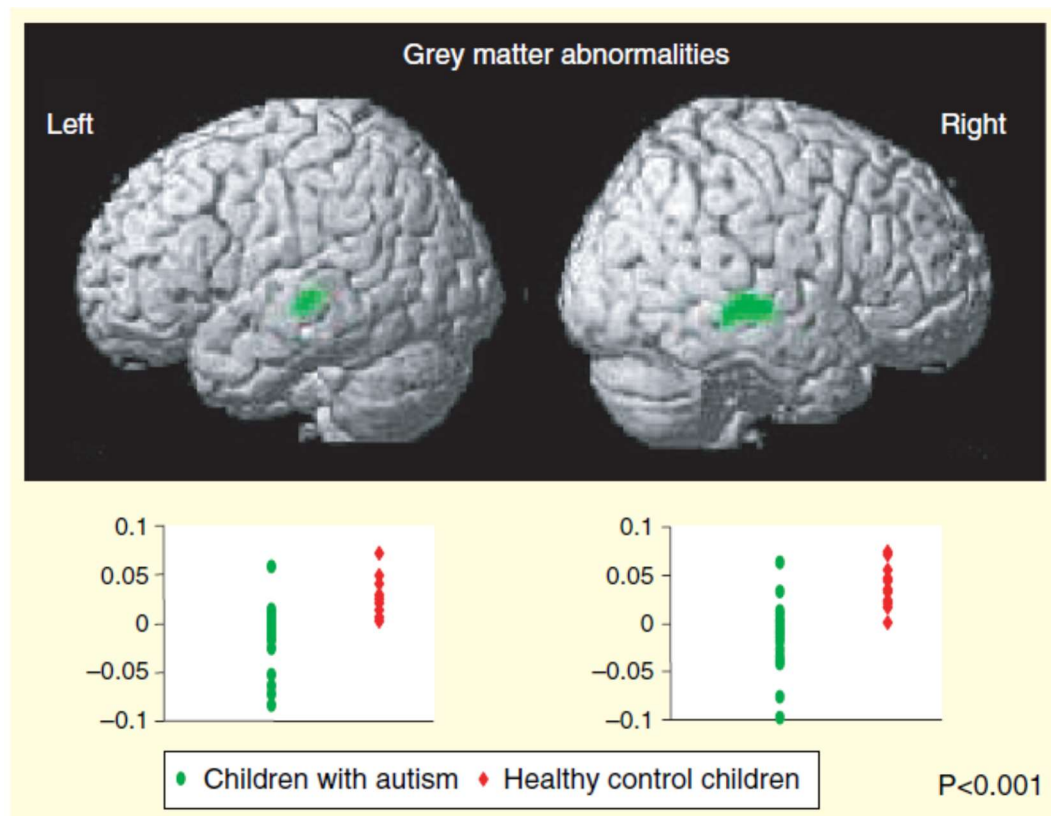
Επιπρόσθετα, εκτός από τα προβλήματα με την κατανόηση της συμπεριφοράς άλλων ανθρώπων, άτομα με ASD έχουν δυσκολία στην ανάγνωση συναισθημάτων από το πρόσωπο και τη φωνή, αλλά και προβλήματα αναγνώρισης και απομνημόνευσης προσώπων. Μία υπόθεση για να εξηγήσει τα προβλήματα, είναι ότι αυτά είναι αποτέλεσμα χρόνιας έλλειψης προτιμησιακής προσοχής στα κοινωνικά ερεθίσματα, όπως τα πρόσωπα. Ωστόσο, ο λόγος αυτής της έλλειψης κοινωνικού προσανατολισμού παραμένει ασαφής. Ενώ συνήθως τα τυπικά αναπτυσσόμενα νήπια προσανατολίζονται κατά προτίμηση σε πρόσωπα, και τα παιδιά γρήγορα αναγνωρίζουν πολύ εύκολα πρόσωπα, άτομα με αυτισμό τείνουν να κοιτάζουν άλλα μέρη του περιβάλλοντος ή σε άσχετα μέρη του προσώπου [3].

Παράλληλα με αυτές τις κοινωνικές και μη κοινωνικές ελλείψεις, ο αυτισμός είναι αξισημείωτος για τις λεγόμενες «νησίδες ικανότητας» (“islets of ability”). Σχεδόν κάθε άτομο με ASD είναι εκπληκτικά καλό σε κάτι δεδομένου του γενικού επιπέδου ικανότητάς τους: εργασίες τύπου παζλ, ισχυρή μνήμη για γεγονότα ή εντοπισμός μικρών αλλαγών. Αυτές οι απομονωμένες δεξιότητες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο έπακρο και να γίνουν «σοβαρές» ικανότητες στη μουσική, στην τέχνη ή στους υπολογισμούς. Τέτοιες δεξιότητες είναι τουλάχιστον 10 φορές πιο συχνές στην ASD από ότι σε άλλες ομάδες με αναπτυξιακές καθυστερήσεις, και η εξήγηση αυτών των προσόντων παρουσιάζει σοβαρή πρόκληση στην ψυχολογική θεωρία. Μια τρέχουσα προσπάθεια να κατανοηθούν αυτές οι δεξιότητες είναι η «Ασθενής συνοχή» (“weak coherence”), η οποία θέτει ένα λεπτομερές εστιασμένο γνωστικό στυλ που βασίζεται στην ASD. Ενώ συνήθως θυμόμαστε την ουσία του πράγματος και ξεχνάμε τις λεπτομέρειες, τα άτομα με ASD φαίνεται να παρακολουθούν τα χαρακτηριστικά παρά την όλη εικόνα. Για παράδειγμα, σαν αποτέλεσμα, τα άτομα με ASD μπορεί να είναι αξισημείωτα καλά στον εντοπισμό μιας λεπτομέρειας σε μια φωτογραφία [3].

Υπάρχουν σήμερα διαφορετικές ερμηνείες των αιτιών αυτού του στυλ επεξεργασίας πληροφοριών: σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό αποδίδεται σε μια υπέρτερη ικανότητα επεξεργασίας χαμηλού επιπέδου σε αντιληπτικά χαρακτηριστικά, σε άλλες αποδίδεται σε υποδεέστερη ικανότητα ενσωμάτωσης κομματιών πληροφοριών σε ένα συνεκτικό σύνολο. Και οι δύο τύποι συμφωνούν ότι η ισορροπία μεταξύ της από κάτω προς τα πάνω (bottom-up) και από πάνω προς τα κάτω (top-down) ροής επεξεργασίας, φαίνεται να είναι ανώμαλη στην ASD, καταλήγοντας σε καταπληκτικώς ανομοιόμορφα προφίλ από ικανότητες και δυσκολίες [3].

Αυτοί οι γνωστικοί απολογισμοί δίνουν ένα νέο εργαλείο για τη διερεύνηση της εγκεφαλικής βάσης της ASD, μέσω λειτουργικών τεχνικών απεικόνισης. Έτσι, είναι δυνατόν να εντοπιστούν οι περιοχές του εγκεφάλου και οι διαδρομές που είναι ενεργές όταν οι μη αυτιστικοί άνθρωποι ανταποκρίνονται σε κάποιες καταστάσεις που είναι προβληματικές για άτομα με ASD. Για παράδειγμα, έρευνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) έχουν εντοπίσει τα συστατικά ενός δικτύου που εξυπηρετεί την “theory of mind”, το οποίο περιλαμβάνει τον μέσω προμετωπιαίο φλοιό (medial prefrontal cortex), temporal poles και ανώτερη superior temporal sulcus -STS. Τα συστατικά του δικτύου της “theory of mind” είναι πιο αδύναμα ενεργοποιημένα και δείχνουν μειωμένη συνδεσιμότητα σε μελέτες fMRI σε εθελοντές με ASD. Μειωμένη συνδεσιμότητα έχει επίσης παρουσιαστεί μεταξύ των γλωσσικών περιοχών του αριστερό ημισφαίριο και μεταξύ περιοχών που εμπλέκονται στην επεξεργασία προσώπου στην ASD. Αυτά τα ευρήματα ταιριάζουν με τα δομικά στοιχεία απεικόνισης μεγαλύτερων αλλά ανώμαλα συνδεδεμένων εγκεφάλων. Ασυνήθιστη λειτουργική δυνατότητα σύνδεσης ίσως να εξηγεί την συνύπαρξη των διάφορων γνωστικών δυνάμεων και αδυναμιών στην ASD. Εάν η αδικαιολόγητη σύνδεση, παρά η συγκεκριμένη περιφερειακή ανωμαλία, είναι το κύριο χαρακτηριστικό του ASD εγκεφάλου, τότε ίσως η ετερογένεια των συμπτωμάτων να είναι λιγότερο περίεργη [3].

Μελέτες των μοτίβων στο βλέμμα των ματιών, έχουν δείξει ότι τα άτομα με ASD τείνουν να κοιτάζουν κατά προτίμηση στην περιοχή του στόματος του προσώπου και όχι στα μάτια. Ενώ η υπο-ενεργοποίηση στην Fusiform Face Area – FFA έχει παρατηρηθεί όταν στα άτομα με ASD παρουσιάζονται εικόνες με πρόσωπα, έχει σημειωθεί πρόσφατα ότι, όταν τους επιβάλλεται να κοιτάζουν στα μάτια, η ενεργοποίηση στην αμυγδαλή (amygdala) και FFA αυξάνεται. Το βλέμμα του ματιού είναι μία σημαντική πηγή στην ανάγνωση των επιθυμιών και των προθέσεων κάποιου ατόμου. Φυσιολογικά το οπίσθιο τμήμα της δεξιάς STS δείχνει αυξημένη ενεργοποίηση όταν βλέπουμε άλλο πρόσωπο που κοιτάζει σε μια απροσδόκητη κατεύθυνση. Αυτή η ενεργοποίηση είναι μειωμένη σε ASD και προτείνει μία αποσύνδεση μεταξύ της αντιληπτικής επεξεργασίας του βλέμματος και της κοινωνικής τους ερμηνείας. Η περιοχή STS, η οποία εμπλέκεται στην αντίληψη της βιολογικής κίνησης, στην επεξεργασία του βλέμματος και στην απόδοση των ψυχικών καταστάσεων, έχει βρεθεί ότι είναι υπο-λειτουργική κατά τη διάρκεια της κατάστασης ηρεμίας (resting state) στα παιδιά με ASD και επίσης δείχνει ανατομικές διαφορές (Σχήμα2) [3].



Σχήμα 2: Μείωση της συγκέντρωσης στην περιοχή STS (Superior Temporal Sulcus) [3]

Εκτός από το βλέμμα στα μάτια, συνεκτικό δίκτυο των περιοχών του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένου του Medial Prefrontal Cortex, Superior Temporal Sulcus, Temporoparietal junction, Amygdala, και Fusiform gyrus, είναι υποδραστικό στον αυτισμό, σε καθήκοντα στα οποία χρησιμοποιούνται η κοινωνική αντίληψη και η γνωστική ικανότητα. Δυσλειτουργία στο λεγόμενο σύστημα καθρέφτη (δηλαδή, στις περιοχές του εγκεφάλου που είναι ενεργές τόσο όταν ένα άτομο εκτελεί μια ενέργεια και παρατηρεί άλλο άτομο να εκτελεί την ίδια ενέργεια), έχει παρατηρηθεί στη μίμηση ή παρατήρηση μιας δράσης ή συναισθήματος. Ωστόσο, οι δομές του εγκεφάλου δεν ενεργούν ξεχωριστά. Αν και οι μελέτες του αυτισμού που δείχνουν μια άτυπη ανάπτυξη του λεγόμενου κοινωνικού εγκεφάλου είναι υποσχόμενες, θα πρέπει να δοθεί ίση προσοχή στο πώς αυτές οι δομές του εγκεφάλου αλληλεπιδρούν με το υπόλοιπο νευρικό σύστημα [1].

2.2.1 Νευροβιολογία

Η νευροβιολογική έρευνα έχει αναγνωρίσει πρότυπα της εγκεφαλικής διάχυσης και των νευρικών βιοχημικών χαρακτηριστικών. Επιπρόσθετα έχουν αναγνωρισθεί χαρακτηριστικά σε συστηματικό επίπεδο συνδεσιμότητας αλλά και πιθανές νευροανατομικές, κυτταρικές και μοριακές βάσεις του αυτισμού. Στοιχεία από την ηλεκτροφυσιολογία και την λειτουργική νευροαπεικόνιση (συνδεσιμότητα σε κατάσταση ηρεμίας- resting state και σε κατάσταση λειτουργίας – task based), την ανατομική νευροαπεικόνιση (white matter volume and microstructural properties), την μοριακή γενετική (μόρια κυτταρικής προσκόλλησης – cell adhesion molecules, συναπτικές πρωτεΐνες, και διεγερτική-ανασταλτική ανισορροπία – excitatory inhibitory imbalance) και την επεξεργασία πληροφορίας έχουν οδηγήσει στην ιδέα ότι ο αυτισμός χαρακτηρίζεται από άτυπη νευρική σύνδεση, αντί από ένα διακριτό σύνολο άτυπων περιοχών του εγκεφάλου. Οι ιδέες ποικίλουν για τον ακριβή τρόπο με τον οποίο η συνδεσιμότητα είναι άτυπη, από την μειωμένη fronto posterior συνδεσιμότητα και την ενισχυμένη βρεγματική-ινιακή (parietal – occipital) συνδεσιμότητα, την μειωμένη μεγάλης εμβέλειας (long- range) και αυξημένη μικρής εμβέλειας (short-range) συνδεσιμότητα, σε χρονικώς δεσμευτικά (temporal binding) προβλήματα. Αν και τίποτα δεν εξηγεί πλήρως όλα τα δεδομένα (οι εκτιμήσεις εξαρτώνται σχετικά με τον ορισμό της συνδεσιμότητας, το αναπτυξιακό στάδιο του ατόμου, των χωρικών και χρονικών ζυγών, των συνθηκών λειτουργίας (task) εναντίον των συνθηκών χωρίς, τον τρόπο χειρισμού των μηχανισμών κίνησης και συγκεκριμένα νευρικά συστήματα που προκαλούν ανησυχία), υποστηρίζουν την ευρετική αξία του δόγματος ότι τα νευρωνικά δίκτυα στον αυτισμό είναι άτυπα με διάφορους τρόπους [1].

Ένα συχνά αναφερόμενο νευροανατομικό χαρακτηριστικό του αυτισμού είναι μια τροχιά της γενικευμένης πρώιμης υπερανάπτυξης του εγκεφάλου στην ηλικία των 6-24 μηνών. Εκτός από τις αυξήσεις στο συνολικό όγκο του εγκεφάλου, η αμυγδαλή (amygdala) μεγαλώνει στα νεαρά παιδιά με αυτισμό, αν και αυτή η διεύρυνση δεν είναι πλέον εμφανής στην εφηβεία. Πρώιμη εγκεφαλική υπερανάπτυξη τείνει να αναφέρεται περισσότερο στα αγόρια που έχουν αναπτυξιακή οπισθοδρόμηση σε σχέση με άλλες υποομάδες και πιθανόν να είναι αποτέλεσμα γενικευμένης φυσικής υπερανάπτυξης ή μεροληπτικών προτύπων περιφερικής κεφαλής σε παλαιότερες μελέτες. Επιπλέον, οι μετα-αναλύσεις προτείνουν κάποιες συνεπείς νευροανατομικές διαφορές καθ' όλη τη διάρκεια ζωής, στην δομή της φαιάς ουσίας (grey-matter structure), π.χ., αμυγδαλή – amygdala , ιππόκαμπος - hippocampus και προσφηνοειδές λόβιο - precuneus και στη δομή της λευκής ουσίας (white matter structure), π.χ. τοξοειδές φακό – arcuate fasciculi και ακτινικό φακό – uncinated fasciculi. Η μείωση του όγκου του μεσολοβίου (corpus callosum) είναι επίσης ένα αρκετά συνεπές εύρημα. Πολλά στοιχεία είναι εξαρτώμενα από την ηλικία, υποδηλώνοντας την σημασία της αναπτυξιακής αλλαγής [1].

Μεταθανάτιες μελέτες έχουν δείξει μείωση στον αριθμό των νευρώνων στην amygdala, fusiform gyrus και cerebellum και σημάδια εμμένουσας νευροφλεγμονής. Ωστόσο, τα περισσότερα δείγματα εγκεφαλικού ιστού προέρχονται από μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους και ενήλικες, οπότε ίσως να μην δείχνουν πρώιμη άτυπη ανάπτυξη. Μια εξαίρεση είναι μια μελέτη από νεαρά παιδιά, η οποία παρουσίασε σημαντικές αυξήσεις (παρά μειώσεις) στον αριθμό των νευρώνων στον προμετωπιαίο φλοιό (prefrontal cortex) [1].

2.3 Γενεσιολογία

Μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει ότι ο αυτισμός έχει υψηλή κληρονομική προδιάθεση (πάνω από 80%). Αυτή η προδιάθεση λαμβάνει χώρα στο πλαίσιο της αλληλεπίδρασης των περιβαλλοντικών κινδύνων και του γονιδιακού περιβάλλοντος, λόγω του ότι τα ποσοστά της μονοζυγωτικής αναλογίας δεν είναι ποτέ 100%. Επιγενετικοί μηχανισμοί και ειδική αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος είναι σημαντικοί παράγοντες αλλά υποτιμημένοι. Η γενετική αρχιτεκτονική του αυτισμού έχει αποδειχθεί να είναι πολύπλοκη και ετερογενής, όπως φαίνεται από τις μελέτες της κυτταρο-γενετικής, σύνδεσης, συσχέτισης, σύνδεσης ολόκληρου-γονιδιώματος ή ακολουθιών εξωμής (exome sequencing). Πολλές γενετικές παραλλαγές που συνδέονται με τον αυτισμό έχουν υψηλό βαθμό πλειοτροπίας (δηλαδή, ένα γονίδιο επηρεάζει περισσότερο από ένα φαινότυπο). Ένας υψηλός βαθμός τοπικής ετερογένειας έχει επίσης αναφερθεί, με εικασίες ότι εμπλέκονται μέχρι και 1000 γονίδια. Αμφότερες σπάνιες μεταλλάξεις με μεγάλη επίδραση και κοινές παραλλαγές με μικρότερη επίδραση παίζουν το δικό τους ρόλο [1].

Σπάνιες μεταλλάξεις (δηλαδή, μικρότερη συχνότητα αλληλόμορφων <5% στον γενικό πληθυσμό) συχνά εντοπίζονται στον αυτισμό και μπορεί να παρουσιαστούν με τη μορφή των γενετικών συγγενών του Mendelian (συμβαίνει σε περίπου 5% του συνόλου των ατόμων με αυτισμό), χρωμοσωμικές ανωμαλίες (περίπου 5%), σπάνιες παραλλαγές αντιγράφων (5-10%), de novo και μεταδιδόμενες σημειακές μεταλλάξεις (παραλλαγές απλού νουκλεοτιδίου). Οι de novo μεταλλάξεις (παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (copy number variations) με τη μορφή μικροαποδόμησης ή μικροδιαμόρφωσης, και παραλλαγές απλού νουκλεοτιδίου με τη μορφή παραλογοισμού (nonsense), splice-site και μετατόπισης πλαισίου (frameshift) μεταλλάξεις) που εμφανίστηκαν στη βλαστική σειρά (ιδιαίτερα αν είναι πατρικής προέλευσης) έχουν μεγάλη επίδραση και θα μπορούσαν να είναι αιτιώδεις, ιδιαίτερα σε απλές περιπτώσεις (δηλαδή, όταν μόνο ένα άτομο στην οικογένεια έχει αυτισμό). Ομοίως, οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (copy number variations) με μέτρια μεγέθη επίδρασης, μεταβλητή εκφραστικότητα και διείσδυση θα μπορούσαν να έχουν κάποιο ρόλο. Ωστόσο, κάθε αναγνωρισμένη παραλλαγή αριθμού αντιγράφων εμφανίζεται μόνο το πολύ περίπου στο 1% των ατόμων με αυτισμό, υποδεικνύοντας και πάλι σημαντική γενετική ετερογένεια. Μερικές από αυτές τις σπάνιες μεταλλάξεις είναι κλινικά αναγνωρίσιμες. Ως εκ τούτου, η εξέταση συνιστάται ως μέρος της συνήθους κλινικής εξέτασης [1].

Όσον αφορά τις κοινές παραλλαγές (π.χ. πολυμορφισμοί απλού νουκλεοτιδίου με συχνότητα αλληλόμορφων > 5% στο γενικό πληθυσμό), οι μελέτες σύνδεσης με το γονιδίωμα αναγνώρισαν μερικούς σημαντικούς πολυμορφισμούς απλού νουκλεοτιδίου, αλλά κανένας δεν έχει αρκετά μεγάλη αποτελεσματικότητα που να θεωρείται αιτιακή. Ωστόσο, μέχρι και το 40% των simplex οικογενειών (μόνο ένα άτομο είναι αυτιστικό) και το 60% των multiplex οικογενειών (στις οποίες περισσότερο από ένα άτομο έχει αυτισμό) θα μπορούσαν να έχουν μερικούς πολυμορφισμούς απλού νουκλεοτιδίου που, όταν συνδυαστούν, έχουν ένα επιπρόσθετο αποτέλεσμα για κίνδυνο για αυτισμό. Έτσι, η κοινή μεταβλητότητα εντός των πολυμορφισμών απλού νουκλεοτιδίου θα μπορούσαν να συμβάλουν στην την εμφάνιση του αυτισμού, στα συναφή χαρακτηριστικά των οικογενειών (στον ευρύτερο φαινότυπο αυτισμού), στην αυξημένη επίπτωση του αυτισμού σε απογόνους των γονέων με αυξημένα αυτιστικά

χαρακτηριστικά, και στα αυτιστικά χαρακτηριστικά στον γενικό πληθυσμό. Συνεισφορές από σπάνιες και κοινές γενετικές παραλλαγές δεν αλληλοαποκλείονται [1].

Καθώς η γενετική του αυτισμού ξεδιπλώνεται, οι πληροφορίες ενημερώνονται συνεχώς. Η ταχεία πρόοδος της γενετικής, μαζί με συστήματα ζωικών μοντέλων και μεθόδους βιολογικών συστημάτων, θα επιτρέψουν την αναγνώριση ποικίλων αιτιολογιών και κοινές μοριακές και κυτταρικές οδούς κρίσιμες για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος στον αυτισμό. Οι διευκρινίσεις αυτές, μπορεί στο μέλλον να επηρεάσουν τόσο τον τρόπο με τον οποίο ταξινομούνται οι αυτιστικοί, όσο την διάγνωση και δυνατές παρεμβάσεις [1].

2.4 Παρέμβαση

Η παρέμβαση και η στήριξη θα πρέπει να εξατομικεύονται και, εάν είναι απαραίτητο, να είναι πολυδιάστατη και πολυεπιστημονική. Οι στόχοι είναι να μεγιστοποιηθεί: η λειτουργική ανεξαρτησία ενός ατόμου και η ποιότητα ζωής του μέσω της ανάπτυξης και της μάθησης, η βελτίωση στις κοινωνικές δεξιότητες και στην επικοινωνία, η μείωση της αναπηρίας και της συννοσηρότητας, η προώθηση της ανεξαρτησίας και η παροχή υποστήριξης στις οικογένειες. Επιπλέον, θα πρέπει να βοηθηθούν τα άτομα έτσι ώστε να αξιοποιήσουν τις δυνατότητές τους στις περιοχές όπου ξεχωρίζουν. Παρά το ότι ο αυτισμός έχει τις ρίζες του στη βιολογία, οι περισσότερες αποτελεσματικές επεμβάσεις μέχρι στιγμής είναι συμπεριφορικές και εκπαιδευτικές, ενώ τα φάρμακα είχαν μέχρι στιγμής μόνο δευτερεύοντα ρόλο [1].

Υπάρχουν διάφορες συμπεριφορικές προσεγγίσεις, και είναι ταξινομημένες σε πέντε συμπληρωματικές κατηγορίες. Οι ολοκληρωμένες προσεγγίσεις στοχεύουν σε ένα ευρύ φάσμα δεξιοτήτων (γνωστικές, γλωσσικές, αισθητικοκινητικές και προσαρμοστικές συμπεριφορές) μέσω μακροπρόθεσμων εντατικών προγραμμάτων, και είναι ομαδοποιημένες σε ανάλυση εφαρμοσμένης συμπεριφοράς και δομημένης διδασκαλίας. Τα μοντέλα βασίζονται στην ανάλυση εφαρμοζόμενης συμπεριφοράς από τη μέθοδο Lovaas και συλλογικά αναφέρεται ως πρώιμη εντατική συμπεριφορική παρέμβαση. Το μοντέλο Early Start Denver είναι ένα ακόμα μοντέλο ανάπτυξης, στο οποίο δίνεται έμφαση σε ένα αναπτυξιακό πλαίσιο εργασίας και στις πτυχές της σχέσης μεταξύ του ατόμου με αυτισμό. Η πρώιμη εντατική συμπεριφορική παρέμβαση φαίνεται να δίνει τη δυνατότητα ανάπτυξης της νοημοσύνης, της επικοινωνίας, της προσαρμογής, και, σε μικρότερο βαθμό, της γλώσσας, των δεξιοτήτων στην καθημερινή ζωή και στην κοινωνικοποίηση. Μια μετατόπιση από την άτυπη στην τυπική νευροφυσιολογία έχει αναφερθεί μετά από 2 χρόνια παρεμβάσεων με το μοντέλο Early Start Denver. Ωστόσο, πολύ λίγες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν πραγματοποιηθεί. Η δεύτερη ολοκληρωμένη προσέγγιση, δομημένη διδασκαλία, προέρχεται από το TEACCH (Treatment and Education of Autistic and related Communication-handicapped Children). Χρησιμοποιείται ευρέως σε ένα ευρύ φάσμα ηλικιών, αλλά υπάρχουν ελάχιστα θετικά αποδεικτικά στοιχεία από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές [1].

Οι στοχοθετημένες προσεγγίσεις επικεντρώνονται σε συγκεκριμένους τομείς γνωστικής συμπεριφοράς. Για άτομα με μη λεκτική επικοινωνία, το σύστημα

επικοινωνίας με ανταλλαγή εικόνων (Picture Exchange Communication System) μπορεί να είναι χρήσιμο, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. Κάποιες αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα είναι διαθέσιμες για τα μοντέλα που προωθούν την αναγνώριση συναισθημάτων, theory of mind, απομίμηση και λειτουργική επικοινωνία, αλλά η γενίκευσή τους σε άλλους τομείς ανάπτυξης είναι ασαφείς. Ένα διδακτικό πρόγραμμα που στοχεύει σε κοινωνική σύγχρονη δέσμευση για τα νήπια φαίνεται επίσης να είναι αποτελεσματικό. Η εκπαίδευση κοινωνικών δεξιοτήτων για μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους και ενήλικες είναι επίσης υποσχόμενη. Η καθιερωμένη ανεξαρτησία προγραμμάτων χρησιμοποιείται συχνά, αλλά εξακολουθεί να χρειάζεται συστηματική αξιολόγηση. Η επαγγελματική παρέμβαση είναι σημαντική, ειδικά για τη μετάβαση στην ενηλικίωση, αλλά περισσότερες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές είναι απαραίτητες για την εκτίμησή της αποτελεσματικότητας. Η στοχοθετημένη παρέμβαση συμπεριφοράς μπορεί επίσης να είναι επωφελής με τη μείωση του άγχους και της επιθετικότητας [1].

Η παρέμβαση με τη μεσολάβηση των γονέων έχει το πλεονέκτημα της παροχής της θεραπείας στο σπίτι και δίνει την δυνατότητα στην κοινότητα να καταστήσει δυνατή την μεταφορά δεξιοτήτων στις ρυθμίσεις της πραγματικής ζωής και να αυξήσει την αυτοπεποίθηση των γονέων και των φροντιστών. Τα προγράμματα μπορούν να είναι ολοκληρωμένα (π.χ. παράδοση από τους γονείς του μοντέλου Early Start Denver) ή στοχοθετημένα (π.χ., με κοινή προσοχή ή επικοινωνία). Το πλεονέκτημα της παρέμβασης με τη μεσολάβηση των γονέων μόνο του είναι ασαφές και τα αποτελέσματα είναι ασυνεπή. Παρ' όλα αυτά, η γονική και οικογενειακή συμμετοχή είναι σημαντική σε προγράμματα με μεσολάβηση θεραπειών [1].

Η διοίκηση των υγειονομικών πόρων και υπηρεσιών των ΗΠΑ και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Φροντίδας του Ηνωμένου Βασιλείου, έχουν παράσχει κλινικές οδηγίες για τις παρεμβάσεις στην συμπεριφορά. Τονίζουν ότι μια περιεκτική παρέμβαση πρέπει να ακολουθείται αμέσως από διάγνωση, να εξατομικευθεί (με βάση το αναπτυξιακό επίπεδο, τις ανάγκες και τα προσωπικά χαρακτηριστικά) και να εμπλέξει την οικογένεια. Επιπλέον, υπογραμμίζουν ότι θα πρέπει να προσφερθεί εκπαίδευση σε κοινωνική επικοινωνία (με επίκεντρο τις κοινωνικές δεξιότητες), και τα μη λεκτικά άτομα πρέπει να έχουν ευκαιρίες για να χρησιμοποιήσουν το Picture Exchange Communication System (ή εναλλακτικές παρεμβάσεις επικοινωνίας εάν αυτό δεν είναι επιτυχές). Οι κατευθυντήριες γραμμές τονίζουν ότι η λειτουργική ανάλυση θα πρέπει να ενσωματωθεί στο σχεδιασμό των παρεμβάσεων για προβληματικές συμπεριφορές. Η υποστηριζόμενη απασχόληση πρέπει να προτείνεται σε ενήλικες που έχουν δυσκολία στην απόκτηση ή διατήρηση θέσεων εργασίας. Η υποστήριξη για τις οικογένειες είναι ζωτικής σημασίας. Σημαντικής σημασίας είναι επίσης η ζήτηση περισσότερων τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σε όλα τα μοντέλα παρέμβασης για τη βελτίωση των αποδεικτικών στοιχείων που χρειάζονται για την επιλογή ενός τρόπου παρέμβασης για κάθε άτομο και οικογένεια. Τελικά, η δημιουργία φιλικού προς τον αυτισμό περιβαλλόντος είναι απαραίτητη. Η μελλοντική έρευνα πρέπει να επικεντρωθεί στην παρακολούθηση των αποτελεσμάτων, την κατανόηση των ειδικών αναγκών σε λεκτικά και μη λεκτικά άτομα καθώς και εφήβους και ενήλικες, και την αναγνώριση των βασικών συνιστωσών σε αποτελεσματικές στρατηγικές. Η γενίκευση των δεξιοτήτων εξακολουθεί να αποτελεί μείζονα πρόκληση [1].

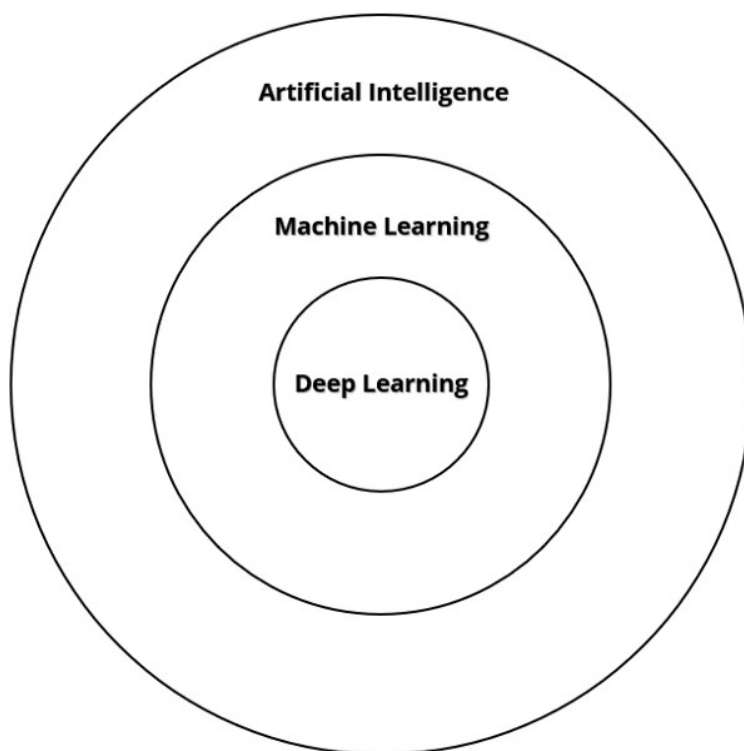
Όσον αφορά το κομμάτι της φαρμακευτικής αγωγής, κανένας βιοϊατρικός παράγοντας δεν έχει αποδειχθεί ότι αξιόπιστα βελτιώνει την κοινωνική επικοινωνία. Πειραματικές

δοκιμές φαρμάκων με στόχο διάφορα συστήματα (π.χ. οξυτοκίνη, χολινεργικοί και γλουταμινεργικοί παράγοντες) βρίσκονται σε εξέλιξη. Αντιψυχωτικά φάρμακα έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν αποτελεσματικά τις προβληματικές και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές σε παιδιά με αυτισμό, αλλά υπάρχουν ανεπαρκείς αποδείξεις χρησιμότητας στους εφήβους και τους ενήλικους. Ο κίνδυνος των δυσμενών αποτελεσμάτων είναι επίσης ένας λόγος ανησυχίας. Επιπρόσθετα, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορούν να μειώσουν τις επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, αν και τα πορίσματα είναι ασυνεπή. Η αποτελεσματικότητα των διεγερτικών στα συνυπάρχοντα συμπτώματα της υπερκινητικότητας ελλειμματικής προσοχής (attention-deficit hyperactivity) απαιτεί περισσότερη διερεύνηση αλλά είναι ελπιδοφόρα και η μέθοδος συνίσταται. Σύμφωνα με τα αρχικά στοιχεία, η ατομοξετίνη μειώνει επίσης τα συνυπάρχοντα συμπτώματα της διαταραχής υπερκινητικότητας ελλειμματικής-προσοχής [1].

Ορισμένα συμπληρωματικά και εναλλακτικά φάρμακα θα μπορούσαν να είναι ανεκτά (π.χ., μελατονίνη, βιταμίνες, ελεύθερη διαίτα - γλουτένης-καζεΐνης, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα), αλλά η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει καθιερωθεί. Κανένα θεραπευτικό όφελος δεν έχει καταγραφεί από την σεκρετίνη. Θεραπείες χηλίωσης, υπερβαρικού οξυγόνου, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και αντιμυκητιασικοί παράγοντες, δημιουργούν όλα σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, χωρίς επίσης αποδεδειγμένα οφέλη και δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν [1].

3 Βαθιά Μηχανική Μάθηση (Deep Learning)

Καθώς οι ανακαλύψεις της τεχνητής νοημοσύνης (artificial intelligence – AI) συνεχίζουν να σαγηνεύουν το ευρύ κοινό, όροι όπως η «μηχανική μάθηση» και η «βαθιά μάθηση» είναι έντονα διαδεδομένοι. Μπορούμε να σκεφτούμε αυτούς τους τρεις όρους σε ομόκεντρους κύκλους (Σχήμα 3) με την τεχνητή νοημοσύνη να περιλαμβάνει την μηχανική μάθηση και την μηχανική μάθηση να περιλαμβάνει την βαθιά μάθηση.



Σχήμα 3: Οι ομόκεντροι κύκλοι της τεχνητής νοημοσύνης [4]

Η τεχνητή νοημοσύνη (AI), είναι η νοημοσύνη που επιδεικνύεται από τις «μηχανές», σε αντίθεση με τη φυσική νοημοσύνη (natural intelligence - NI) που παρουσιάζεται από τους ανθρώπους και άλλα ζώα. Στην επιστήμη των υπολογιστών, η έρευνα σε AI ορίζεται ως η μελέτη των «intelligent agents»: κάθε συσκευή που αντιλαμβάνεται το περιβάλλον της και αναλαμβάνει δράσεις που μεγιστοποιούν την πιθανότητα επιτυχίας της επίτευξης των στόχων της. Στην καθομιλουμένη, ο όρος «τεχνητή νοημοσύνη» χρησιμοποιείται όταν ένα μηχάνημα μιμείται τις «γνωστικές» λειτουργίες που ο ανθρώπινος νους χρησιμοποιεί έτσι ώστε να μπορέσει να επικοινωνήσει με άλλα

ανθρώπινα μυαλά, όπως η «μάθηση» και η «επίλυση προβλημάτων». Εν συντομία, η τεχνητή νοημοσύνη είναι η ανάπτυξη των συστημάτων πληροφορικής που εκτελούν καθήκοντα τα οποία συνήθως προορίζονται για την ανθρώπινη νόηση. Για παράδειγμα, παρά το ότι είναι ένα σκληρά κωδικοποιημένο σύστημα (hard coded system), μία υπολογιστική μηχανή είναι μια μορφή τεχνητής νοημοσύνης. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη τέτοιων συστημάτων βρίσκονται στο επίκεντρο αυτών των ομόκεντρων κύκλων [4].

3.1 Μηχανική Μάθηση (Machine Learning)

Η μηχανική μάθηση έχει ως σκοπό τη δημιουργία μηχανών ικανών να μαθαίνουν, δηλαδή ικανών να βελτιώνουν την απόδοση τους σε κάποιους τομείς μέσω της αξιοποίησης προηγούμενης γνώσης και εμπειρίας και με βάση αυτήν την εμπειρία να μπορούν να παίρνουν όσο το δυνατό σωστότερες αποφάσεις [5]. Ένας αρκετά γενικός ορισμός που θα μπορούσε να δοθεί για τη μηχανική μάθηση δίνεται από τον Mitchell (1997) : «Ένα πρόγραμμα υπολογιστή λέμε ότι μαθαίνει από την εμπειρία E ως προς κάποια κλάση εργασιών T και μέτρο απόδοσης P , αν η απόδοση του σε εργασίες από το T , όπως μετρείται από το P , βελτιώνεται μέσω της εμπειρίας E » [5],[6].

3.1.1 Αναγνώριση Προβλήματος – (Task T)

Η μηχανική μάθηση μας δίνει τη δυνατότητα να αντιμετωπίσουμε προβλήματα (ή να εκτελέσουμε έργα) που είναι υπερβολικά δύσκολα να επιλυθούν με καθορισμένα προγράμματα που γράφονται και σχεδιάζονται από ανθρώπους. Από επιστημονική και φιλοσοφική άποψη, η μηχανική μάθηση είναι ενδιαφέρουσα επειδή αναπτύσσοντας την δικιά της κατανόηση συνεπάγεται την ανάπτυξη της ανθρώπινης κατανόησης των αρχών που υπόκεινται στη νοημοσύνη [6].

Σε αυτή τη σχετικά τυπική οριοθέτηση της λέξης «έργο», η διαδικασία της μάθησης αυτή καθε αυτή δεν είναι το έργο. Η μάθηση είναι ο τρόπος μας για να επιτύχουμε την ικανότητα να εκτελέσουμε το έργο. Για παράδειγμα, αν θέλουμε ένα ρομπότ να είναι σε θέση να περπατήσει, τότε το περπάτημα είναι το έργο. Θα μπορούσαμε να προγραμματίσουμε το ρομπότ για να μάθει να περπατάει, ή θα μπορούσαμε να προσπαθήσουμε να γράψουμε άμεσα ένα πρόγραμμα που θα καθορίζει πώς να περπατάς. Τα έργα της μηχανικής μάθησης, περιγράφονται συνήθως με βάση τον τρόπο με τον οποίο το σύστημα μηχανικής μάθησης θα πρέπει να επεξεργαστεί ένα πρόβλημα. Ένα πρόβλημα, είναι μια συλλογή από χαρακτηριστικά που έχουν μετρηθεί ποσοτικά από κάποιο εργαλείο ή γεγονός, τα οποία, θέλουμε το σύστημα μηχανικής μάθησης να επεξεργαστεί. Συνήθως αντιπροσωπεύουμε ένα πρόβλημα ως ένα διάνυσμα $x \in \mathbb{R}^n$ όπου κάθε είσοδος x_i του διανύσματος είναι ένα άλλο χαρακτηριστικό. Για παράδειγμα, τα χαρακτηριστικά μιας εικόνας είναι συνήθως οι τιμές των εικονοστοιχείων (pixels) της [6].

Πολλά είδη προβλημάτων μπορούν να λυθούν με μηχανική μάθηση. Μερικά από τα πιο συνήθη είναι τα εξής:

Ταξινόμηση (Classification): Σε αυτόν τον τύπο εργασίας, το υπολογιστικό πρόγραμμα καλείται να καθορίσει σε ποια από τις k – κατηγορίες (τάξεις) ανήκει κάποια είσοδος.

Ταξινόμηση με ελλείπουσες εισόδους (Classification with missing inputs): Σε αυτό το είδος, η ταξινόμηση γίνεται πιο δύσκολη, δεδομένου ότι δεν είναι εγγυημένο στο υπολογιστικό πρόγραμμα, ότι η κάθε μέτρηση από το διάνυμα εισόδου του θα παρέχεται πάντα.

Regression (Παλινδρόμηση): Σε αυτόν τον τύπο προβλημάτων, ζητείται από το υπολογιστικό πρόγραμμα να προβλέψει μια αριθμητική τιμή δεδομένης κάποιας εισόδου. Αυτός ο τύπος είναι παρόμοιος με την ταξινόμηση, εκτός από το γεγονός ότι η μορφή της εξόδου είναι διαφορετική.

Transcription (Μεταγραφή): Σε αυτό το είδος, το σύστημα μηχανικής μάθησης, ζητείται να παρατηρήσει μια σχετικά μη δομημένη αναπαράσταση κάποιου είδους δεδομένων και να μεταγράψει την πληροφορία σε διακεκριμένη μορφή κειμένου.

Machine Translation (Μετάφραση Μηχανής): Σε μια εργασία μετάφρασης μηχανής, η είσοδος ήδη αποτελείται από μια σειρά συμβόλων σε κάποια γλώσσα και το πρόγραμμα πρέπει να την μετατρέψει σε μια ακολουθία συμβόλων σε άλλη γλώσσα.

Ανίχνευση ανωμαλιών (Anomaly Detection): Σε αυτόν τον τύπο εργασίας, το πρόγραμμα μετατοπίζεται μέσω ενός συνόλου γεγονότων ή αντικειμένων και διαχωρίζει μερικά από αυτά ως ασυνήθιστα ή άτυπα.

Σύνθεση και δειγματοληψία (Synthesis and Sampling): Σε αυτό το είδος της εργασίας, ο αλγόριθμος μάθησης καλείται να δημιουργήσει νέα παραδείγματα που είναι παρόμοια με εκείνα των δεδομένων εκπαίδευσης.

Υπολογισμός ελλειπουσών τιμών (Computation of missing values): Σε αυτό το είδος της εργασίας, δίνεται στον αλγόριθμο μηχανικής μάθησης ένα νέο παράδειγμα $x \in \mathbb{R}^n$, αλλά με μερικές καταχωρήσεις x_i του x να λείπουν. Ο αλγόριθμος πρέπει να παρέχει μια πρόβλεψη των τιμών των ελλειπόντων καταχωρήσεων.

[6]

Φυσικά, πολλές άλλες εργασίες και είδη προβλημάτων είναι δυνατά. Οι τύποι προβλημάτων αναφέρονται εδώ, προορίζονται μόνο για να παράσχουν παραδείγματα για το τι μπορεί να κάνει η μηχανική μάθηση. **Σε αυτή την διπλωματική, έχουμε ένα πρόβλημα ταξινόμησης σε 2 τάξεις.** Με αυτή την μέθοδο θα ασχολούμαστε απο εδώ και πέρα, όπως επίσης περαιτέρω ανάλυση πάνω στο δικό μας πρόβλημα θα γίνει σε επόμενα κεφάλαια.

3.1.2 Το Μέτρο Απόδοσης (The Performance Measure – P)

Για να αξιολογήσουμε τις ικανότητες ενός αλγορίθμου μηχανικής μάθησης, πρέπει να σχεδιάσουμε ένα ποσοτικό μέτρο της απόδοσής του. Συνήθως αυτό το μέτρο απόδοσης P, είναι ειδικό για το έργο T που εκτελείται από το σύστημα.

Για προβλήματα ταξινόμησης, κυρίως μετράμε την ακρίβεια (accuracy) του μοντέλου. Η ακρίβεια είναι απλώς η αναλογία των δειγμάτων για τα οποία το μοντέλο παράγει τη σωστή έξοδο. Μπορούμε επίσης να λάβουμε ισοδύναμες πληροφορίες με τη μέτρηση του ποσοστού σφάλματος (error rate), το ποσοστό δηλαδή των δειγμάτων για τα οποία το μοντέλο παράγει εσφαλμένη έξοδο. Συχνά αναφερόμαστε στο ποσοστό σφάλματος ως την αναμενόμενη απώλεια 0-1. Η απώλεια 0-1 σε ένα συγκεκριμένο παράδειγμα είναι 0 αν είναι σωστά ταξινομημένο και 1 αν δεν είναι.

Συνήθως μας ενδιαφέρει το πόσο καλά εκτελείται ο αλγόριθμος εκμάθησης σε δεδομένα που δεν έχει ξαναδεί, δεδομένου ότι αυτό καθορίζει πόσο καλά θα λειτουργήσει όταν αναπτυχθεί στον πραγματικό κόσμο. Συνεπώς, αξιολογούμε αυτά τα μέτρα απόδοσης χρησιμοποιώντας ένα σύνολο δεδομένων – **test data**, που είναι ξεχωριστά από τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του συστήματος μάθησης – **training data**.

[6]

3.1.3 Εμπειρία (Experience – E)

Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης μπορούν να ταξινομηθούν ως **unsupervised** (μη επιβλεπόμενοι - χωρίς εποπτεία) ή **supervised** (επιβλεπόμενοι - με εποπτεία) αναλόγως με ποια εμπειρία τους επιτρέπεται να έχουν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εκμάθησης. Οι περισσότεροι από τους αλγορίθμους μάθησης μπορούν να εκπαιδευτούν όταν τους επιτρέπεται να «τρέχουν» ένα ολόκληρο σύνολο δεδομένων (**dataset**). Ένα dataset είναι μια συλλογή από πολλά δείγματα.

Αλγόριθμοι unsupervised learning, εκπαιδεύονται σε ένα dataset που περιέχει πολλά χαρακτηριστικά, και στη συνέχεια μπορούν να μάθουν χρήσιμες ιδιότητες της δομής αυτού του συνόλου δεδομένων^[6] και να εντοπίσουν σημαντικά πρότυπα, βασισμένοι απλώς σε παρόμοια χαρακτηριστικά ή χαρακτηριστικά γνωρίσματα^[4]. Αντίστοιχα, Supervised αλγόριθμοι, «τρέχουν» σε dataset που περιέχει χαρακτηριστικά, αλλά κάθε δείγμα σχετίζεται επίσης με μια επιγραφή - ετικέτα (label) ή στόχο (target).

Σε γενικές γραμμές, η unsupervised μάθηση συνεπάγεται την παρατήρηση ορισμένων δειγμάτων ενός τυχαίου διανύσματος x και γίνεται προσπάθεια να μάθει εμμέσως ή ρητώς την κατανομή πιθανότητας $p(x)$, ή μερικές ενδιαφέρουσες ιδιότητες αυτής της κατανομής. Στην άλλη μεριά, η supervised μάθηση περιλαμβάνει την παρατήρηση αρκετών δειγμάτων ενός τυχαίου διανύσματος x μαζί με μια συσχετιζόμενη τιμή ή διάνυσμα y , και έπειτα θα μάθει να προβλέπει το y από το x , συνήθως από την εκτίμηση της $p(y|x)$. Ο όρος supervised learning ή επιβλεπόμενη μάθηση προέρχεται από την άποψη ότι ο στόχος (target) y παρέχεται από έναν εκπαιδευτή ή δάσκαλο που δείχνει

στο σύστημα μηχανικής μάθησης τι να κάνει. Στην μη επιβλεπόμενη μάθηση, δεν υπάρχει εκπαιδευτής ή δάσκαλος και ο αλγόριθμος πρέπει να μάθει να εξάγει νόημα για τα δεδομένα χωρίς αυτόν τον οδηγό [6].

Στην επιβλεπόμενη μηχανική μάθηση κατά την εκπαίδευση χρησιμοποιείται ένας αριθμός στιγμιοτύπων με γνωστό από πριν το αποτέλεσμα της απόφασης. Έτσι κατά την εκπαίδευση, ο αλγόριθμος αναζητά μια συνάρτηση η οποία προσεγγίζει όσο το δυνατόν περισσότερο μια ιδανική συνάρτηση με την οποία δύναται να μοντελοποιηθεί το πρόβλημα, τη συνάρτηση στόχο, δηλαδή μία συνάρτηση που να επαληθεύει το ήδη γνωστό αποτέλεσμα. Οι δύο συναρτήσεις έχουν ελεύθερη μεταβλητή ένα τυχαίο διάνυσμα x , πεδίο ορισμού το χώρο των στιγμιοτύπων και σύνολο τιμών το οποίο καθορίζεται από την εκάστοτε εφαρμογή. Έτσι, η επίλυση ενός προβλήματος μηχανικής μάθησης ανάγεται στην επίλυση ενός προβλήματος προσέγγισης των τιμών μιας συνάρτησης. Γενικά ο στόχος της επιβλεπόμενης μηχανικής μάθησης είναι να κατασκευαστεί ένα μοντέλο που να αναπαριστά τη γνώση που παρέχεται μέσω της εμπειρίας E και το οποίο στη συνέχεια πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση νέων στιγμιότυπων [5]. Παραδοσιακά, σε προβλήματα Ταξινόμησης (classification) χρησιμοποιείται επιβλεπόμενη μάθηση (supervised learning)[6].

3.1.4 Βελτιστοποίηση (Optimization)

Η κύρια πρόκληση στη μηχανική μάθηση είναι ότι ο αλγόριθμος πρέπει να παρουσιάζει πολύ καλά αποτελέσματα σε νέες εισόδους, που δεν έχει δει προηγουμένως, όχι μόνο σε εκείνες στις οποίες το μοντέλο μας είχε εκπαιδευτεί. Η ικανότητα αυτή του αλγορίθμου, να εκτελείται καλά σε μη παρατηρημένες εισόδους, ονομάζεται γενίκευση (generalization)[6].

Συνήθως, όταν εκπαιδεύουμε ένα μοντέλο μηχανικής μάθησης, έχουμε πρόσβαση σε ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης (**training set**), στο οποίο μπορούμε να υπολογίσουμε κάποιο μέτρο σφάλματος, που ονομάζεται σφάλμα εκπαίδευσης (**training error**) και το οποίο επιθυμούμε να μειώσουμε. Μέχρι στιγμής, αυτό που περιγράψαμε είναι απλά ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης. Αυτό που χωρίζει τη μηχανική μάθηση από τη βελτιστοποίηση είναι ότι θέλουμε το σφάλμα γενίκευσης (generalization error), αλλιώς σφάλμα δοκιμής (**test error**) να είναι αντίστοιχα χαμηλό. Το σφάλμα γενίκευσης ορίζεται ως η αναμενόμενη τιμή του σφάλματος σε μία νέα είσοδο. Συνήθως υπολογίζουμε το σφάλμα γενίκευσης ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης μετρώντας την απόδοσή του σε ένα σύνολο δεδομένων δοκιμής (**test set**) που συλλέχθηκαν ξεχωριστά από το σύνολο εκπαίδευσης [6].

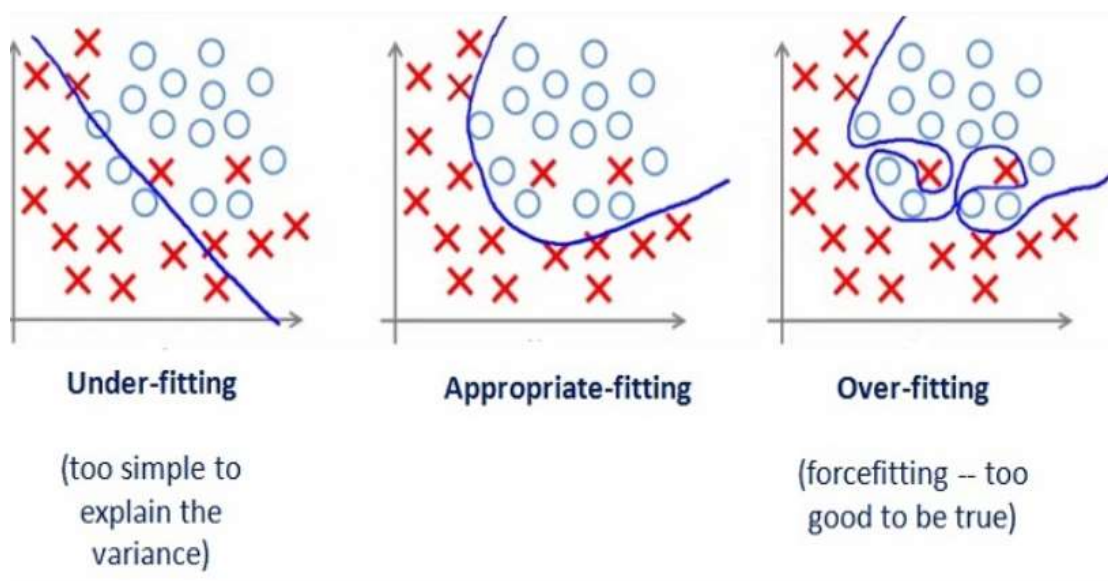
Οι παράγοντες που καθορίζουν πόσο καλά ένας αλγόριθμος μηχανικής μάθησης θα αποδώσει, είναι η ικανότητά του να:

1. Ελαχιστοποιεί το training error
2. Ελαχιστοποιεί την διαφορά μεταξύ training και test error

Αυτοί οι δύο παράγοντες αντιστοιχούν στις δύο κεντρικές προκλήσεις της μηχανικής μάθησης: **underfitting** και **overfitting**. Underfitting παρουσιάζεται όταν το μοντέλο

δεν είναι σε θέση να εξασφαλίσει μια επαρκώς χαμηλή τιμή σφάλματος στο σετ εκπαίδευσης. Overfitting εμφανίζεται όταν το χάσμα μεταξύ των σφαλμάτων training και testing είναι πολύ μεγάλο [6], το μοντέλο δηλαδή προσαρμόζεται πολύ στενά στο training set και συνεπώς αποτυγχάνει να προσαρμοστεί ή να προβλέψει αξιόπιστες μελλοντικές παρατηρήσεις, σε καινούργια δεδομένα.

Μπορούμε να ελέγξουμε αν ένα μοντέλο τείνει σε overfitting ή underfitting μεταβάλλοντας την χωρητικότητα (capacity) του. Ανεπίσημα, η χωρητικότητα του μοντέλου είναι η ικανότητά του να διαθέτει μεγάλη ποικιλία συναρτήσεων. Τα μοντέλα χαμηλής χωρητικότητας μπορεί να δυσκολεύονται να προσαρμοστούν στο σύνολο εκπαίδευσης. Μοντέλα με υψηλή χωρητικότητα μπορεί να κάνουν overfit με το να απομνημονεύουν ιδιότητες του training set που δεν παρουσιάζονται καλά στο test set. Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης θα έχουν γενικά καλύτερη απόδοση όταν η χωρητικότητά τους είναι κατάλληλη για την πραγματική πολυπλοκότητα του έργου που πρέπει να εκτελεσθεί και για την ποσότητα των δεδομένων εκπαίδευσης που τους παρέχονται. Μοντέλα με ανεπαρκή χωρητικότητα δεν είναι σε θέση να επιλύσουν σύνθετα προβλήματα. Τα μοντέλα με μεγάλη χωρητικότητα μπορούν να λύσουν πολύπλοκα προβλήματα, αλλά όταν η χωρητικότητά τους είναι υψηλότερη από ό,τι απαιτείται για την επίλυση του εκάστοτε προβλήματος, πιθανότατα πάνε σε overfit [6].

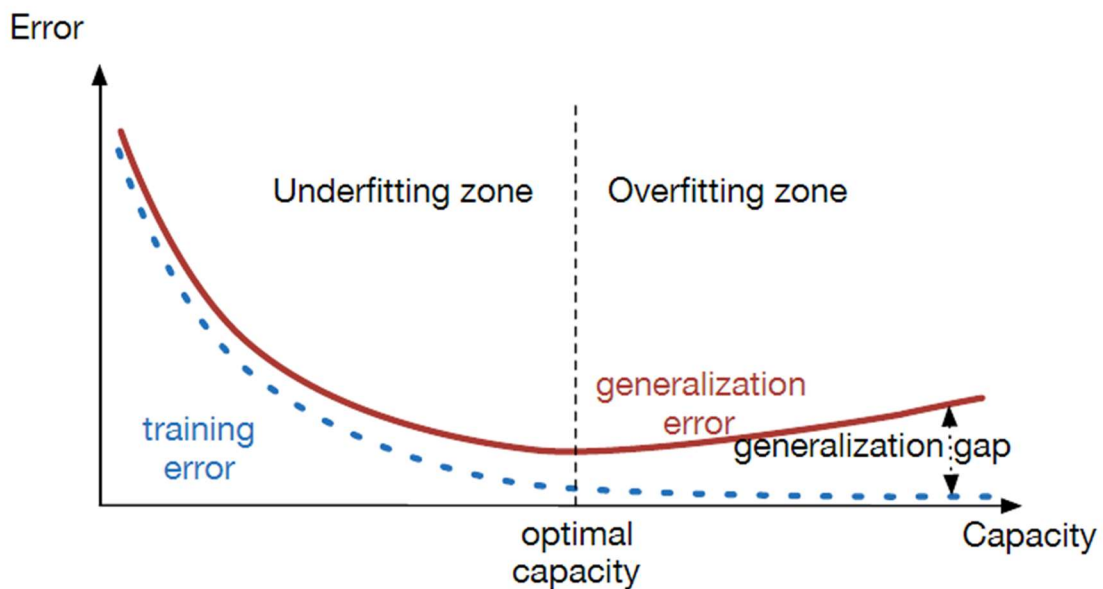


Σχήμα 4: Η διαφορά μεταξύ Underfitting και Overfitting [7]

Παρατηρώντας το Σχήμα 4, στην αριστερή πλευρά μπορούμε να προβλέψουμε ότι η γραμμή δεν καλύπτει όλα τα σημεία που εμφανίζονται στο γράφημα. Ένα τέτοιο μοντέλο τείνει να προκαλέσει underfitting. Το γράφημα στη δεξιά πλευρά δείχνει ότι η προβλεπόμενη γραμμή καλύπτει όλα τα σημεία. Σε μια τέτοια κατάσταση μπορούμε αμέσως να σκεφτούμε ότι είναι ένα καλό γράφημα που καλύπτει όλα τα σημεία. Αλλά αυτό δεν είναι αλήθεια, η προβλεπόμενη γραμμή στο γράφημα καλύπτει και όλα τα σημεία που είναι πιθανά θόρυβος και απόκλιση. Ένα τέτοιο μοντέλο είναι επίσης

υπεύθυνο για την πρόβλεψη φτωχών αποτελεσμάτων λόγω της πολυπλοκότητάς του. Τώρα, κοιτάζοντας το μεσαίο γράφημα, φαίνεται μια αρκετά καλή προβλεπόμενη γραμμή. Καλύπτει την πλειοψηφία των σημείων στο γράφημα και διατηρεί επίσης την ισορροπία μεταξύ μεροληψίας και διακύμανσης [7].

Το Σχήμα 5 απεικονίζει την μετατόπιση μεταξύ της χωρητικότητας του μοντέλου και των εννοιών underfitting και της overfitting, σχεδιάζοντας τα σφάλματα εκπαίδευσης και δοκιμής ως συνάρτηση της ικανότητας του μοντέλου. Όταν η χωρητικότητα είναι χαμηλή, τόσο τα σφάλματα εκπαίδευσης και δοκιμής είναι υψηλά. Καθώς αυξάνεται η χωρητικότητα, το σφάλμα εκπαίδευσης μειώνεται σταθερά, αλλά το σφάλμα δοκιμής αρχικά μειώνεται, στη συνέχεια όμως αρχίζει να αυξάνεται λόγω υπερφόρτωσης. Ως εκ τούτου, η βέλτιστη χωρητικότητα μοντέλου είναι εκείνη στην οποία το σφάλμα δοκιμής είναι το ελάχιστο [8].



Σχήμα 5: Η επιρροή της χωρητικότητας του μοντέλου σε Underfitting και Overfitting[8]

3.1.5 Κανονικοποίηση (Regularization)

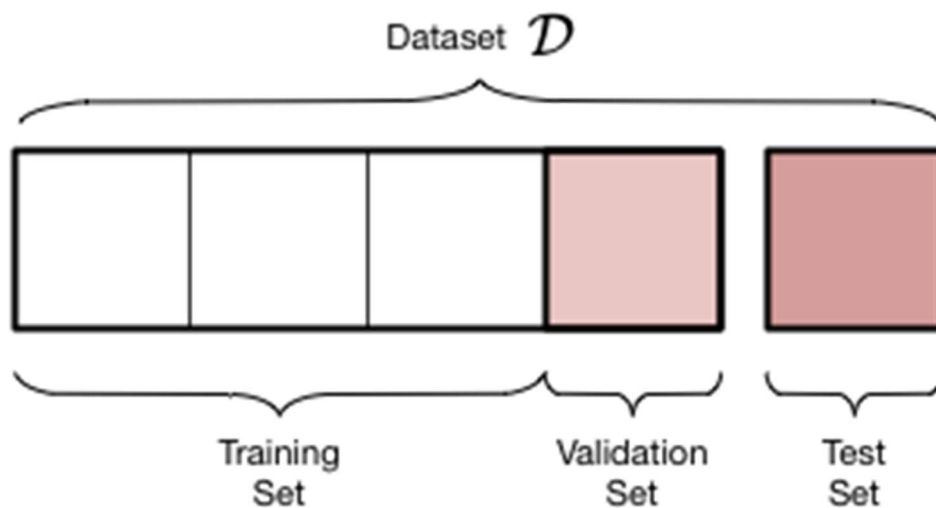
Κανονικοποίηση είναι κάθε τροποποίηση που κάνουμε σε έναν αλγόριθμο μάθησης, που προορίζεται να μειώσει το *generalization error* αλλά όχι το *training error*. Η κανονικοποίηση είναι μία από τις βασικές έννοιες του τομέα της μηχανικής μάθησης, που ανταγωνίζεται στη σημασία της μόνο με τη βελτιστοποίηση. Μέσα από την θεωρία γίνεται σαφές ότι δεν υπάρχει ο «καλύτερος» αλγόριθμος μηχανικής μάθησης και, ειδικότερα, δεν υπάρχει καλύτερη μορφή κανονικοποίησης. Αντι αυτού πρέπει να επιλέξουμε μια μορφή κανονικοποίησης που είναι κατάλληλη για το συγκεκριμένο πρόβλημα που θέλουμε να λύσουμε. Εν γένει η φιλοσοφία της βαθιάς μάθησης είναι ότι ένα ευρύ φάσμα προβλημάτων (όπως όλες οι διανοητικές διεργασίες που κάνουν οι άνθρωποι) μπορούν να επιλυθούν με αποτελεσματική χρήση πολύ γενικής μορφής κανονικοποίηση [6].

3.1.6 Υπερπαραμέτροι (Hyperparameters) και Σύνολα Επικύρωσης (Validation Sets)

Οι περισσότεροι αλγόριθμοι μάθησης έχουν υπερπαραμετρικές ρυθμίσεις που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για να ελέγξουμε τη συμπεριφορά του αλγορίθμου. Οι τιμές των υπερπαραμέτρων δεν είναι προσαρμοσμένες από τον ίδιο τον αλγόριθμο μάθησης (αν και μπορούμε να σχεδιάσουμε μια ένθετη μαθησιακή διαδικασία κατά την οποία ένας αλγόριθμος μάθησης μαθαίνει τις καλύτερες υπερπαραμέτρους για κάποιον άλλο αλγόριθμο μάθησης). Μερικές φορές μια ρύθμιση επιλέγεται για να είναι μια υπερπαραμέτρος που ο αλγόριθμος δεν μαθαίνει επειδή η ρύθμιση είναι δύσκολη να βελτιστοποιηθεί. Πιο απλά, μια ρύθμιση που είναι δύσκολη να βελτιστοποιηθεί πρέπει να θεωρηθεί σαν υπερπαραμέτρος επειδή δεν είναι σωστό ο αλγόριθμος να προσπαθεί να μάθει αυτή την υπερπαραμέτρο στο σύνολο εκπαίδευσης (*training set*). Αυτό ισχύει για όλες τις υπερπαραμέτρους που έχουν την ικανότητα να ελέγχουν την χωρητικότητα του μοντέλου. Αν λοιπόν μια τέτοια υπερπαραμέτρος μαθαίνεται στο *training set*, πάντοτε θα επιλέγεται η μέγιστη δυνατή χωρητικότητα μοντέλου, με αποτέλεσμα το *overfitting*. Για να λύσουμε αυτό το πρόβλημα, χρειαζόμαστε ένα σύνολο επικύρωσης (**validation set**) από δείγματα που ο εκπαιδευόμενος αλγόριθμος δεν έχει επεξεργαστεί [6].

Προηγουμένως, είχαμε περιγράψει πώς ένα σύνολο δεδομένων δοκιμής (*test set*) το οποίο αποτελείται από δείγματα που προέρχονται από την ίδια κατανομή με το σύνολο εκπαίδευσης (*training set*), μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του *generalization error* ενός αλγορίθμου επιβλεπόμενης μάθησης, αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία εκμάθησης. Είναι σημαντικό ότι τα παραδείγματα δοκιμών (*test examples*) δεν χρησιμοποιούνται με κανέναν τρόπο για να κάνουν επιλογές σχετικά με το μοντέλο, συμπεριλαμβανομένων των υπερπαραμέτρων του. Για το λόγο αυτό, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κανένα δείγμα από το *test set* στο *validation set*. Επομένως, κατασκευάζουμε πάντα το *validation set* από το σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης (*training data*). Συγκεκριμένα, χωρίζουμε τα δεδομένα εκπαίδευσης σε δύο διαφορετικά υποσύνολα. Ένα από αυτά τα υποσύνολα (*training set*) χρησιμοποιείται

για να μάθει τις παραμέτρους. Το άλλο υποσύνολο είναι το validation set που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του generalization error κατά τη διάρκεια ή μετά την εκπαίδευση, επιτρέποντας την ενημέρωση των υπερπαραμέτρων αναλόγως. Σημειώνεται ότι το υποσύνολο των δεδομένων που χρησιμοποιούνται για να μάθουν τις παραμέτρους εξακολουθεί να ονομάζεται σύνολο εκπαίδευσης (training set), παρόλο που αυτό μπορεί να συγχέεται με τη μεγαλύτερη ομάδα δεδομένων που χρησιμοποιείται για ολόκληρη την εκπαιδευτική διαδικασία. Βλέπουμε μια πιο καθαρή εικόνα της διαμέρισης του αρχικού συνόλου δεδομένων σε training – validation – test set στο Σχήμα 6. Συνήθως, χρησιμοποιείται περίπου το 80% των στοιχείων εκπαίδευσης (training data) για την εκπαίδευση και το 20% για την επικύρωση. Από τη στιγμή που χρησιμοποιείται το σύνολο επικύρωσης για να «εκπαιδεύσει» τις υπερπαραμέτρους, το σφάλμα του συνόλου θα υποτιμήσει το generalization error, αν και τυπικά με μικρότερο ποσό από ότι το σφάλμα εκπαίδευσης. Αφού ολοκληρωθεί η βελτιστοποίηση των υπερπαραμέτρων, το generalization error μπορεί να εκτιμηθεί χρησιμοποιώντας το test set [6].



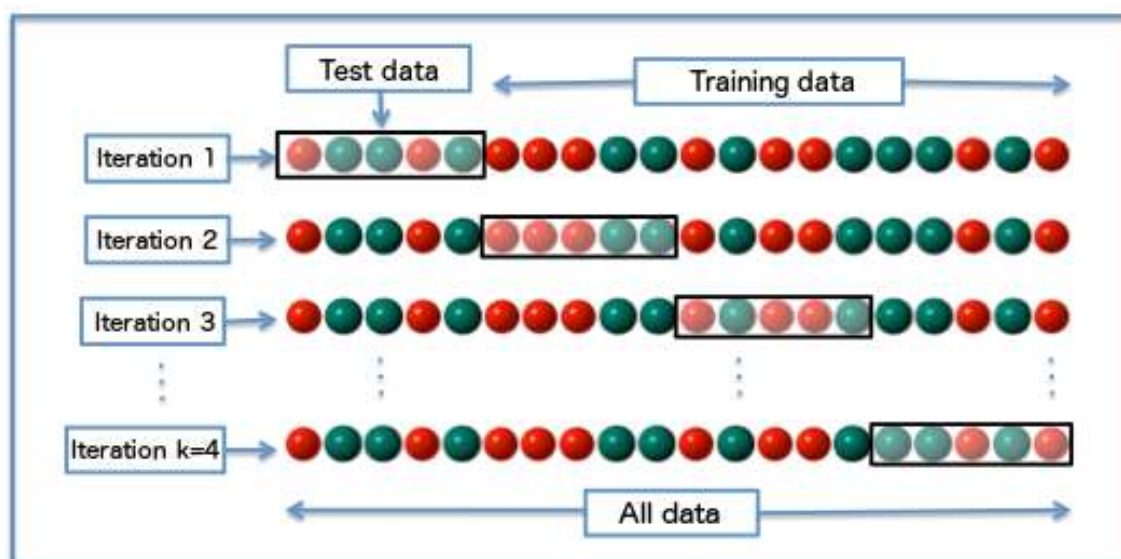
Σχήμα 6: Training - Validation - Test

3.1.7 Cross – Validation

Ο διαχωρισμός του συνόλου δεδομένων σε ένα καθορισμένο training set και ένα καθορισμένο test set μπορεί να είναι προβληματικός εάν έχει ως αποτέλεσμα το test set να είναι μικρό. Με ένα μικρό σετ δοκιμών συνεπάγεται στατιστική αβεβαιότητα γύρω από το εκτιμώμενο μέσο σφάλμα δοκιμής (average test error), καθιστώντας δύσκολο να ισχυριστεί κάποιος ότι ο αλγόριθμος A αποδίδει καλύτερα από τον αλγόριθμο B για το δεδομένο πρόβλημα.

Όταν το σύνολο δεδομένων έχει εκατοντάδες χιλιάδες παραδείγματα ή περισσότερα, αυτό δεν είναι ένα σοβαρό ζήτημα. Όταν όμως το σύνολο δεδομένων είναι πολύ μικρό, υπάρχουν εναλλακτικές διαδικασίες που επιτρέπουν σε μία να χρησιμοποιήσει όλα τα παραδείγματα στην εκτίμηση του μέσου σφάλματος δοκιμής, με μειονέκτημα την αύξηση του υπολογιστικού κόστους. Αυτές οι διαδικασίες βασίζονται στην ιδέα της επανάληψης του υπολογισμού του training και testing set σε διαφορετικά τυχαία επιλεγμένα υποσύνολα ή διαχωρισμούς του αρχικού συνόλου δεδομένων (Σχήμα 7). Η πιο συνηθισμένη από αυτές είναι η διαδικασία k-fold cross-validation, η οποία σχηματίζει μία διαμέριση του συνόλου δεδομένων χωρίζοντάς το σε k μη επικαλυπτόμενα υποσύνολα. Το test error μπορεί τότε να εκτιμηθεί λαμβάνοντας το μέσο σφάλμα δοκιμής (average test error) από όλες τις k δοκιμές. Στην δοκιμή i, το i-οστό υποσύνολο των δεδομένων χρησιμοποιείται ως test set και τα υπόλοιπα δεδομένα χρησιμοποιούνται ως training set. Ένα πρόβλημα είναι ότι δεν υπάρχουν αμερόληπτοι εκτιμητές της διακύμανσης ενός τέτοιου μέσου σφάλματος, αλλά τυπικά χρησιμοποιούνται προσεγγίσεις.

[6]



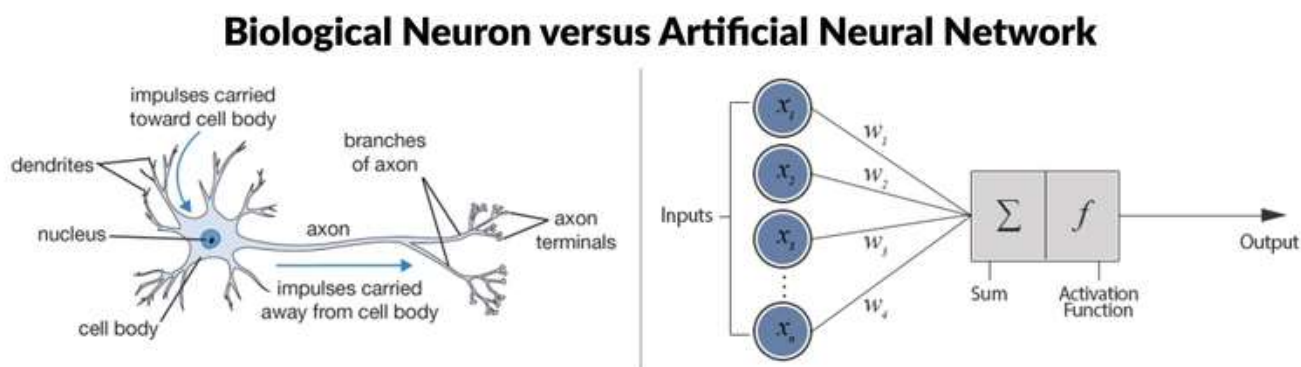
Σχήμα 7: Διαδικασία του k-fold cross-validation

3.2 Νευρωνικά Δίκτυα και Βαθιά Μάθηση

Βαθιά Μηχανική Μάθηση – Deep Machine learning ονομάζουμε ένα υποσύστημα μηχανικής μάθησης που περιλαμβάνει ένα σύνολο αλγορίθμων που εμπνέεται από τη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Αυτοί οι αλγόριθμοι ονομάζονται συνήθως τεχνητά νευρωνικά δίκτυα – Artificial Neural Networks (ANN). Η βαθιά μάθηση είναι ένα από τα πιο ραγδώς αναπτυσσόμενα πεδία στην επιστήμη των δεδομένων με πολλές μελέτες περιπτώσεων, με θαυμάσια αποτελέσματα στη ρομποτική, την αναγνώριση εικόνων και την Τεχνητή Νοημοσύνη (AI). Όπως προαναφέρθηκε, τα νευρωνικά δίκτυα βρήκαν την έμπνευσή τους από τη βιολογία, όπου ο όρος «νευρωνικό δίκτυο» μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τους νευρώνες. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι τότε παράδειγμα ενός τέτοιου νευρωνικού δικτύου, το οποίο αποτελείται από έναν αριθμό νευρώνων. Είναι ευρέως γνωστό ότι ο εγκέφαλος είναι ικανός να εκτελεί αρκετά πολύπλοκες υπολογιστικές μεθόδους και από αυτό προέρχεται ουσιαστικά η έμπνευση για τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα. Το σύνολο ενός δικτύου είναι ένα ισχυρό εργαλείο μοντελοποίησης [9].

3.2.1 Perceptrons

Το πιο απλό νευρωνικό δίκτυο είναι το «perceptron», το οποίο, στην απλούστερη μορφή του, αποτελείται από ένα μόνο νευρώνα (perceptron ενός στρώματος). Όπως οι βιολογικοί νευρώνες, οι οποίοι έχουν δενδρίτες και άξονες, ο απλός τεχνητός νευρώνας είναι μια απλή δομή δέντρου που έχει κόμβους εισόδου και έναν μοναδικό κόμβο εξόδου, ο οποίος συνδέεται με κάθε κόμβο εισόδου. Στο Σχήμα 8 βλέπουμε μια σύγκριση των δύο [9].



Σχήμα 8: Σύγκριση τεχνητού με βιολογικού νευρώνα [9]

Όπως φαίνεται από το Σχήμα 8, υπάρχουν έξι συνιστώσες στους τεχνητούς νευρώνες. Από αριστερά προς τα δεξιά, αυτές είναι:

1. Κόμβοι εισόδου

Κάθε κόμβος εισόδου συνδέεται με μια αριθμητική τιμή, η οποία μπορεί να είναι οποιοσδήποτε πραγματικός αριθμός (οι πραγματικοί αριθμοί αποτελούν το πλήρες φάσμα των αριθμών: μπορούν να είναι θετικοί ή αρνητικοί, ολόκληροι ή δεκαδικοί).

2. Συνδέσεις

Ομοίως, κάθε σύνδεση που απομακρύνεται από τον κόμβο εισόδου έχει ένα σχετικό βάρος και αυτό μπορεί επίσης να είναι οποιοσδήποτε πραγματικός αριθμός.

3. Άθροισμα

Στη συνέχεια, όλες οι τιμές των κόμβων εισόδου και τα βάρη των συνδέσεων συγκεντρώνονται όλα μαζί και χρησιμοποιούνται ως είσοδοι για ένα σταθμισμένο άθροισμα (weighted sum):

$$y = f(\sum_{i=1}^D w_i * x_i) \quad \text{ή} \quad y = f(w_1 * x_1 + w_2 * x_2 + \dots + w_D * x_D)$$

4. Transfer - Activation Function (Συνάρτηση ενεργοποίησης)

Αυτό το αποτέλεσμα θα είναι η είσοδος για μια transfer ή activation function. Στην απλούστερη αλλά ασήμαντη περίπτωση, αυτή η activation function θα ήταν μια ταυτοτική συνάρτηση, $f(x) = x$ ή $y = x$.

Σε αυτή την περίπτωση, το x είναι το σταθμισμένο άθροισμα των κόμβων εισόδου και των συνδέσεων. Ωστόσο, ακριβώς όπως ένας βιολογικός νευρώνας πυροδοτείται μόνο όταν ξεπεραστεί ένα ορισμένο κατώφλι, ο τεχνητός νευρώνας θα πυροδοτηθεί μόνο όταν το άθροισμα των εισόδων υπερβαίνει ένα όριο, ας πούμε για παράδειγμα 0. Αυτό είναι κάτι που δεν μπορεί να βρεθεί σε μια συνάρτηση ταυτότητας! Ο πιο διαισθητικός τρόπος με τον οποίο μπορεί κανείς να το αντιληφθεί είναι να σχεδιάσει ένα σύστημα όπως το εξής:

$$f(x) = 0 \quad \text{if} \quad x < 0$$

$$f(x) = 0.5 \quad \text{if} \quad x = 0$$

$$f(x) = 1 \quad \text{if} \quad x > 0$$

[9]

Φυσικά, μπορείτε ήδη να φανταστείτε ότι η έξοδος δεν πρόκειται να είναι μια ομαλή γραμμή: θα είναι μια ασυνεχής συνάρτηση. Επειδή αυτό μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στη μαθηματική επεξεργασία, χρησιμοποιείται συχνά μια συνεχής παραλλαγή, όπως για παράδειγμα η σιγμοειδής συνάρτηση ή η συνάρτηση της υπερβολικής εφαπτομένης.

5. Κόμβος εξόδου

Ως αποτέλεσμα, έχουμε τον κόμβο εξόδου, ο οποίος σχετίζεται με τη συνάρτηση του σταθμισμένου αθροίσματος των κόμβων εισόδου.

6. Bias

Τέλος, το perceptron μπορεί να έχει ακόμη μια πρόσθετη παράμετρο που ονομάζεται bias, την οποία μπορούμε να θεωρήσουμε ως το βάρος που σχετίζεται με έναν πρόσθετο κόμβο εισόδου που είναι μόνιμα ρυθμισμένος στο 1. Η τιμή bias είναι σημαντική επειδή μας επιτρέπει να μετακινήσουμε τη συνάρτηση ενεργοποίησης (activation function) στα αριστερά ή δεξιά, να αλλάξει δηλαδή το κατώφλι, το οποίο μπορεί να καθορίσει την επιτυχία της εκμάθησης του αλγορίθμου.

Σημειώνουμε ότι η λογική συνέπεια αυτού του μοντέλου είναι ότι τα perceptrons λειτουργούν μόνο με αριθμητικά δεδομένα. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να μετατρέψουμε οποιαδήποτε ονομαστικά ή λεκτικά δεδομένα σε αριθμητική μορφή.

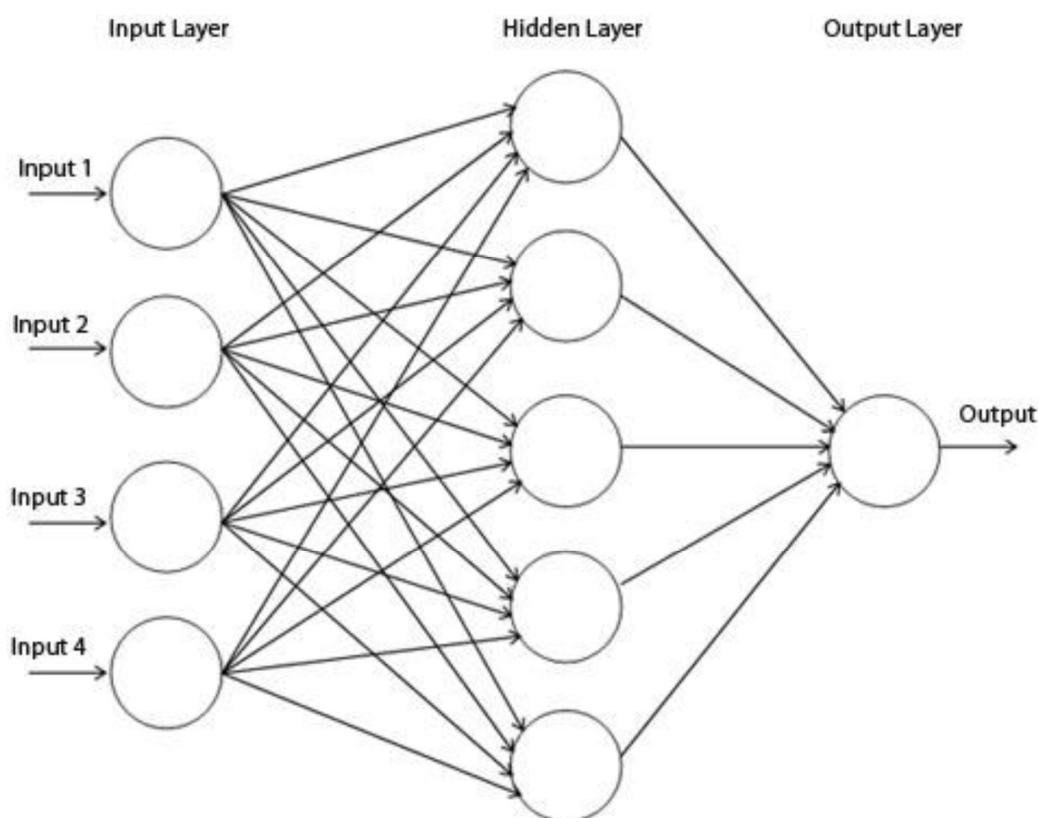
[9]

Τώρα που γνωρίζουμε ότι τα perceptrons λειτουργούν με χρήση πολλαπλών κατωφλίων, το βήμα στη χρήση τους για προβλήματα ταξινόμησης δεν είναι τόσο μακριά: το perceptron μπορεί να συμφωνήσει ότι οποιαδήποτε έξοδος πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο δείχνει ότι ένα παράδειγμα (μια είσοδος) ανήκει σε μία κλάση, ενώ μια έξοδος κάτω από το κατώτατο όριο ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα η είσοδος να είναι μέλος της άλλης κλάσης. Η ευθεία όπου η έξοδος ισούται με το κατώφλι είναι τότε το όριο μεταξύ των δύο τάξεων.

3.2.2 Multi - Layer Perceptrons

Δίκτυα απο perceptrons ονομάζονται multi-layer perceptrons (perceptron πολλαπλών στρώματων) ή αλλιώς Feed - Forward Neural Networks. Αυτά είναι πιο σύνθετα δίκτυα από το perceptron, καθώς αποτελούνται από πολλαπλούς νευρώνες που οργανώνονται σε στρώματα. Τα στρώματα προσομοιάζουν πολύ την λειτουργία των βιολογικών νευρώνων, όπως αναφέραμε και πιο πάνω: οι εξόδοι ενός στρώματος χρησιμεύουν ως εισόδοι για το επόμενο στρώμα. Μεταξύ των επιπέδων, μπορούμε να διακρίνουμε ένα στρώμα εισόδου (**input layer**), κρυφά στρώματα (**hidden layers**) και ένα στρώμα εξόδου (**output layer**). Τα perceptron πολλαπλών επιπέδων είναι συχνά πλήρως συνδεδεμένα. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μια σύνδεση από κάθε perceptron σε ένα συγκεκριμένο στρώμα σε κάθε perceptron στο επόμενο στρώμα. Παρόλο που η σύνδεση δεν είναι απαραίτητη, αυτό συμβαίνει συνήθως [9].

Τα perceptron μπορούν να κατηγοριοποιήσουν μόνο γραμμικά διαχωρίσιμα σύνολα στιγμιότυπων. Αν μία ευθεία γραμμή μπορεί να τα διαχωρίσει στις σωστές κατηγορίες, τότε λέμε ότι είναι γραμμικά διαχωρίσιμες και το perceptron θα βρει τη σωστή λύση. Εάν όμως δεν είναι, τότε το perceptron δε θα φθάσει ποτέ στο σημείο να κατηγοριοποιήσει όλα τα δείγματα εισόδου σωστά. Τη λύση στο πρόβλημα αυτό έρχονται να λύσουν τα perceptron πολλαπλών επιπέδων (ή αλλιώς νευρωνικά δίκτυα). Τα νευρωνικά δίκτυα αποτελούνται από μεγάλο αριθμό μονάδων (νευρώνες) που ενώνονται με συνδέσεις (Σχήμα 9) [5].



Σχήμα 9: Multi-layer Perceptron

Αρχικά το δίκτυο εκπαιδεύεται σε ένα σύνολο από ζεύγη στιγμιότυπων (εισόδου – εξόδου). Τα βάρη των συνδέσεων μεταξύ των νευρώνων είναι προσδιορισμένα και το νευρωνικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατηγοριοποίηση άλλων στιγμιότυπων. Κατά την κατηγοριοποίηση το σήμα στην είσοδο διαπερνά όλο το δίκτυο για να καθοριστούν οι τιμές ενεργοποίησης σε όλους τους νευρώνες εξόδου. Κάθε νευρώνας εισόδου έχει μία τιμή ενεργοποίησης που αντιπροσωπεύει κάποιο χαρακτηριστικό. Στη συνέχεια, κάθε νευρώνας στέλνει την τιμή ενεργοποίησής του σε κάθε ένα νευρώνα του ενδιάμεσου στρώματος, ο οποίος με τη σειρά του υπολογίζει τη δική του τιμή ενεργοποίησης και προωθεί το σήμα στους νευρώνες εξόδου. Όλες οι τιμές ενεργοποίησης υπολογίζονται με βάση μία συνάρτηση ενεργοποίησης. Η συνάρτηση αθροίζει όλες τις συνδέσεις που φτάνουν στο νευρώνα, δηλαδή όλα τα βάρη των συνδέσεων επί την τιμή ενεργοποίησης του νευρώνα από όπου προέρχονται. Αυτό το άθροισμα τροποποιείται περαιτέρω ώστε η τιμή αυτή να είναι μεταξύ 0 και 1. Πολύ σημαντικός είναι ο προσδιορισμός του αριθμού των νευρώνων του ενδιάμεσου στρώματος. Εάν αυτός ο αριθμός είναι πολύ μικρός ή πολύ μεγάλος το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ένα ανεπαρκές, λόγω υπερκάλυψης ή εκφυλισμένο, λόγω υπερεκπαίδευσης μοντέλο, αντίστοιχα και ως αποτέλεσμα η κατηγοριοποίηση να είναι άστοχη. Τα βάρη είναι αρχικοποιημένα σε τυχαίες τιμές και μετά τα στιγμιότυπα περνούν επαναλαμβανόμενα μέσα από το δίκτυο. Οι τιμές εισόδου ενός στιγμιότυπου τοποθετούνται στους νευρώνες εισόδου και η έξοδος συγκρίνεται κάθε φορά με την επιθυμητή έξοδο για κάθε στιγμιότυπο. Τα βάρη ρυθμίζονται κατάλληλα με ένα συγκεκριμένο ρυθμό με τέτοιο τρόπο ώστε να προσεγγίζουν αυτά που θα είχαν φέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα [5].

4 Ταξινόμηση Διαταραχών Αυτιστικού Φάσματος

4.1 Εισαγωγή

Ως αναπτυξιακή διαταραχή, η ASD έχει μια εκτενή επιρροή που εκδηλώνεται στις κοινωνικές επικοινωνίες, τις κοινωνικές δεξιότητες, τη φαντασία και τη συμπεριφορά. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτή η διαταραχή αναγνωρίζεται μόνο όταν τα συμπτώματα έχουν εκδηλωθεί και το αυτιστικό άτομο υποφέρει από ανυπόφορες επιπλοκές. Ο σημαντικότερος παράγοντας για την αντιμετώπιση της ASD είναι η έγκαιρη διάγνωση. Σε περιπτώσεις με ασαφή συμπεριφορικά συμπτώματα, οι βιοδείκτες είναι απαραίτητοι για τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας. Απαιτούνται επίσης για την ταυτοποίηση των βρεφών και μικρών παιδιών που ίσως εμφανίσουν συμπτώματα ASD, πριν από την εκδήλωση αξιόπιστων συμπεριφορικών συμπτωμάτων [10].

Η εισαγωγή νέων μεθόδων απεικόνισης, όπως η λειτουργική και η ανατομική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI και structural Magnetic Resonance Imaging - sMRI), προσφέρει μια πιο εποικοδομητική προσέγγιση για την έγκαιρη διάγνωση των νευρολογικών διαταραχών του εγκεφάλου. Σύμφωνα με τον Mueller, νευροβιολογικές συσχετίσεις για την αρχιτεκτονική του εγκεφάλου και της λειτουργίας του ανιχνεύθηκαν με αυτές τις μεθόδους. Επιπλέον, για καλύτερη διάγνωση, αυτές οι μέθοδοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση πιθανών πρώιμων δεικτών της νόσου. Τα τελευταία χρόνια, οι εικόνες μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance -MR) χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό ατόμων με αυτισμό. Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί με τη χρήση τεχνικών μαγνητικής τομογραφίας (MRI) για τη διάγνωση της ASD, με βάση τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας (resting state fMRI – rs-fMRI), τη φαιά ουσία (Gray Matter - GM), και τη λευκή ουσία (White Matter - WM). Με αυτές τις πρόσφατες εξελίξεις, δεν είναι ακόμη σαφές εάν αυτές οι ανατομικές και λειτουργικές ανωμαλίες είναι αρκετές για να διαφοροποιήσουν τα άτομα με ASD από τα άτομα τυπικού ελέγχου (Typical Control - TC) [10].

Η χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης στην ιατρική διάγνωση αυξάνεται σταδιακά τα τελευταία χρόνια. Στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης που περιλαμβάνει διάγνωση με υπολογιστή, η μηχανική μάθηση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Σε μια προσπάθεια βελτίωσης των διαγνωστικών επιδόσεων, οι ερευνητές πλέον χρησιμοποιούν βαθιά μηχανική μάθηση [10]. Ο συνδυασμός μεθόδων μηχανικής μάθησης με δεδομένα απεικόνισης του εγκεφάλου, επέτρεψαν την ταξινόμηση των νοητικών καταστάσεων που συνδέονται με την αντιπροσώπευση σημασιολογικών κατηγοριών, συναισθημάτων και μόρφωσης. Στην περίπτωση καταστάσεων ψυχικών διαταραχών,

μελέτες έχουν ταυτοποιήσει ασθενείς με εγκεφαλική ενεργοποίηση που σχετίζεται με σχιζοφρένεια, αυτισμό και κατάθλιψη [11].

Μια επιφύλαξη στις μελέτες που εφαρμόζουν επιβλεπόμενη μάθηση σε δεδομένα απεικόνισης του εγκεφάλου, είναι ο σχετικά μικρός αριθμός συμμετεχόντων. Ανασκόπηση αυτών των μελετών έδειξε ότι αξιολογη ακρίβεια ταξινόμησης λήφθηκε με δείγματα πληθυσμού με λιγότερους από 100 συμμετέχοντες. Υψηλότερη ακρίβεια, δηλαδή σε ποσοστό πάνω από το 90%, περιορίστηκε σε μελέτες που χρησιμοποίησαν μόνο κάποιες δεκάδες συμμετέχοντες. Η ακρίβεια στην ταξινόμηση μειώνεται σημαντικά σε μεγαλύτερα δείγματα πληθυσμού και εάν τα δεδομένα προέρχονται από διαφορετικά ιατρικά κέντρα [11].

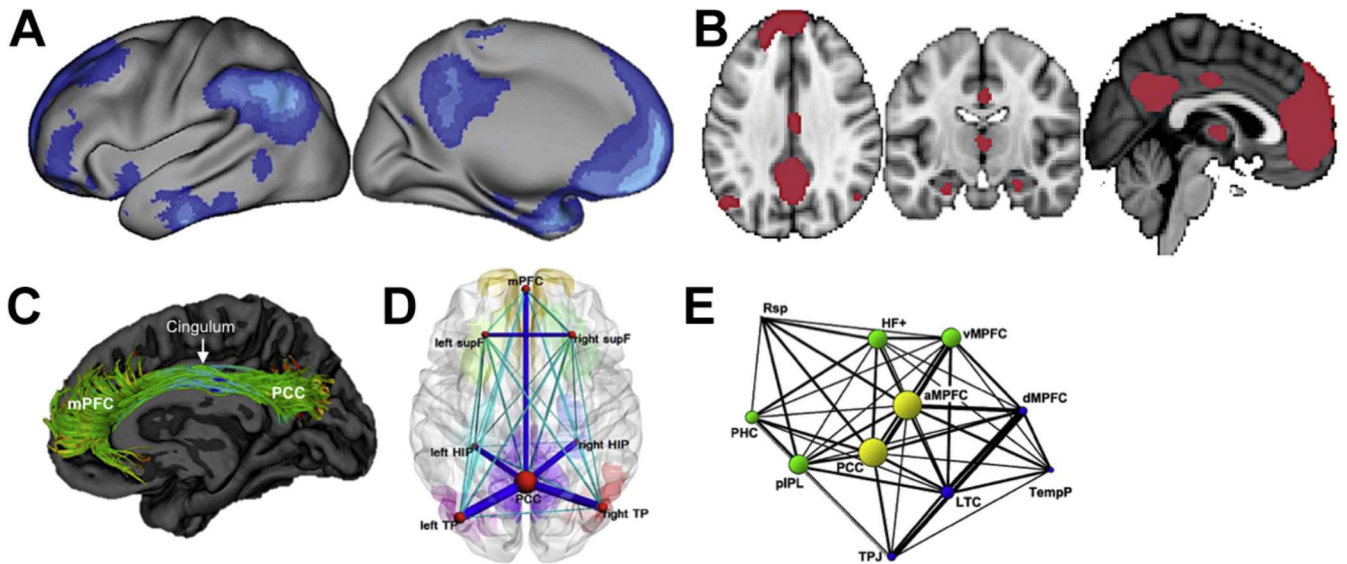
4.2 Το Default Mode Network (DMN) στον αυτισμό

Η λέξη «αυτισμός», προέρχεται από την ελληνική λέξη «εαυτός» και περιγράφει την έλλειψη ενδιαφέροντος για κοινωνικές αλληλεπιδράσεις με τον «άλλον». Κατανόηση του «εαυτού» (του εγώ), στο πλαίσιο του «άλλου» είναι αναπόσπαστο μέρος της επιτυχίας κοινωνικών αλληλεπιδράσεων, και θεωρείται ότι τα άτομα με ASD έχουν προβλήματα με την αμοιβαία κοινωνική αλληλεπίδραση κυρίως εξαιτίας δυσκολιών τόσο στην αυτοαναφορική γνωστική επεξεργασία, όσο και στην εξαγωγή των ψυχικών καταστάσεων των άλλων. Το δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας (Default Mode Network (DMN)), ένα κεντρικό σύστημα εγκεφαλικής λειτουργίας υπεύθυνο για την επεξεργασία πληροφοριών σχετικά με τον «εαυτό» και τους «άλλους», έχει αναδειχθεί ως το βασικό σύστημα που υπόκειται κοινωνική δυσλειτουργία στην ASD [12].

4.2.1 Νευροανατομία του DMN και ο ρόλος του στην κοινωνική νόηση

Τις τελευταίες 3 δεκαετίες, μία πληθώρα από μελέτες έχουν παρουσιάσει με συνέπεια ότι ένα ισχυρά εγγενώς διασυνδεδεμένο δίκτυο δομών του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου - posterior cingulate cortex (PCC), προσφηνοειδές λοβίου - precuneus, μέσου προμετωπιαίου φλοιού - medial prefrontal cortex (mPFC), temporoparietal junction (TPJ) και του ιππόκαμπου - hippocampus, (Σχήμα 10), είναι εξασθενημένο κατά τη διάρκεια ενός μεγάλου φάσματος γνωστικών καθηκόντων. Παράλληλα, αρκετές έρευνες έχουν επίσης αποκαλύψει ότι αυτές οι δομές, που συλλογικά ονομάζονται default mode network, εμπλέκονται σημαντικά κατά τις διεργασίες του εγκεφάλου που περιλαμβάνουν κοινωνικά γνωστικές διανοητικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της «αυτοαναφοράς» και της αυτοβιογραφικής επεξεργασίας, της νοητικοποίησης (mentalizing) και theory of mind. Πέρα από τις κοινωνικά συναφείς λειτουργίες, το DMN είναι επίσης συνδεδεμένο με την περιπλάνηση του νου (mind wandering) και την έναρξη της αυθόρμητης διαδικασίας σκέψης, καθώς και με την υποκειμενική εκτίμηση, αλλά είναι άγνωστο πώς αυτές οι λειτουργίες συμβάλλουν στην κοινωνική νόηση. Δεδομένης της κεντρικής σημασίας του DMN για τη φαινομενολογία της ASD, εστιάζουμε σε διαδικασίες που σχετίζονται περισσότερο άμεσα με τις κοινωνικές λειτουργίες. Ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σε νευροτυπικά άτομα, αποκαλύπτει σημαντική επικάλυψη μεταξύ των βασικών κόμβων του DMN και των

περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην κοινωνική νόηση, κυρίως των PCC, mPFC και TPJ (Σχήμα 11) [12].



Σχήμα 10: Λειτουργική και δομική αρχιτεκτονική του DMN [12]

(A) Αρχιτεκτονική του DMN, που προσδιορίζεται ως περιοχές με “task-induced deactivation”

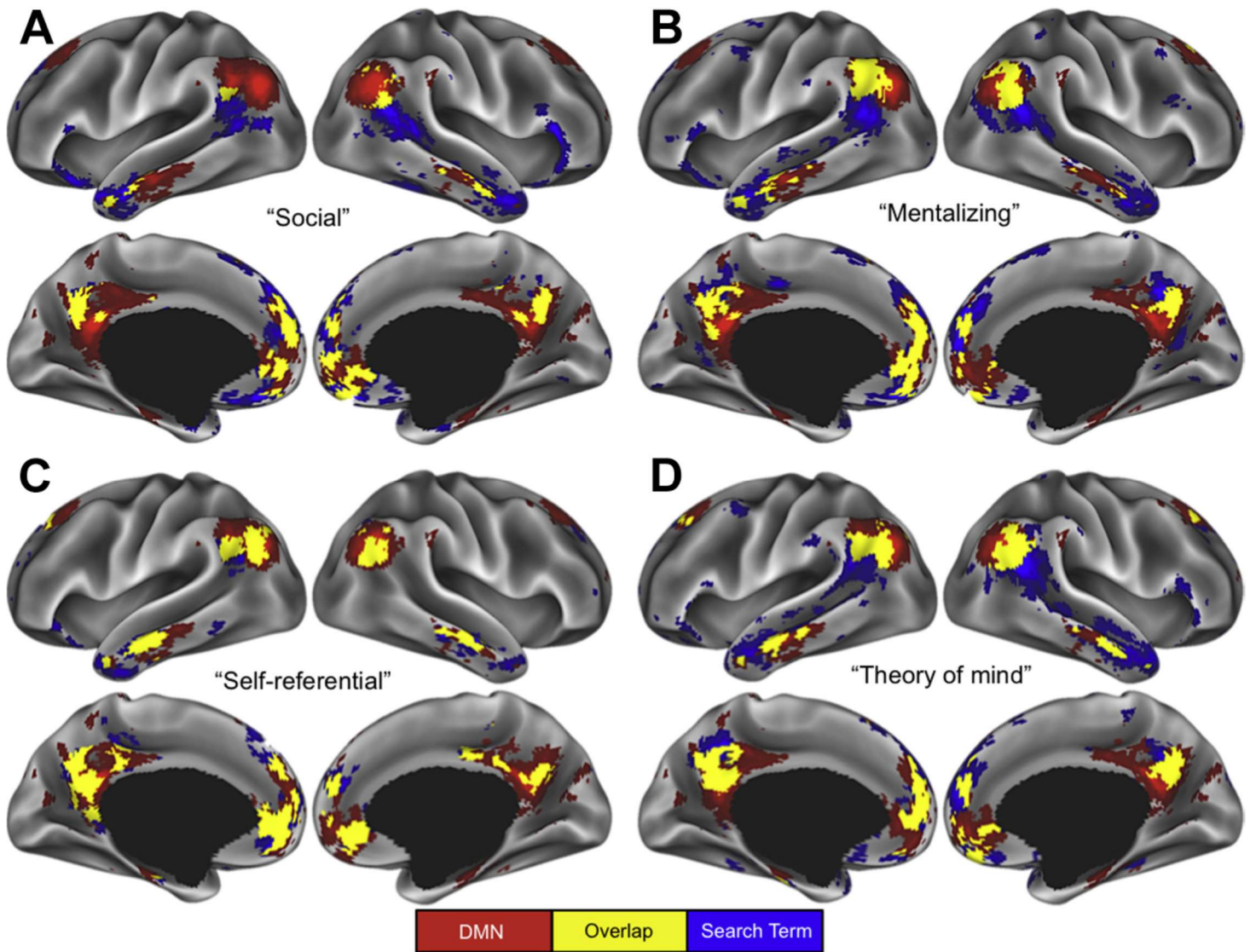
(B) Η τοπολογία του DMN είναι εύκολα αναγνωρίσιμη χρησιμοποιώντας δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας και ανάλυση ενός ανεξάρτητου συντελεστή

(Γ) Οι κεντρικοί μεσαίοι (core midline) κόμβοι στο DMN, mPFC και PCC, είναι δομικά συνδεδεμένοι μέσω μιας σημαντικής οδού λευκής ουσίας, τη δέσμη “cingulum”.

(Δ) Η ισχύς των δομικών συνδέσεων μεταξύ των κόμβων DMN μπορεί να ποσοτικοποιηθεί χρησιμοποιώντας διαχυτική απεικόνιση (diffusion imaging). Το πάχος ακμής και το μέγεθος κόμβου αντιπροσωπεύει την ισχύ σύνδεσης και τον βαθμό του κόμβου, αντίστοιχα. Το PCC είναι ο πιο ισχυρός συνδεδεμένος κόμβος μέσα στο DMN.

(Ε) Το γράφημα απεικονίζει τα διαφορετικά λειτουργικά βάρη συνδεσιμότητας μεταξύ κόμβων DMN, έτσι ώστε οι πιο ισχυροί συνδεδεμένοι κόμβοι να είναι πιο κοντά μεταξύ τους στο χώρο, και αυτοί οι κεντρικοί άξονες είναι ενσωματωμένοι στον πυρήνα του δικτύου. (aMPFC, anteromedial prefrontal cortex; dMPFC, dorsomedial prefrontal cortex; HF1, hippocampal formation; HIP, hippocampus; LTC, lateral temporal cortex; pIPL, posterior inferior parietal lobule; PHC, parahippocampal cortex; Rsp, retrosplenial cortex; supF, superior frontal gyrus; TempP, temporal pole; TP, temporal pole; TPJ, temporoparietal junction; vMPFC, ventromedial prefrontal cortex).

[12]



Σχήμα 11: Χωροταξική επικάλυψη DMN [12]

Το DMN επικαλύπτεται χωροταξικά με τις περιφέρειες που στρατολογούνται με στοιχειώδη επεξεργασία στην κοινωνική νόηση. Με κόκκινο φαίνεται το αποτέλεσμα μιας μετα-ανάλυσης (χρησιμοποιώντας πάνω από 1200 απεικονιστικές μελέτες λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού από την βάση δεδομένων Neurosynth), με τη χρήση του όρου αναζήτησης “default mode”.

Οι περιοχές που εμφανίζονται κάνοντας χρήση του τέσσερις πρόσθετους όρους αναζήτησης, (A) “social,” (B) “mentalizing,” (C) “self-referential,” and (D) “theory of mind,” απεικονίζονται με μπλέ χρώμα.

Η επικάλυψη μεταξύ του DMN και των περιοχών που στρατολογούνται από αυτές τις μοναδικές πτυχές της κοινωνικής νόησης, εμφανίζεται με κίτρινο χρώμα.

[12]

Ως μία από τις πιο άκρως συνδεδεμένες περιοχές στον εγκέφαλο, με υψηλό βασικό ρυθμό μεταβολισμού, η PCC θεωρείται ως βασικό λειτουργικό κεντρικό σημείο (ή κόμβος). Η PCC, η οποία βρίσκεται μεταξύ του marginal ramus του αύλακα προσαγωγίου (cingulate sulcus) και του parieto-occipital sulcus, έχει εμπλακεί στην αυτό-σχετική (self-relevant) και άλληλο-σχετική (other-relevant) επεξεργασία, συμπεριλαμβανομένων των καθηκόντων που απαιτούν αυτοβιογραφική μνήμη και φαντασία του εαυτού στο μέλλον, καθώς επίσης την αξιολόγηση και την επεξεργασία ψυχικών καταστάσεων άλλων ανθρώπων. Η mPFC περιλαμβάνει μια συλλογή από ισχυρά διασυνδεδεμένες γειτονικές περιοχές στον prefrontal cortex, συμπεριλαμβανομένου του medial superior frontal, orbital και frontopolar cortices, και πρόσθια τμήματα του cingulate cortex. Η mPFC συνδέεται με την παρακολούθηση των ψυχικών καταστάσεων τόσο του ίδιου του ατόμου, όσο και των άλλων, η οποία πιστεύεται ότι εμπλέκεται στις κοιλιακές (ventral) και ραχιαίες (dorsal) υποπεριφέρειες αντίστοιχα. Η TPJ βρίσκεται μεταξύ των inferior parietal cortex και posterior superior temporal cortex, με προεξέχουσα επικάλυψη με τον κόμβο angular gyrus του DMN. Η TPJ κωδικοποιεί κατά βάση, άλλες σχετικές πληροφορίες συμπεριλαμβανομένων των ψυχικών καταστάσεων και πεποιθήσεων των άλλων. Για παράδειγμα, ενδοκρανιακή (transcranial) μαγνητική διέγερση στην δεξιά TPJ φαίνεται να δείχνει διαταραχή στην ικανότητα ενός συμμετέχοντος να αποδίδει προθέσεις στους άλλους ανθρώπους και στην ικανότητα να διακρίνει άλληλο-σχετικές από αυτό-σχετικές πληροφορίες. Η TPJ έχει επίσης συνδεθεί με την πρόβλεψη συμπεριφορών στους άλλους κατά τη διάρκεια κοινωνικών αλληλεπιδράσεων. Έτσι, η περιοχή PCC, η ραχιαία και κοιλιακή mPFC και η TPJ, βασικοί κόμβοι στο DMN, διαδραματίζουν ξεχωριστούς και αλληλεπιδρώντες ρόλους στην παρακολούθηση τόσο την ψυχολογική κατάσταση του εαυτού όσο και την αξιολόγηση των άλλων [12].

4.2.2 Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) στο DMN

Η πλειονότητα των μελετών για την ASD, με εξαγωγή δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) κατά την εκτέλεση κάποιας εργασίας (Task-related fMRI), έχουν διεξαχθεί με ενήλικες ή μικτές ομάδες εφήβων και ενηλίκων, με τα άτομα ASD να είναι σε ηλικιακή σύνδεση με τα άτομα τυπικού ελέγχου. Οι μελέτες task-related fMRI επικεντρώνονται κυρίως στην ενεργοποίηση σε συγκεκριμένες κομβικές περιοχές της κοινωνικής λειτουργίας του εγκέφαλου, συμπεριλαμβανομένων των περιοχών DMN που περιγράφεται παραπάνω [12].

Μελέτες με επίκεντρο την αυτοαναφορική διαδικασία, που απαιτούν self-related σε σχέση με other-related κρίσεις, δείχνουν μειωμένη ενεργοποίηση στην περιοχή PCC και στην mPFC. Μια μελέτη που συνέκρινε την νευρική απόκριση στην ventral mPFC με διέγερση κρίσεις self-related σε σχέση με other-related, έδειξε προνομιακή ενεργοποίηση αυτής της περιοχής για self-related κρίσεις σε ενήλικες νευροτυπικού ελέγχου, αλλά όχι σε ενήλικες με ASD. Ανάλυση πολυμεταβλητών μοντέλων σε voxel δείχνουν περαιτέρω ότι σε ενήλικες με ASD, αυτές οι midline δομές και το PCC ειδικότερα, δεν είναι ευαίσθητες στη σημασιολογική επεξεργασία των λέξεων που υποδηλώνουν κοινωνικές αλληλεπιδράσεις. Επιπλέον, αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης ταξινομήσαν άτομα ως αυτιστικά ή νευροτυπικά με αρκετά καλά ποσοστά ακρίβειας (97%) χρησιμοποιώντας τους fMRI νευρογνωστικούς δείκτες στις περιοχές αυτές. Μαζί, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η PCC και η mPFC παρουσιάζουν παρεκκλίνουσες μορφές στην αυτο-εκπροσώπηση στην ASD [12].

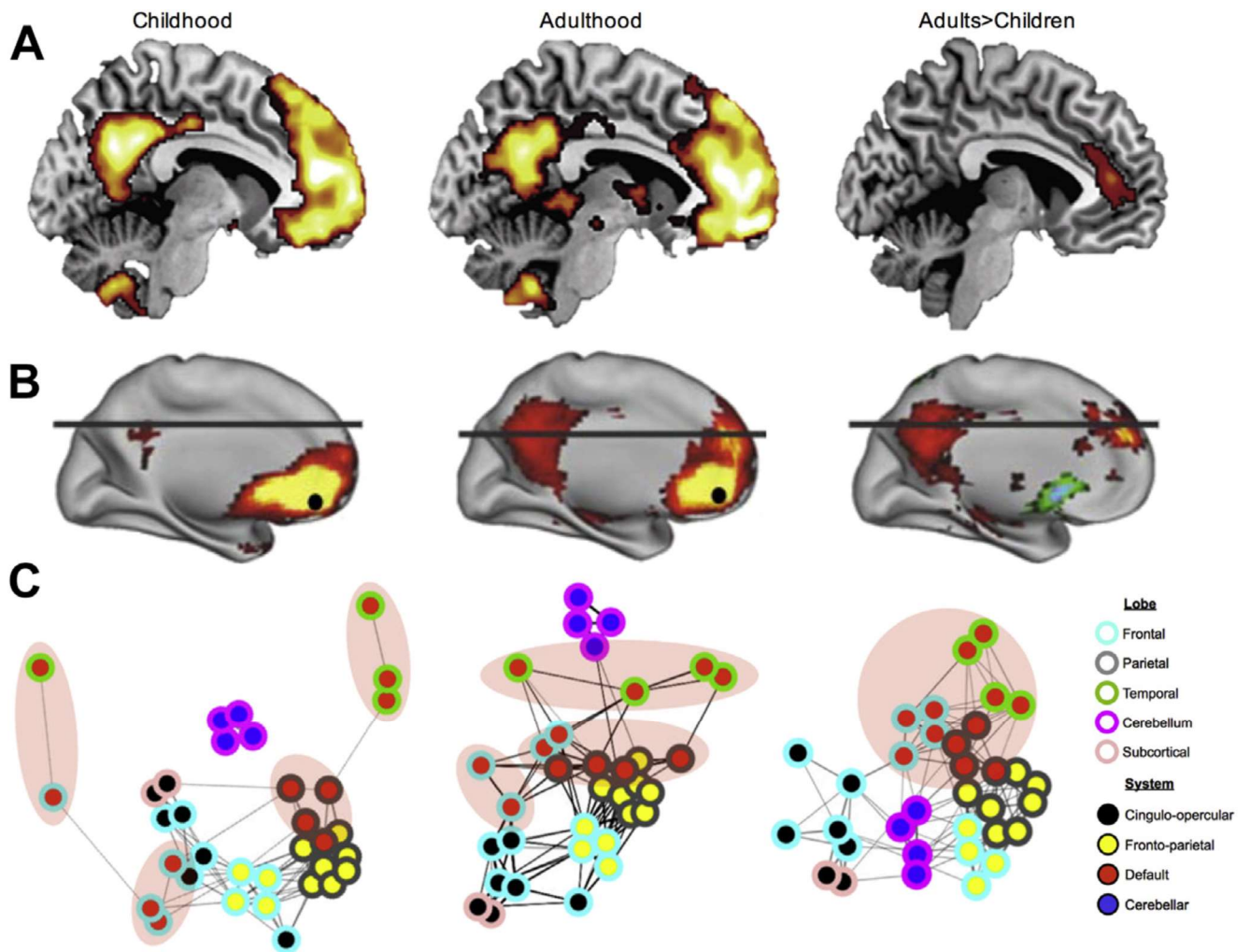
Η theory of mind και η νοηματοποίηση (mentalizing) συμπεριφορών συνήθως περιλαμβάνουν προβολή εικόνων, κινούμενων εικόνων ή ιστοριών και δοκιμασίες των συμμετεχόντων στην κατανόηση των προθέσεων ή των ψυχικών καταστάσεων των άλλων. Συνολικά, αυτές οι μελέτες αναφέρουν μειωμένη διέγερση της TPJ και dorsal mPFC, μειωμένη interhemispheric συνδεσιμότητα της TPJ με τον αριστερό lateral temporal cortex αλλά και με την mPFC, σε ενήλικες με ASD [12].

Έχουν υπάρξει πολύ λιγότερες έρευνες με task-based fMRI σε παιδιά με ASD, πιθανότατα λόγω δυσκολιών στην εκτέλεση καθηκόντων, στην συμμόρφωση και στην υπερβολική κίνηση του κεφαλιού. Δεν υπάρχουν ξεκάθαρες ενδείξεις ότι οι διαφορές στα άτομα με ASD μπορεί να είναι εξαρτώμενες από την ηλικία. Μια μελέτη που χρησιμοποίησε τις ίδιες διαδικασίες σε παιδιά και εφήβους με ASD, δεν έχει να επιδείξει κάποιες ουσιαστικές διαφορές. Κάποιες μελέτες που χρησιμοποιούν την theory of mind αναφέρουν μειωμένη ενεργοποίηση των dorsal mPFC, TPJ και PCC στα παιδιά, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν αυξημένη ενεργοποίηση σε εφήβους με ASD σε σχέση με τα νευροτυπικά ελέγχόμενα άτομα που αντιστοιχούν στην ηλικία. Γίνεται σαφές ότι απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αποσαφήνιση της ανάπτυξης των λειτουργικών ελλειμμάτων στην ASD [12].

Η εγγενής λειτουργική συνδεσιμότητα (intrinsic functional connectivity) όπως μετράται από fMRI σε κατάσταση ηρεμίας (resting state – fMRI) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διερεύνηση της λειτουργικής αρχιτεκτονικής του DMN. Η μεθοδολογία rs-fMRI χρησιμοποιείται εκτενέστερα στις μελέτες της ASD από την task-related fMRI λόγω της σχετικής ευκολίας απόκτησης των δεδομένων, ιδίως στις αναπτυξιακές ομάδες [12].

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το DMN είναι ένα από τα πιο διαταραγμένα λειτουργικά δίκτυα στην ASD. Οι περισσότερες intrinsic functional connectivity μελέτες σε παιδιά με ASD αναφέρουν αύξηση της συνδεσιμότητας εντός δικτύου (within-network) μεταξύ των βασικών κόμβων του DMN, ενώ μελέτες σε εφήβους και ενήλικες αναφέρουν μειωμένη συνδεσιμότητα,. Τέλος, μελέτες σε μεικτές ηλικιακά ομάδες αναφέρουν αυξήσεις και μειώσεις. Αυτές οι «ασυνέπειες» πιθανώς αντανακλούν τις αναπτυξιακές αλλαγές και ετερογένεια στα προφίλ συνδεσιμότητας σε διάφορους κόμβους του DMN [12].

Κατά τη διάρκεια της τυπικής ανάπτυξης, η intrinsic functional connectivity μεταξύ κόμβων του DMN αυξάνεται μεταξύ της παιδικής ηλικίας και της ενηλικίωσης (Σχήμα 12A). Στην ASD, φαίνεται να μην υπάρχει συνεπής απόδειξη τέτοιων αναπτυξιακών αυξήσεων της DMN συνδεσιμότητας. Αυτό δείχνει ότι το υπερσυνδεδεμένο DMN σε ASD που εμφανίζεται στην παιδική ηλικία, μπορεί να γίνει υποσυνδεδεμένο με την ενηλικίωση λόγω της έλλειψης ενίσχυσης διαδρομών μεγάλης εμβέλειας κατά την ενηλικίωση. Τέλος, η διασύνδεση μεταξύ των δικτύων (cross-network connectivity) αυξάνεται επίσης με την ηλικία στα νευροτυπικά άτομα (Σχήμα 12C), αλλά όχι σε άτομα με ASD, υποδηλώνοντας ότι η ανάπτυξη κρίσιμου ενδοδικτύου και οι συνδέσεις διαδικτύου αλλάζουν στην ASD [12].



Σχήμα 12: Μεταβάσεις του DMN κατά την ενηλικίωση [12]

Το DMN μεταβαίνει από μια ανώριμη κατάσταση στην παιδική ηλικία σε ένα συνεκτικό δίκτυο στην ενηλικίωση.

(A) Ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (*independent component analysis*) που εφαρμόζεται σε *rs-fMRI* δεδομένα αποκαλύπτει ισχυρότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στον *medial prefrontal cortex* σε μια ομάδα ενηλίκων σε σχέση με μια ομάδα παιδιών 7-9 ετών.

(B) Σύγκριση της ισχύος της συνδεσιμότητας του *medial prefrontal cortex* στα παιδιά (αριστερά) και στους ενήλικες (μεσαία) επιβεβαιώνει μεγαλύτερη συνδεσιμότητα, ειδικά στον *posterior cingulate cortex*, μεταγενέστερα στην ανάπτυξη (δεξιά).

(C) Η συνδεσιμότητα μεταξύ του DMN και άλλων συστημάτων του εγκεφάλου, αλλάζουν κατά την ανάπτυξη. Στο γράφημα παρουσιάζεται η ανάπτυξη του εγκεφαλικού δικτύου με τη χρήση *rs-fMRI* κατά τη διάρκεια τριών περιόδων ανάπτυξης: 9 ετών (αριστερά), 13 ετών (μεσαία) και 25 ετών (δεξιά). Σημειώστε ότι ορισμένοι κόμβοι του DMN (κόκκινο) είναι απομονωμένοι ο ένας από τον άλλο στην παιδική ηλικία αλλά είναι περισσότερο έντονα ολοκληρωμένοι στην ενηλικίωση.

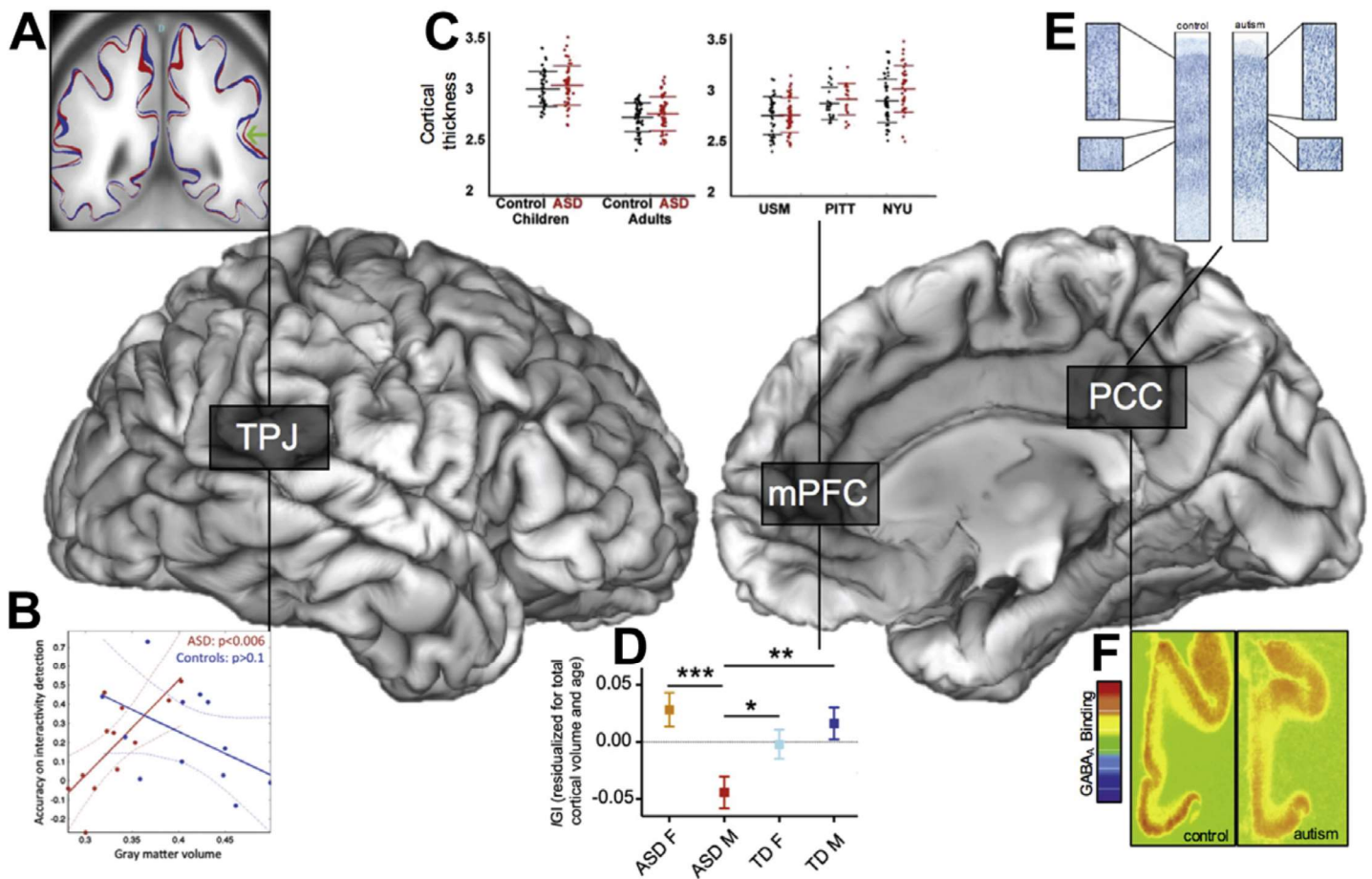
[12]

4.2.3 Ανατομική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (structural MRI – sMRI) στο DMN

Διακεκριμένες ανατομικές διαφοροποιήσεις στο DMN σε πολλές μορφολογικές μετρήσεις, έχουν αναφερθεί στην ASD, συμπεριλαμβανομένου το πάχος και του όγκου του φλοιού καθώς και της πυκνότητας της «γκρίζας ύλης» ή «φαιάς ουσίας» (gray matter). Μία μελέτη με τη χρήση μορφομετρίας με βάση τα voxel (voxel-based morphometry) ανέφερε τροποποιημένη οργάνωση της φαιάς ουσίας στην περιοχή PCC σε παιδιά και εφήβους με ASD, η οποία συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις αύξησης του πάχους του φλοιού στην PCC και ventral mPFC (Σχήμα 13C) σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Χρησιμοποιώντας μια μέτρηση της αναδίπλωσης του φλοιού, cortical folding ή gyrification, πρόσφατα αποδείχτηκε ότι σε μικτές ηλικιακά ομάδες ατόμων με ASD, οι άνδρες, αλλά όχι οι γυναίκες με ASD έδειξαν μειωμένη gyrification στην ventral mPFC σε σχέση με τα νευροτυπικά ελεγχόμενα άτομα, υποδηλώνοντας μια φυλό-προσδιοριζόμενη ευπάθεια (Σχήμα 13D). Υπάρχουν επίσης αποδεικτικά στοιχεία για πιο ρηχό sulci στο TPJ των παιδιών με ASD (Σχήμα 13A) και μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας του δεξιού TPJ σε ενήλικες με ASD, που προβλέπουν τα ελλείμματα στην theory of mind (Σχήμα 13B) [12].

Μελέτες που μετρούν συσχετισμένες αλλαγές στο διαπεριφερειακό πάχος του φλοιού ως μια μέτρηση του ανατομικού δικτύου, αναφέρουν αυξήσεις μεταξύ της PCC και του γειτονικού retrosplenian cortex, της TPJ και του angular gyrus σε παιδιά με ASD. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις μείωσης της συνδιακύμανσης μεταξύ του PCC και του ventromedial PFC. Μια μελέτη ανέφερε ότι τόσο η ανατομική συνοχή (structural coherence), όσο και η λειτουργική συνδεσιμότητα (functional connectivity) μεταξύ του δεξιού TPJ και της mPFC μειώνεται σε ενήλικες με ASD. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να κάνουν χρήση πολυτροπικών προσεγγίσεων για τον καλύτερο χαρακτηρισμό των σχέσεων μεταξύ δομής και λειτουργίας [12].

Αναπτυξιακές μελέτες αναφέρουν άτυπες ανατομικές μεταβολές συσχετιζόμενες με την ηλικία στους κόμβους του DMN στην ASD, συμπεριλαμβανομένης της επιταχυνόμενης αραίωσης στην bilateral PCC μεταξύ της παιδικής ηλικίας και της ενηλικίωσης (7-39 ετών), η οποία σχετίζεται με κοινωνικά ελλείμματα, και της επιβραδυνόμενης μείωσης του όγκου με την ηλικία (7-29 ετών) στη ventral mPFC και TPJ. Οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να συμβιβάσουν διαφορές μεταξύ των ποσοστών αλλαγών ογκομετρικού και φλοιώδους πάχους, να διερευνήσουν γιατί ορισμένες περιοχές επηρεάζονται διαφορετικά από κάποιες άλλες, και να χαρακτηρίσουν την αναπτυξιακή τροχιά αυτών των διαρθρωτικών αλλαγών. Ένας σημαντικός περιορισμός αυτού του ερευνητικού πεδίου είναι ότι εκτός από μερικές αξιοσημείωτες εξαιρέσεις, οι περισσότερες οι μελέτες δεν δείχνουν άμεσους δεσμούς με τα ελλείμματα συμπεριφοράς, τα οποία μελλοντικές μελέτες πρέπει να ενσωματώσουν. Παρ' όλα αυτά, μαζί με MRI μελέτες δείχνουν διαρθρωτικές ανωμαλίες του DMN στην ASD που φαίνεται να παραμένουν σε όλη την ανάπτυξη [12].



Σχήμα 13: Ανατομικές, νευροχημικές και κύτταροαρχιτεκτονικές αποδιοργανώσεις στους βασικούς κόμβους του DMN στην ASD [12]

(A) Η TPJ είναι πιο ρηχή σε παιδιά με ASD (κόκκινη γραμμή) σε σύγκριση με τα νευροτυπικά παιδιά (μπλε γραμμή).

(B) Σχέση μεταξύ του όγκου φαιάς ουσίας στην TPJ και της ικανότητας να αξιολογούν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο αντικειμένων σε ένα πείραμα κοινωνικής κίνησης σε ενήλικες με ASD (κόκκινο) σε σχέση με νευροτυπικούς ενήλικες (μπλε). Σημειώνουμε ότι η σχέση μεταξύ του όγκου της φαιάς ουσίας στην ASD είναι σημαντική, έτσι ώστε μεγαλύτερος όγκος φαιάς ουσίας συνδέεται με καλύτερη απόδοση.

(C) Αυξημένο πάχος του φλοιού στον bilateral mPFC σε παιδιά με ASD, σε σχέση με ενήλικες και νευροτυπικά παιδιά, μπορεί να καταγραφεί σε όλους τους ιστότοπους του συνόλου δεδομένων ABIDE.

(D) Διαφορές φύλου στη gyrification του mPFC στην ASD. Άρρεν (M) με ASD έχουν μειωμένη gyrification ενώ τα θηλυκά (F) άτομα έχουν αυξημένη σε σχέση με τα νευροτυπικά άτομα ελέγχου.

(E) Μη φυσιολογική στρωματογραφία (laminar patterning) μεταθανάτιου εγκεφαλικού ιστού PCC (ASD - δεξιά) σε σχέση με μια υγιή περίπτωση (αριστερά).

(F) Μειωμένη πυκνότητα γάμμα-αμινοβουτρικού οξέος τύπου A ($GABA_A$), 3H-muscimol υποδοχέα, στο PCC σε ASD (δεξιά) και νευροτυπικό (αριστερό) μεταθανάτιο ιστό εγκεφάλου. Τα πιο σκούρα χρώματα δείχνουν μεγαλύτερη πυκνότητα υποδοχέα.

4.2.4 Συμπεράσματα

Επιδιώξαμε να παρέχουμε μια περιεκτική επισκόπηση των αποδεικτικών στοιχείων που επισημαίνουν την ανώμαλη λειτουργία του DMN στο πλαίσιο των διανοητικών διαδικασιών που συμβάλλουν σε κοινωνικά ελλείμματα στην ASD. Αυτές οι διεργασίες περιλαμβάνουν κυρίως την mentalizing, theory of mind, και την αυτοαναφορική επεξεργασία, οι οποίες έχουν αποδειχθεί με συνέπεια ότι ενεργοποιούν τους βασικούς κόμβους του DMN σε νευροτυπικά άτομα. Έχουμε συνδέσει νευρικά μοντέλα λειτουργίας DMN με συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά κοινωνικής δυσλειτουργίας στην ASD. Χρησιμοποιήσαμε αυτό το πλαίσιο για να οριοθετήσουμε το πώς διαταράσσεται η λειτουργία του DMN σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες με ASD. Όπως έχουμε αναφέρει, υπάρχουν τώρα ουσιαστικές ενδείξεις για ανατομικές και λειτουργικές διαταραχές σε βασικούς κόμβους του DMN, τη σύνδεση μεταξύ τους, και άτυπα πρότυπα σύνδεσης με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στη συμπτωματολογία της ASD.

Η έρευνα για το πώς μεταβάλλεται το DMN από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση παρέχει θεμελιώδεις νέες γνώσεις όχι μόνο στην οντογένεια σύνθετων κοινωνικών λειτουργιών στα τυπικά αναπτυξιακά άτομα, αλλά και σε συνιστώσες της κοινωνικής νόησης που μπορεί να διαταραχθούν στην ASD. Είναι σαφές ότι η έρευνα για το DMN και της δυσλειτουργικής οργάνωσής του, έχουν θέσει τις βάσεις για μια πιο εκλεπτυσμένη και βαθιά προσέγγιση των σύνθετων, αλλά αλληλένδετων, κοινωνικών και συμπεριφορικών προβλημάτων που καθορίζουν τον αυτισμό.

[12]

4.3 Προηγούμενες Μελέτες

Σε αυτό το κομμάτι της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα παρουσιάσουμε διάφορες προσεγγίσεις από μελέτες που με γνώμονα κάποια σύνολα δεδομένων εγκεφαλικής λειτουργίας, τόσο από αυτιστικά όσο και από νευροτυπικά άτομα, έχουν ως στόχο να προσδιορίσουν κάποιες ανωμαλίες ή χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να ταξινομήσουν (ή να διαχωρίσουν) με ακρίβεια τα άτομα με αυτισμό.

4.3.1 Λειτουργική συνδεσιμότητα εγκεφάλου για ταξινόμηση στον αυτισμό

Μία από τις πιο συχνά διατυπωμένες ανωμαλίες στις μελέτες απεικόνισης του εγκεφάλου στον αυτισμό είναι η υπο-συνδεσιμότητα των κατανεμημένων εγκεφαλικών δικτύων. Οι περισσότερες αναφορές σχετικά με την υπο-συνδεσιμότητα στον αυτισμό έχουν επικεντρωθεί σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ή δίκτυα, συμπεριλαμβανομένων των περιφερειών στις οποίες βασίζεται η: γλωσσική επικοινωνία, μνήμη, κινησιολογική λειτουργία, theory of mind, εκτελεστική λειτουργία, οπτική προσοχή, αναστολή απόκρισης (response inhibition), visuospatial function, corticostriatal connections, συνδέσεις anterior – posterior μεγάλης εμβέλειας, συνδέσεις μεταξύ των ημισφαιρίων (interhemispheric connections), το DMN και η αναγνώριση προσώπου. Η βαθύτερη υπόθεση που υποστηρίχθηκε από αυτές τις μελέτες είναι μια θεωρία συνδεσιμότητας στον αυτισμό που χαρακτηρίζεται από τοπική υπερ-συνδεσιμότητα (local over-connectivity), αλλά σε πιο μεγάλες αποστάσεις υπο-συνδεσιμότητα (long-distance underconnectivity) [13].

Η μη φυσιολογική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου στον αυτισμό συμβαίνει σε ένα πλαίσιο μικρο-ανατομικών ανωμαλιών λευκής ουσίας (white matter) και νευροπαθολογικών αλλαγών που συνάδουν με τη διαταραγμένη συνδεσιμότητα. Αυξημένη κυτταρική πυκνότητα σε φλοιώδεις minicolumns με μειωμένη πλευρική αναστολή (reduced lateral inhibition) και μη φυσιολογική ανισοτροπία λευκής ύλης σε μελέτες απεικόνισης ανιχνευτή διάχυσης (diffusion tensor), συνάδουν τόσο με την ανώμαλη πυκνότητα όσο και με την αρθροποίηση των ινών προβολής λευκής ουσίας στον αυτισμό. Ωστόσο, παρά τις εκτεταμένες ενδείξεις ότι ο αυτισμός είναι κατά κάποια θεμελιώδη άποψη μια διαταραχή της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας, δεν υπάρχει ένα συνεκτικό πλαίσιο για την περιγραφή της κατανομής των ανωμαλιών σύνδεσης. Παραμένει ασαφές αν οι διαταραχές συνδεσιμότητας προτιμούν ειδικές περιοχές του εγκεφάλου ή μήκη διαδρομών του εγκεφαλικού δικτύου, η έκταση στην οποία εμπλέκονται οι διεγερτικές και ανασταλτικές συνδέσεις, σε ποια ηλικία εμφανίζονται διαταραχές της ανάπτυξης ή αν υπάρχει σταθεροποίηση καθώς και αν οι ανωμαλίες συνδεσιμότητας σχετίζονται με τα ετερογενή λειτουργικά ελλείμματα στο φάσμα του αυτισμού [13].

4.3.1.1 Μεθοδολογία

Παρακάτω παρουσιάζεται συνοπτικά η μελέτη “Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism,” των Jeffrey S. Anderson, Jared A. Nielsen, Alyson L. Froehlich, Molly B. DuBray, T. Jason Druzgal, Annahir N. Cariello, Jason R. Cooperrider, Brandon A. Zielinski, Caitlin Ravichandran, P. Thomas Fletcher, Andrew L. Alexander, Erin D. Bigler, Nicholas Lange και Janet E. Lainhart [13] (2011)

Σύνολο εκπαίδευσης (Training Sample)

Σαράντα έφηβοι και νεαρά ενήλικα αρσενικά άτομα (άρρηνες) με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας (high functioning) συγκρίθηκαν με 40 αρσενικά νευροτυπικά αναπτυσσόμενους, με βάση την ηλικία και την απόδοση IQ. Τα άτομα επιλέχθηκαν από ένα δείγμα 53 ατόμων με αυτισμό και 43 τυπικά αναπτύσσόμενα, επιλέγοντας το υποσύνολο των ατόμων με αυτισμό με τις υψηλότερες IQ επιδόσεις και τα νευροτυπικά άτομα με το χαμηλότερο IQ ποσοστό απόδοσης στο δείγμα.

Δείγμα αναπαραγωγής (Replication Sample)

Επιπλέον κρατήθηκε ένα δείγμα από 21 άτομα από έξι οικογένειες, η κάθε μία με τουλάχιστον ένα μέλος με διαταραχή στο φάσμα του αυτισμού, το οποίο δείγμα περιλάμβανε 8 άτομα με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού και 13 αδέρφια χωρίς μια διαταραχή του φάσματος του αυτισμού. Το δείγμα συμπεριλάμβανε 9 άτομα γένους θηλυκού και 12 άρρηνες ηλικίας από 7 έως 32 ετών.

Δεδομένα

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα rs- fMRI τα οποία παρέχουν νευρωνικές μετρήσεις της λειτουργικής σχέσης μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου. Τα δεδομένα rs-fMRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για τη διερεύνηση κλινικών πληθυσμών. Επιτρέπουν την έρευνα των δικτύων εγκεφάλου χωρίς την πρόσθετη πολυπλοκότητα που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του εγκεφάλου όταν εκτελείται μια εργασία.

Η απόκτηση των δεδομένων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού έγινε με την χρήση του Siemens 3 Tesla Trio scanner (το πρωτόκολο σάρωσης αναφέρεται στην πηγή [13]), κατά την διάρκεια μιας 8-λεπτης σάρωσης σε κατάσταση ηρεμίας.

Προεπεξεργασία δεδομένων

Η επεξεργασία μετά την απόκτηση πραγματοποιήθηκε στο MATLAB (Mathworks) χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPM8 (Wellcome Trust). Αρχικά εκτελέστηκε μια διόρθωση χρονισμού και στη συνέχεια, για κάθε υποκείμενο αποκτήθηκε μια ακολουθία field map για διόρθωση παραμόρφωσης. Τέλος όλες οι εικόνες διορθώθηκαν για κίνηση χρησιμοποιώντας διαδικασίες realign και unwarp. Μετά από μια εκτενή επεξεργασία (βλ. Functional magnetic resonance imaging acquisition [13]) αποκτήθηκαν BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) χρονοσειρές σε κάθε voxel του εγκεφάλου, από τις οποίες επιλέχθηκαν οι πιο ποιοτικές σε πληροφορία, παράγοντας έτσι τα τελικώς διορθωμένα σήματα (signal-corrected).

Οι περιοχές ενδιαφέροντος ($n = 7266$) επιλέχθηκαν για να σχηματίσουν ένα πλέγμα που να καλύπτει ολόκληρη την φαιά ουσία. Για κάθε άτομο, υπολογίστηκε ο μέσος όρος της επεξεργασμένης BOLD χρονοσειράς από τα voxels σε καθεμία από τις 7266 περιοχές ενδιαφέροντος. Υπολογίστηκαν συντελεστές συσχέτισης Pearson για κάθε ζεύγος χρονοσειρών έτσι ώστε να αποκτηθεί ένας 7266×7266 πίνακας συνδεσιμότητας (26393745 συνδέσεις ανά άτομο) και όλες οι τιμές συσχέτισμού μετασχηματίστηκαν χρησιμοποιώντας μετασχηματισμό Z Fisher.

Μοντέλο λειτουργίας

Χρησιμοποιήθηκε ένας **leave-one-out classifier** για να δημιουργήσει ένα σκορ ταξινόμησης για κάθε ένα από τα 40 άτομα με αυτισμό και 40 άτομα τυπικού ελέγχου (TC). Κάθε ένα από τα άτομα με τη σειρά του, εξαιρέθηκε από την ανάλυση και για τα υπόλοιπα 79 άτομα ορίστηκε το υποσύνολο των συνδέσεων για τις οποίες τα δείγματα αυτιστικών και νευτροπικών ήταν σημαντικά διαφορετικές σε ένα two – tailed t-test για μία καθορισμένη τιμή P (P-value). Λόγω του μεγάλου αριθμού συνδέσεων, έγινε προσπάθεια να εξαιρεθούν συνδέσεις για τις οποίες διαφορές μεταξύ αυτιστικών και TC ατόμων, παρουσίαζαν μεγάλη απόκλιση. Η ανάλυση επαναλήφθηκε με τον ίδιο τρόπο, την έξοδο από κάθε ένα από τα υπόλοιπα 79 άτομα με τη σειρά τους, και επιστροφή των συνδέσεων που εξακολουθούν να διαφέρουν μεταξύ των δύο ομάδων σε δοκιμασία t-test με την ίδια καθορισμένη τιμή P.

Μόλις προσδιορίστηκε αυτό το υποσύνολο των συνδέσεων για κάθε left-out άτομο και κάθε τιμή P που δοκιμάστηκε, υπολογίστηκε μια βαθμολογία ταξινόμησης (classification score) για το left-out άτομο. Για κάθε σύνδεση στο υποσύνολο, πραγματοποιήθηκε μια γραμμική προσαρμογή χωριστά για δείγματα αυτισμού και TC από τα 79 υποκείμενα που απομένουν για αυτή τη σύνδεση με την ηλικία του υποκειμένου. Μια αναμενόμενη ως προς την ηλικία, τιμή αυτισμού (autism value) και τιμή TC (control value) καθορίστηκε με παρεμβολή αυτών των καλύτερων προσαρμογών για την ηλικία του ατόμου που αφείθηκε έξω. Η Fisher-transformed τιμή συσχέτισης για αυτή τη σύνδεση, για το συγκεκριμένο left-out άτομο, αφαιρέθηκε τότε από την αναμενόμενη autism value και την αναμενόμενη control value και καταγράφηκε η διαφορά. Ο μέσος όρος όλων αυτών των διαφορών για το υποσύνολο των δοκιμασμένων συνδέσεων καταγράφηκε ως το classification score λειτουργικής συνδεσιμότητας MRI για το left-out άτομο (υποκείμενο-subject). Ένα θετικό score δείχνει ότι το υποκείμενο ήταν πιο παρόμοιο σε ολόκληρο το υποσύνολο των συνδέσεων στα υπόλοιπα άτομα με αυτισμό. Ένα αρνητικό score, υποδεικνύει ότι το υποκείμενο ήταν περισσότερο παρόμοιο με τα υπόλοιπα άτομα TC. Αυτή ολόκληρη η διαδικασία επαναλήφθηκε, αφήνοντας έξω κάθε άτομο με τη σειρά του, για όλες τις 26393745 συνδέσεις στο σύνολο δεδομένων, καθώς και για υποσύνολα συνδέσεων που επιλέγονται από τις τιμές $-P\text{-value} = 0.001, 0.0001, 0.00001$ και $0.000\ 001$.

Επιλέχθηκε μια βέλτιστη τιμή P της τάξης των 0.001 και το υποσύνολο των συνδέσεων που αναγνωρίστηκε, εφαρμόστηκε στην συνέχεια στο σύνολο δεδομένων replication sample. Κάθε ένα από τα 80 άτομα είχε αφαιρεθεί εκτός (left out) με τη σειρά του, και οι συνδέσεις για τις οποίες το t-test ήταν σημαντικό στη μη-διορθωμένη $P = 0.001$, ανεξάρτητα από το υποκείμενο που εξαιρέθηκε, χρησιμοποιήθηκαν για περαιτέρω ανάλυση, αποδίδοντας 58908 συνδέσεις. Τα 21 άτομα στο replication sample σαρώθηκαν χρησιμοποιώντας τις ίδιες διαδικασίες, με τα δεδομένα BOLD να επεξεργάζονται με τον ίδιο τρόπο όπως το training sample. Καταγράφηκε βαθμολογία

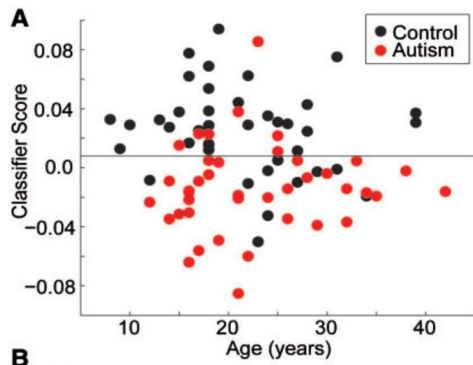
ταξινόμησης προσαρμοσμένη ως προς την ηλικία, με τον ίδιο τρόπο όπως περιγράφηκε παραπάνω, για κάθε ένα από αυτά τα 21 άτομα σε σύγκριση με τα 80 άτομα αναφοράς. Το ίδιο σύνολο 58908 συνδέσεων που περιγράφηκαν παραπάνω χρησιμοποιήθηκαν για κάθε ένα από τα 21 άτομα.

[13]

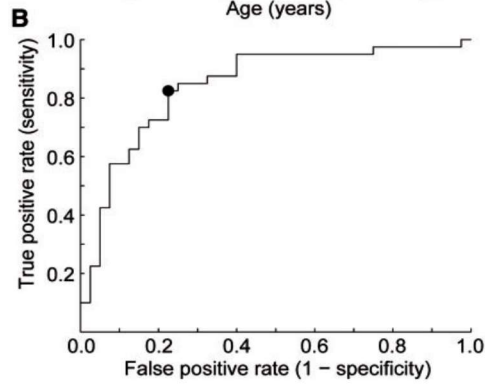
4.3.1.2 Αποτελέσματα

Η διαγνωστική ακρίβεια του αλγορίθμου ταξινόμησης λειτουργικής συνδεσιμότητας MRI ήταν 79% στο training dataset και 71% στο replication dataset (Σχήμα 14). Οι βαθμολογίες ταξινόμησης συσχετίστηκαν με μέτρα λεκτικής και κοινωνικής δυσλειτουργίας σε άτομα με αυτισμό (Σχήμα 15). Για άτομα <20 ετών, η ακρίβεια βελτιώθηκε στο 89% στο training dataset και στο 91% στο replication dataset. Πληροφοριακές συνδέσεις εντοπίστηκαν στις περιοχές DMN, anterior insula, fusiform gyrus και superior parietal lobule, περιοχές που επισημάνθηκαν με συνέπεια μη φυσιολογικές σε μελέτες απεικόνισης στον αυτισμό (Σχήμα 16). Οι περισσότερες πληροφοριακές συνδέσεις ήταν μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών με υψηλότερη συσχέτιση, με ένα μικρότερο αριθμό αρνητικά συσχετισμένων συνδέσεων όπου άτομα με αυτισμό είχαν υψηλότερη συσχέτιση (λιγότερη anti-correlation), ειδικά για συνδέσεις μεγάλης εμβέλειας. Αυτά τα ευρήματα είναι συνεπή με μια γενική θεωρία υπο-συνδεσιμότητας του αυτισμού, συμπεριλαμβανομένων ασθενέστερων ανασταλτικών συνδέσεων μεγάλης εμβέλειας.

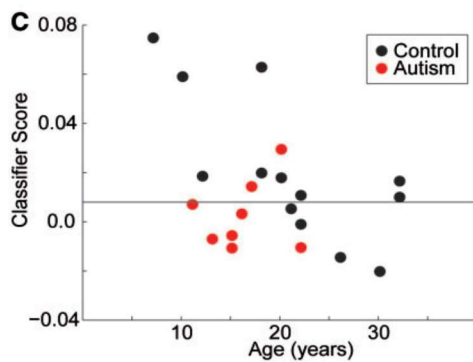
Σχήμα 14: Ακρίβεια του leave one out classifier στο training και replication sample [13]



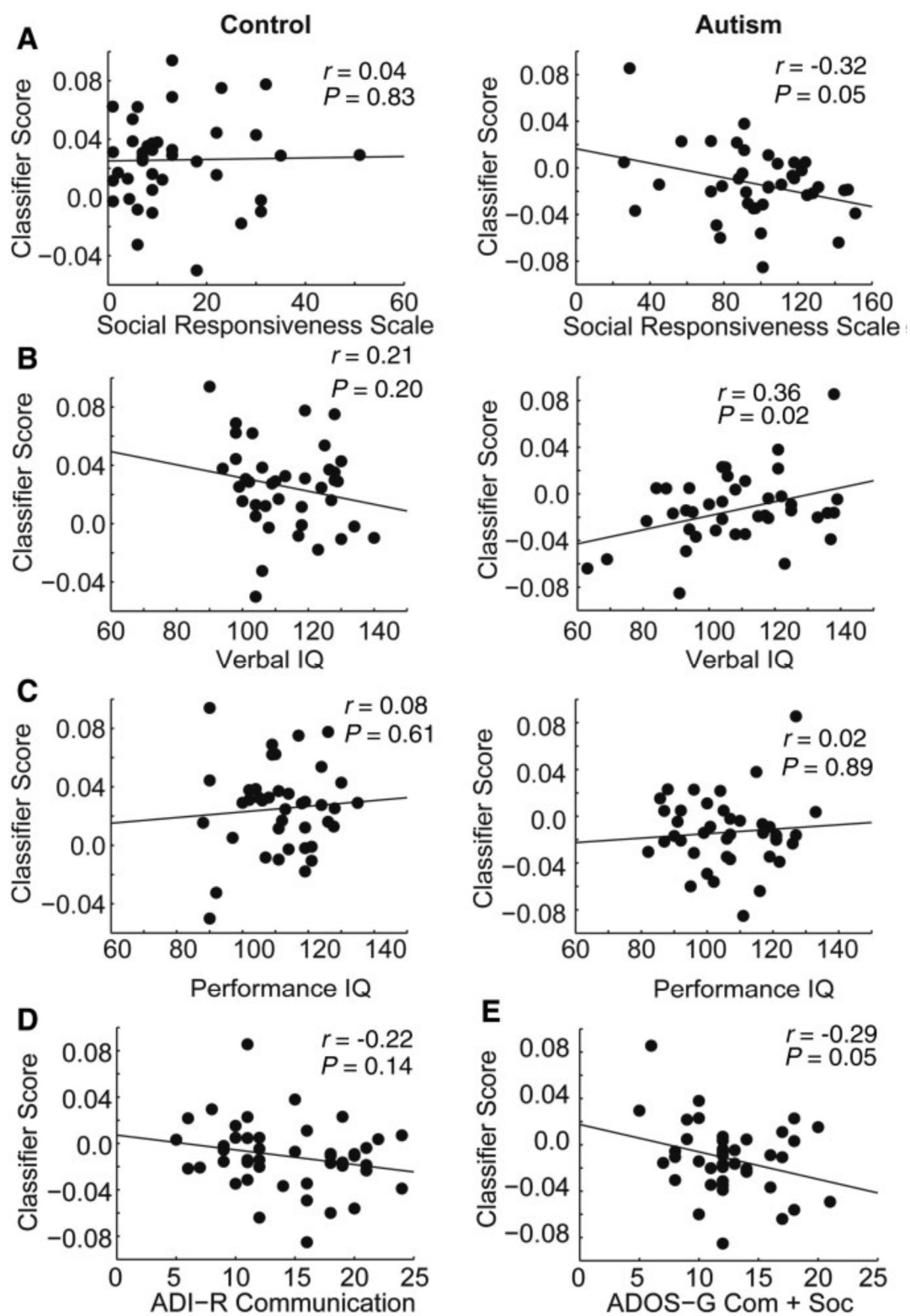
(A) Γραφική παράσταση που παρουσιάζει βαθμολογίες ταξινόμησης για το training sample για συνδέσεις επιλεγμένες με $P < 0.001$



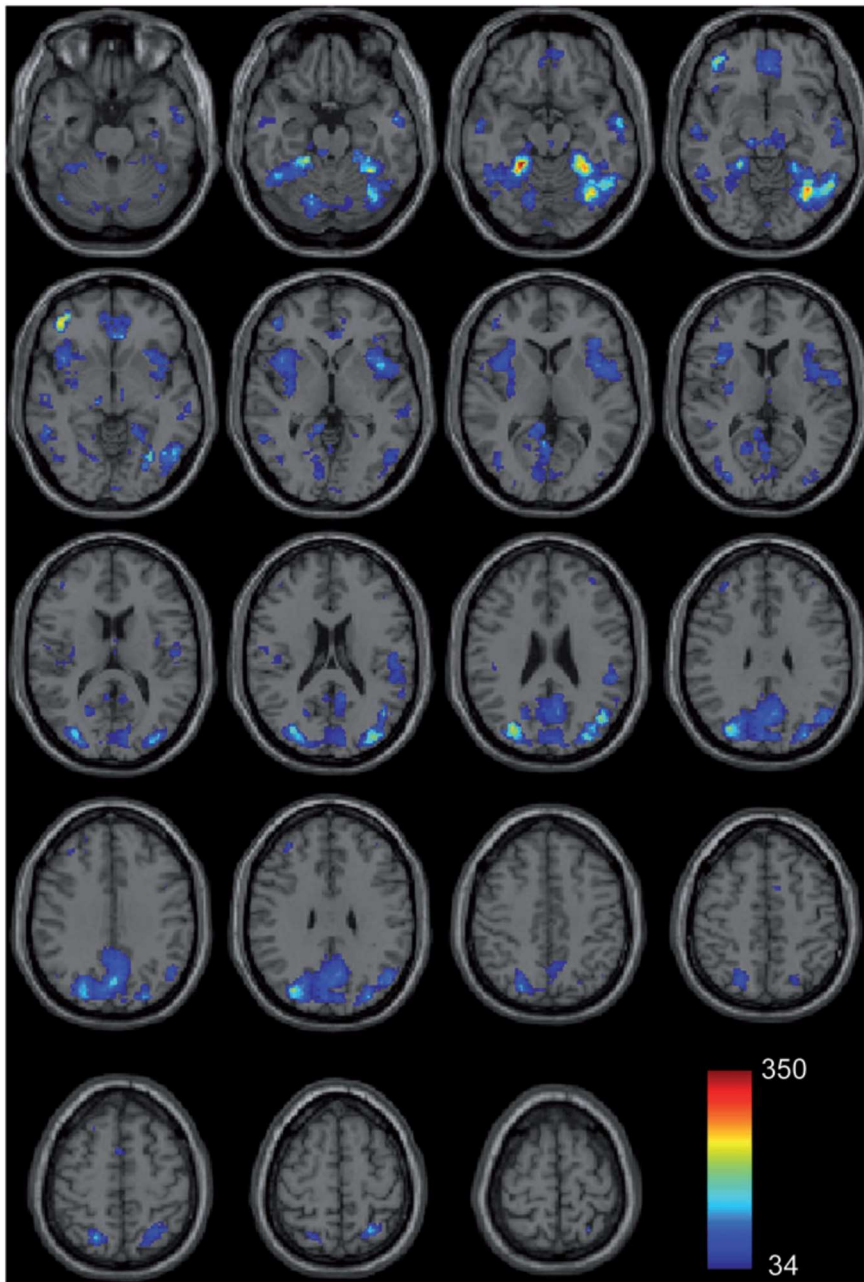
(B) Χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας – Receiver operating characteristic (ROC) δείχνοντας τον βέλτιστο συνδυασμό μεταξύ του πραγματικού θετικού ποσοστού και του λανθασμένου θετικού ποσοστού που ήταν η βάση για το διακεκριμένο κατώφλι



(C) Γραφική παράσταση που παρουσιάζει βαθμολογίες ταξινόμησης στο replication sample



Σχήμα 15: Σχέση μεταξύ βαθμολογίας ταξινόμησης λειτουργικής συνδεσιμότητας και κλινικών ομοιοτήτων [13]



Σχήμα 16: Περιοχές του εγκεφάλου με περισσότερη πληροφορία για ταξινόμηση [13]

Οι σκιασμένες περιοχές αντιπροσωπεύουν περιοχές ενδιαφέροντος που εκπροσωπούνται δυσανάλογα μεταξύ πληροφοριακών συνδέσεων. Αυτές οι περιοχές φαίνεται να είναι οι πιο ενημερωτικές, να έχουν δηλαδή την περισσότερη πληροφορία και να δίνουν τα καλύτερα αποτελέσματα στον διαχωρισμό/ταξινόμηση ASD και TC. Με χρωματική κλίμακα αντιπροσωπεύεται ο αριθμός περιστατικών της περιοχής ενδιαφέροντος μεταξύ των 58908 πιο πληροφοριακών συνδέσεων.

[13]

4.3.2 Πολυπαραγοντικοί μέθοδοι μάθησης (Multivariate learning methods)

Ο εντοπισμός των βιοδεικτών στην ψυχιατρική είναι μια πρόκληση που έγινε εστίαση της έντονης έρευνας κατά την τελευταία δεκαετία. Πολλές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για να ξεπεραστεί αυτή η πρόκληση, συμπεριλαμβανομένων προσπαθειών για τον εντοπισμό βιοδεικτών στη γενετική, τον μεταβολισμό και τη νευροαπεικόνιση. Όσον αφορά την απεικόνιση fMRI, η πρόσφατη ανάπτυξη μεθόδων πολυπαραγοντικών προτύπων ταξινόμησης (Multivariate Pattern Analysis - MVPA) σε δεδομένα απεικόνισης εγκεφάλου, φαίνεται να είναι μια πολύ υποσχόμενη προσέγγιση. Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα αυτών των μεθόδων είναι ότι η ευαισθησία των πληροφοριών είναι πολύ μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις κλασικές μονομερείς προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως στη νευροεπιστήμη. Συγκεκριμένα, η μηχανική μάθηση καθιστά δυνατή την ανάκτηση μορφών πληροφορίας μέσα στο πλήθος των voxels, κάτι που οι μονομερείς αναλύσεις μπορεί να αποτύχουν να αποκαλύψουν. Εφαρμοσμένη στην ψυχιατρική, η MVPA είναι πολύ υποσχόμενη μέθοδος για την ανίχνευση των καταστάσεων του εγκεφάλου που διακρίνουν τους ασθενείς από τους TC και αποτελεί συνεπώς ένα πολύτιμο εργαλείο για τον εντοπισμό δυνητικών βιοδεικτών. Τα τελευταία χρόνια, η MVPA έχει πράγματι χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε δεδομένα fMRI για ταξινόμηση ασθενών με μεγάλο βαθμού κατάθλιψη ή με εθισμό στα ναρκωτικά με ποσοστά ακρίβειας που κυμαίνονται από 70% έως 80% [14].

Ενώ υπάρχουν προφανή οφέλη στην επανεξέταση μεγάλων συνόλων δεδομένων, η απουσία αποτελεσματικών μεθόδων για τη συγχώνευση πληροφοριών σε σύνολα δεδομένων κάνει τη διαδικασία αρκετά εντατική. Υπάρχουσες μέθοδοι όπως μη παραμετρικές δοκιμασίες μετάθεσης (non parametric permutation tests) και μέθοδοι searchlight, δεν μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα και να εξάγουν πληροφορίες από διάφορα πειράματα, ή όταν δεν ισχύει η παραδοχή της ανεξαρτησίας του δείγματος. Αυτή η λογική εφαρμόζεται ιδιαίτερα για τις διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού (ASD), όπου συλλέχθηκαν πολλά περιστατικά εγκεφαλικών δεδομένων, από τα οποία ένα μεγάλο μέρος τους έγιναν δημοσίως διαθέσιμα [14].

Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες ταξινόμησης ASD, χρησιμοποίησαν rs-fMRI μοντέλα λειτουργικής συνδεσιμότητας και μόνο δύο (Coutanche 2011;Deshpande 2013) έχουν εφαρμόσει πρότυπα βασισμένα σε καθήκοντα που επικεντρώνονται στα βασικά κοινωνικά και συναισθηματικά ελλείμματα στην ASD. Χρησιμοποιώντας ένα περιορισμένο σύνολο *a priori* περιοχών ενδιαφέροντος (Regions of Interest - ROI) που σχετίζονται με την κοινωνική λειτουργία του εγκεφάλου, και οι δύο μελέτες έδειξαν υπο-συνδεσιμότητα και υπο-ενεργοποίηση σε περιοχές που εμπλέκονται στην επεξεργασία προσώπου (face processing) ή τη theory of mind, λειτουργίες που είναι πράγματι άτυπες στους συμμετέχοντες με ASD. Ενώ ο περιορισμός της ταξινόμησης σε ένα περιορισμένο σύνολο ROI είναι μια αξιόπαινη συντηρητική προσέγγιση, συνδυάζοντας πληροφορίες από πολλαπλά σύνολα δεδομένων fMRI μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της ανίχνευσης της αξιοπιστίας των σχετικών βιοδεικτών, ιδίως εκείνων που έχουν μικρή χωρική έκταση. Αυτός ο στόχος απαιτεί μια προσέγγιση σε βάσεις δεδομένων οι οποίες μπορεί να αντλούν πληροφορίες από ολόκληρο τον εγκέφαλο, σε επίπεδο voxels[14].

Η ASD είναι μια εξαιρετικά ετερογενής διαταραχή, διαγνωσμένη βάσει κριτηρίων συμπεριφοράς. Από τη νευροβιολογική σκοπιά, «ASD» μπορεί να θεωρηθεί σαν ένας όρος «ομπρέλας» που μπορεί να περιλαμβάνει πολλαπλές διαφορετικές νευροαναπτυξιακές αιτιολογίες. Τα ζητήματα της ετερογένειας και των επιδράσεων μπορούν να διερευνηθούν εν μέρει μέσω της χρήσης μεγάλων δειγμάτων σε βάσεις δεδομένων ανοικτές στο κοινό, όπως προβλέπεται από το πρόσφατο **Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE)**, η οποία βάση ενσωματώνει πάνω από 1100 rs-fMRI σύνολα δεδομένων από 17 ιατρικά κέντρα. Η χρήση αυτών των δεδομένων για την εξέταση λειτουργικών δεσμών σύνδεσης για μεγάλο αριθμό ROIs σε ολόκληρο τον εγκέφαλο είναι πολύ ελπιδοφόρα, καθώς υπάρχει αυξανόμενη συναίνεση σχετικά με την ASD που χαρακτηρίζεται από ανώμαλη συνδεσιμότητα σε πολυάριθμα λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου. Παρόλο που η βιβλιογραφία συνδεσιμότητας στην ASD είναι πολύπλοκη και συχνά ασυνεπής, οι τεχνικές μηχανικής μάθησης (ML) παρέχουν πολύτιμα διερευνητικά εργαλεία για την αποκάλυψη δυνητικά απροσδόκητων προτύπων αφαιρετικής συνδεσιμότητας που μπορεί να χαρακτηρίζουν τη διαταραχή [15].

Μερικές προηγούμενες μελέτες χρησιμοποίησαν την εγγενή λειτουργική συνδεσιμότητα MRI (intrinsic functional connectivity MRI - fcMRI) για τη διαγνωστική ταξινόμηση, δηλ. για τον προσδιορισμό του αν ένα σύνολο δεδομένων προέρχεται από έναν ASD ή τυπικά αναπτυσσόμενου (TD) συμμετέχοντα, αποκλειστικά με βάση τη λειτουργική συνδεσιμότητα. Ο Anderson και οι συνεργάτες του (2011) χρησιμοποιώντας μία μεγάλη μήτρα (matrix) συνδεσιμότητας fcMRI, έφτασαν σε συνολική ακρίβεια διαγνωστικής ταξινόμησης 79%, η οποία ωστόσο ήταν χαμηλότερη σε ένα ξεχωριστό μικρό replication sample. Ο Uddin (2013) χρησιμοποίησε ένα ταξινομητή logistic regression για 10 rs-fMRI αναγνωρισμένα χαρακτηριστικά με βάση την ICA, τα οποία αντιστοιχούσαν σε λειτουργικά δίκτυα που περιγράφηκαν προηγουμένως. Ο ταξινομητής πέτυχε ακρίβεια περίπου 60-70%. Η ατελής ακρίβεια στις μελέτες αυτές μπορεί να αποδοθεί σε μέτρια μεγέθη δείγματος ($N \leq 80$). Ωστόσο, σε μελέτη ταξινόμησης που χρησιμοποίησε την πολύ μεγαλύτερη βάση δεδομένων ABIDE, (Nielsen 2013), ανέφεραν συνολική ακρίβεια μόνο 60%, γεγονός που υποδηλώνει ότι η επιλεγείσα προσέγγιση, ένας leave-one-out ταξινομητής χρησιμοποιώντας ένα γενικό γραμμικό μοντέλο, μπορεί να μην είναι ισχυρή [15].

Σε αυτή την μελέτη εφαρμόστηκαν αρκετές μεθόδους πολυπαραγοντικής μάθησης, συμπεριλαμβανομένου του τυχαίου δάσους (random forest - RF), η οποία είναι μία μέθοδος μάθησης που λειτουργεί με την κατασκευή πολλών ατομικών δέντρων αποφάσεων και είναι γνωστή στη βιβλιογραφία ως δέντρα ταξινόμησης και παλινδρόμησης (classification and regression trees - CART). Κάθε δέντρο απόφασης στο δάσος κάνει μια ταξινόμηση βασισμένη σε ένα bootstrap δείγμα των δεδομένων και ένα τυχαίο υποσύνολο των χαρακτηριστικών εισόδου. Το δάσος ως σύνολο προβαίνει σε πρόβλεψη με βάση την πλειοψηφία των ψήφων των δέντρων. Ένα επιθυμητό χαρακτηριστικό του αλγορίθμου random forest είναι το bootstrapping του δείγματος να έχει έναν ενσωματωμένο μηχανισμό κατάρτισης και επικύρωσης, δημιουργώντας ένα αμερόληπτο σφάλμα που μετράει την προγνωστική δύναμη του δάσους. Τα χαρακτηριστικά ήταν intrinsic functional connectivities μεταξύ ενός τυπικού συνόλου περιφερειών ενδιαφέροντος, χρησιμοποιώντας μόνο σύνολα δεδομένων υψηλότερης ποιότητας (low motion) από την ABIDE [15].

4.3.2.1 Μεθοδολογία

Παρουσιάζουμε παρακάτω μια σύνοψη της μελέτης “Diagnostic classification of intrinsic functional connectivity highlights somatosensory, default mode, and visual regions in autism,” των Colleen P. Chen, Christopher L. Keown, Afrooz Jahedi, Aarti Nair, Mark E. Pflieger, Barbara A. Bailey, Ralph-Axel Müller [15] (2015).

Δεδομένα

Τα δεδομένα επιλέχθηκαν από την βάση δεδομένων ABIDE. Λόγω της ευαισθησίας των αναλύσεων intrinsic fMRI στην κίνηση και στο θόρυβο, δόθηκε προτεραιότητα στην ποιότητα των δεδομένων το μέγεθος του δείγματος. Τελικά επιλέχθηκε ένα υποσύνολο των 252 συμμετεχόντων με μικρή κίνηση κεφαλής (δείτε λεπτομέρειες [15]). Οι ομάδες αντιστοιχούσαν στην ηλικία και την κίνηση για να δώσουν ένα τελικό δείγμα 126 TD και 126 συμμετέχοντες με ASD, ηλικίας από 6 έως 36 ετών.

Προεπεξεργασία

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με την χρήση των λογισμικών: Analysis of Functional NeuroImages (<http://afni.nimh.nih.gov>) και FSL 5.0 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Ακριβής λεπτομέρεια για την ανάκτηση των δεδομένων fMRI, επεξεργασίας τους και διόρθωση της κίνησης μπορούν να βρεθούν αναλυτικά στο [15]

Χρησιμοποιήθηκαν 220 ROI (σφαίρες 10mm). Μέσες χρονικές τιμές εξάγηκαν από κάθε ROI και δημιουργήθηκε ένας πίνακας συνδεσιμότητας 220×220 των συντελεστών συσχέτισης Pearson μετασχηματισμένου κατά Fisher για κάθε συμμετέχοντα. Στη συνέχεια συνενώθηκαν οι λειτουργικές συνδέσεις (functional connectivities) κάθε ατόμου για την κατασκευή ενός πίνακα σε επίπεδο ομάδας (group level matrix) [15].

Μοντέλο λειτουργίας

Τρεις αλγόριθμοι ML εφαρμόστηκαν σε αυτή τη μελέτη για να εκτελέσουν μια δυαδική ταξινόμηση (binary classification - ASD vs. TD) χρησιμοποιώντας δεδομένα rs-fMRI: (i) Support Vector Machines (SVM) σε συνδυασμό με τη Particle Swarm Optimization (PSO) για επιλογή χαρακτηριστικών (PSO-SVM). (ii) SVM με Recursive Feature Elimination (RFE-SVM) για την κατάταξη χαρακτηριστικών. (iii) Random Forest (RF).

Αρχικά χρησιμοποιήθηκε το PSO σε συνδυασμό με έναν βασικό ταξινομητή, ένα linear support vector machine. Το PSO είναι ένας βιολογικά εμπνευσμένος, στοχαστικός αλγόριθμος βελτιστοποίησης που μοντελοποιεί τη συμπεριφορά του σμήνους σωματιδίων. Ο αλγόριθμος PSO χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο επιλογής χαρακτηριστικών για την απόκτηση ενός συμπαγούς και διακριτικού υποσυνόλου χαρακτηριστικών για βελτιωμένη ακρίβεια και την ευρωστία των επόμενων ταξινομητών.

Σε μια δεύτερη προσέγγιση, χρησιμοποιήθηκε εξάλειψη επαναλαμβανόμενων χαρακτηριστικών (Recursive Feature Elimination - RFE), μία τεχνική κλαδέματος που εξαλείφει τα αρχικά χαρακτηριστικά εισόδου χρησιμοποιώντας συντελεστές κατάταξης χαρακτηριστικών ως βάρος ταξινόμησης, διατηρώντας ένα ελάχιστο όριο χαρακτηριστικών που αποδίδουν τις καλύτερες επιδόσεις ταξινόμησης. Η έξοδος που λαμβάνεται από αυτόν τον αλγόριθμο είναι ένας κατάλογος όλων των χαρακτηριστικών που κατατάσσονται με σειρά των πιο ενημερωτικών προς το λιγότερο. Χρησιμοποιήθηκε RFE για να μειωθεί το εύρος των χαρακτηριστικών και να επιλέγουν τα πιο πλήρη σε πληροφορία.

Στον Random Forest(RF)αλγόριθμο, η βασική μονάδα είναι ένα δέντρο ταξινόμησης και το σύνολο των δένδρων (ή δάσος) χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των συμμετεχόντων χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικά (π.χ. connectivity measures fMRI). Κάθε δέντρο ταξινομεί ή προβλέπει μια διαγνωστική κατάσταση και η τελική πρόβλεψη του forest είναι η ταξινόμηση που έχει τις περισσότερες ψήφους που βασίζονται σε όλα τα δέντρα του δάσους. Στο RFE, δεν είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται cross-validation ή ξεχωριστή δοκιμή σε testing set επειδή η επικύρωση είναι εγγενής (intrinsic) στο RF. Το σφάλμα Out-of-Bag (OOB) εκτιμάται εσωτερικά, κατά τη διάρκεια της πορείας RF.

[15]

4.3.2.2 Αποτελέσματα

Το PSO-SVM πέτυχε μια ακρίβεια 81% στο training και 58% στο validation set, με 44% sensitivity και 72% specificity. Η ακρίβεια για το RFE-SVM ήταν 100% για το training set και 66% για το validation, με sensitivity 60% και specificity 72%. Το RF ταξινομητής είχε ακρίβεια 58% χωρίς επιλογή χαρακτηριστικών. Ωστόσο, χρησιμοποιώντας τα κορυφαία 100 χαρακτηριστικά με τη μεγαλύτερη πληροφορία, το RF επιτυγχάνει ακρίβεια 90,8% (ποσοστό σφάλματος OOB 9,2%), με sensitivity στο 89% και specificity σε 93%. Στην πραγματικότητα, χρησιμοποιώντας μόνο τα 10 πιο ενημερωτικά χαρακτηριστικά, το RF εξακολουθεί να έχει ακρίβεια 75%, με sensitivity 75% και 75% specificity. Επαναλαμβάνουμε ότι η RF Methodology δεν έχει ξεχωριστό δείγμα validation αλλά το bootstrap δείγμα των δεδομένων για κάθε δέντρο λειτουργεί ως ένα εσωτερικό σύνολο δεδομένων επικύρωσης. Χρησιμοποιώντας ένα εξωτερικό σύνολο επικύρωσης 20% η ακρίβεια από το RF ήταν παρόμοια με εκείνη των PSO και RFE. Ωστόσο, δεδομένου ότι η RF είναι μια μέθοδος μάθησης σε σύνολο, αυτή η εξωτερική επικύρωση δεν είναι συνήθως μέρος της διαδικασίας RF.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως με την επιλογή των χαρακτηριστικών που δίνουν την περισσότερη πληροφορία για ταξινόμηση εξετάστηκε, σε δύο στάδια (10 και 100 χαρακτηριστικά), ποιες περιοχές και λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου ήταν περισσότερο «ενημερωτικά», συμβάλλοντας πολύ περισσότερο στη διαγνωστική ταξινόμηση. Πρώτον, με επίκεντρο μόνο τα δέκα κορυφαία χαρακτηριστικά (ακρίβεια ταξινόμησης 75%), διαπιστώθηκε ότι ξεχώρισαν: το μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου - limbic (left anterior cingulate): περιλαμβάνει τον υπόκαμπο, τους αμυγδαλοειδείς πυρήνες και τον υποθάλαμο και είναι υπεύθυνο για την υποκίνηση, τα συναισθήματα και τη μνήμη, η σωματοαισθητική έλικα – somatosensory (postcentral gyri bilaterally), η οπτική – visual (calcarine sulcus), και το DMN (δεξιό προσφηνοειδές λοβίο - right precuneus). Αυτό υποστηρίχθηκε σε μεγάλο βαθμό από την επακόλουθη εξέταση των

100 κορυφαίων χαρακτηριστικών, για τα οποία η ακρίβεια ταξινόμησης που επιτεύχθηκε ήταν 91%. Το ήμισυ όλων των ROI που εμπλέκονται σε αυτές τις συνδέσεις ανήκαν σε 3 (από τα 14) δίκτυα, τα οποία ήταν το DMN, σωματοαισθητηκό (somatosensory) /κινητικό (χειρός) και οπτικό. Ο ενημερωτικός ρόλος του DMN στη διαγνωστική ταξινόμηση δεν ήταν έκπληξη, δεδομένου ότι όπως αναφέραμε και στο σχετικό κεφάλαιο, υπάρχουν εκτεταμένες ενδείξεις ανωμαλιών DMN στην ASD.

[15]

4.3.3 Βαθιά Μηχανική Μάθηση

Οι περισσότερες μελέτες που συνδυάζουν απεικόνιση εγκεφάλου και μηχανική μάθηση έχουν εφαρμόσει supervised μεθόδους μάθησης, όπως SVM ή ταξινομητές Gaussian naïve Bayes (GNB). Η υποκειμενικότητα της διαδικασίας επιλογής χαρακτηριστικών για τις supervised μεθόδους εκμάθησης μηχανών μπορεί να αποτελέσει εμπόδιο για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών. Στις supervised μεθόδους (περισσότερες λεπτομέρειες αναπτύξαμε στο Κεφ.3), ο αλγόριθμος λειτουργεί για την ταξινόμηση των προκαθορισμένων ετικετών (δηλαδή, βασίζονται στην επιλογή χαρακτηριστικών ή στη μηχανική των χαρακτηριστικών). Η επιλογή αυτών των ετικετών και των χαρακτηριστικών εξαρτάται από μια *a priori* υπόθεση ή διερευνητικές διαδικασίες. Επομένως, εξαρτώνται από ένα επίπεδο υποκειμενικότητας. Για παράδειγμα, ο αριθμός των voxels που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση σε δεδομένα εγκεφαλικής απεικόνισης έχουν επιλεγεί εμπειρικά με βάση την εξερεύνηση σε σύνολα 100, 200, 400 και περισσότερων voxels προσδιορίζοντας έτσι το μέγεθος του συνόλου που λειτουργεί καλύτερα για την ταξινόμηση. Μείωση της υποκειμενικότητας στην εξαγωγή χαρακτηριστικών μπορεί να προσφέρει ένα νέο παράθυρο στην εγκεφαλική λειτουργία που εξαρτάται λιγότερο από τον πειραματιστή και οδηγείται περισσότερο από δεδομένα [11].

Ο Koyamada (2015) ερεύνησε εγκεφαλικές καταστάσεις από μετρήσιμες εγκεφαλικές δραστηριότητες χρησιμοποιώντας τα Deep Neural Networks (DNN). Εκπαίδευσαν ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο με δύο κρυφά στρώματα (hidden layers) και στρώμα εξόδου softmax, για την ταξινόμηση των δεδομένων task-based fMRI από 499 άτομα σε επτά κατηγορίες που σχετίζονται με τα καθήκοντα: Συναίσθημα, Gambling, Γλώσσα, Κίνηση, Σχέσεις, Κοινωνική και Εργασιακή Μνήμη. Τα μοντέλα βαθιάς μάθησης παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα (μέση ακρίβεια 50,74%) σε σύγκριση με τις supervised μεθόδους μηχανικής μάθησης (μέση ακρίβεια 47,97%), όπως η Linear Regression και Support Vector Machine. Ο Plis (2014) χρησιμοποίησε βαθιά μάθηση και ανατομικές T1-weighted εικόνες προκειμένου να ταξινομηθούν οι ασθενείς με σχιζοφρένεια συγκριτικά με τους TC, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τέσσερα διαφορετικά ιατρικά κέντρα. Αρχικά, προσπάθησαν να ταξινομήσουν 198 σχιζοφρενείς ασθενείς και 191 TC από τέσσερις διαφορετικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από το Πανεπιστήμιο Johns Hopkins (JHU), το Maryland Psychiatric Research Center (MPRC), το Ινστιτούτο Ψυχιατρικής στο Λονδίνο, και το Western Psychiatric Institute and Clinic στο Πανεπιστήμιο του Πίτσμπουργκ (WPIC). Ο Plis εκπαίδευσε ένα Deep Belief Network με βάθος 3 στρωμάτων (50 hidden units στο πρώτο στρώμα, 50 στο δεύτερο στρώμα και 100 στο πάνω στρώμα). Πραγματοποίησαν ακρίβεια κατάταξης κατά 90% χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικά που εξάγονται από τρία DBMs σε σύγκριση με την ταξινόμηση κατά 68% ακρίβεια

χρησιμοποιώντας ακατέργαστα (raw) δεδομένα σε μια SVM. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βαθιά εκμάθηση έχει μεγάλες δυνατότητες για κλινικές εγκεφαλικές εφαρμογές απεικόνισης [11].

Οι αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης πηγαίνουν την ταξινόμηση των δεδομένων απεικόνισης εγκεφάλου ένα βήμα πέρα από τις αυστηρά supervised μεθόδους. Οι αλγόριθμοι χρησιμοποιούν σύνθετες αναπαραστάσεις δεδομένων στο μαθητευόμενο μοντέλο. Βασίζονται στην ελάχιστη ανθρώπινη παρέμβαση για την εξαγωγή συναφών χαρακτηριστικών χρησιμοποιώντας μεθόδους μάθησης χωρίς επίβλεψη - unsupervised. Η κλινική ταξινόμηση που χρησιμοποιεί unsupervised μεθόδους μπορεί να επιτρέψει σε διερευνητικές μελέτες αναζήτησης νευρωνικών προτύπων ψυχιατρικών διαταραχών που είναι λιγότερο εξαρτημένα από τη δημιουργία υποθέσεων για επιλογή χαρακτηριστικών. Μπορεί να είναι επομένως λιγότερο ευαίσθητα σε λάθη κατηγορίας. Λιγότερο υποκειμενικοί και ενδεχομένως πιο ανεξέλεγκτοι, αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης, δίνουν πολλές υποσχέσεις για την εφαρμογή της μηχανής μάθησης σε μεγάλα σύνολα δεδομένων από βάσεις πολλαπλών ιατρικών κέντρων [11].

4.3.3.1 Μεθοδολογία

Παρουσιάζουμε συνοπτικά την μελέτη “Identification of autism spectrum disorder using deep learning and the ABIDE dataset,” των Anibal Sólton Heinsfelda, Alexandre Rosa Francob, R. Cameron Craddock, Augusto Buchweitz, Felipe Meneguzzi “Identification of autism spectrum disorder using deep learning and the ABIDE dataset,” [11] (2018).

Δεδομένα

Η μελέτη χρησιμοποίησε δεδομένα rs-fMRI από την βάση ABIDE I. Τους συμμετέχοντες αποτελούσαν 505 άτομα με ASD και 530 TC.

Ο Abraham (2017) με την δημιουργία functional connectivity matrices (connectomes) πέτυχε την υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης (67%) στο πλήρες σύνολο δεδομένων ABIDE, μέχρι πριν την μελέτη που παρουσιάζουμε. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να βελτιωθεί το ποσοστό ακριβείας.

Προεπεξεργασία Δεδομένων

Η λειτουργική συνδεσιμότητα (functional connectivity) χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των ατόμων ως ASD και TC. Η functional connectivity παρέχει ένα δείκτη του επιπέδου της συν-ενεργοποίησης των εγκεφαλικών περιοχών με βάση τις χρονοσειρές των δεδομένων απεικόνισης εγκεφάλου rs-fMRI. Κάθε κελί στη μήτρα συνδεσιμότητας (connectivity matrix) περιέχει ένα συντελεστή συσχέτισης Pearson (Pearson correlation). Ο συντελεστής είναι ένας δείκτης της συσχέτισης μεταξύ δύο περιοχών του εγκεφάλου, και κυμαίνεται από -1 έως 1: τιμές κοντά στο 1 δείχνουν ότι οι χρονοσειρές συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό· τιμές κοντά στο -1 δείχνουν ότι οι χρονοσειρές σχετίζονται αρνητικά. Η μήτρα συνδεσιμότητας είναι άνω και κάτω τριγωνική, με την διαγώνιο να έχει τιμές 1 (αφού αντιστοιχεί στην συσχέτιση κάποιας

περιοχής με τον εαυτό της). Οι τιμές του άνω τριγώνου έχουν αφαιρεθεί για τη χρήση των τιμών στην μήτρα συσχέτισης ως χαρακτηριστικά. Αυτές οι τιμές επαναλαμβάνονται στις τιμές του κάτω τριγώνου. Αφαιρέθηκε επίσης η κύρια διαγώνιος του πίνακα αφού όπως είπαμε αντιπροσωπεύει μια περιοχή που συσχετίζεται με τον εαυτό της. Αργότερα, διαμορφώθηκε το εναπομένον κάτω τρίγωνο σε ένα διάνυσμα μιας διάστασης (flattened) για την ανάκτηση ενός φορέα χαρακτηριστικών, με σκοπό την χρησιμοποίησή του για την ταξινόμηση του συμμετέχοντα. Ο αριθμός των χαρακτηριστικών που προκύπτουν είναι αυτός που ορίζεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$S = \frac{(N - 1)N}{2}$$

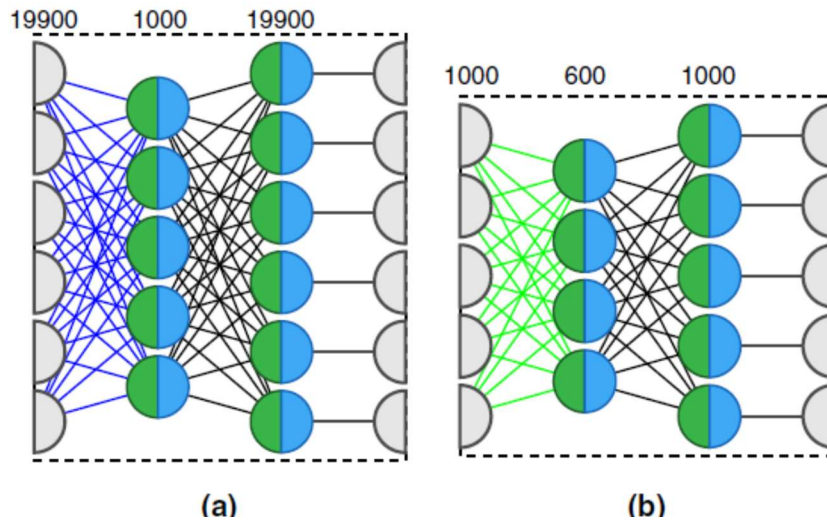
όπου N είναι ο αριθμός των συσχετισμένων voxels ή περιοχών. Χρησιμοποιήθηκε ο CC200 άτλαντας και η διαδικασία είχε ως αποτέλεσμα 19900 χαρακτηριστικά [11].

Μοντέλο λειτουργίας

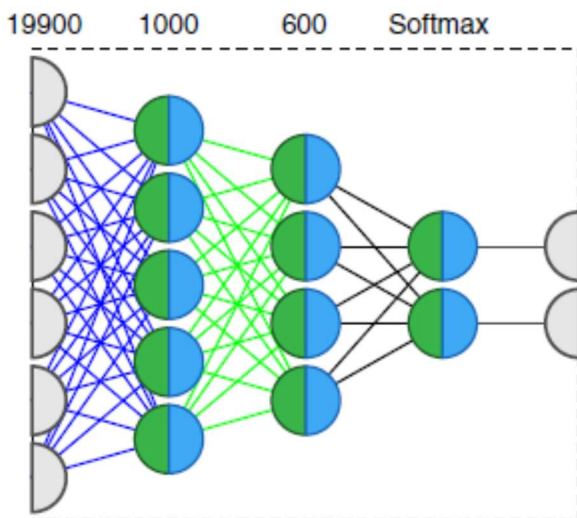
Χρησιμοποιήθηκαν δύο stacked denoising autoencoders για το unsupervised pre-training στάδιο για να γίνει εξαγωγή μιας χαμηλότερης διάστασης από τα δεδομένα ABIDE. Επιτεύχθηκε η καλύτερη βελτιστοποίηση για το validation set με την χρήση του σφάλματος μέσης τιμής (mean squared error), και η ακόλουθη διαμόρφωση χρησιμοποιήθηκε σε μια cross-validation k-fold. Τα επίπεδα εισόδου και εξόδου (input and output layers) είχαν 19900 χαρακτηριστικά πλήρως συνδεδεμένα με ένα συγκρότημα 1000 μονάδων από το κρυμμένο στρώμα. Η πιθανότητα να γίνει φθορά των δεδομένων μετά το πέρασμα τους από τον πρώτο αυτόματο κωδικοποιητή είχε οριστεί στο 20% (για τη διωνυμική κατανομή: $\eta = 1$, $\rho = 0.8$). Ο δεύτερος αυτόματος κωδικοποιητής αντιστοιχεί 1000 εισόδους από την έξοδο του προηγούμενου αυτόματου κωδικοποιητή σε εξόδους μέσω ενός κρυμμένου στρώματος 600 μονάδων. Η πιθανότητα του δεύτερου αυτόματου κωδικοποιητή για να φθείρει ένα χαρακτηριστικό ήταν ίση με 30% (για τη διωνυμική κατανομή: $\eta = 1$, $\rho = 0.7$) [11].

Η unsupervised εκπαίδευση των αυτόματων κωδικοποιητών διεξάγεται με μία στρώση κάθε φορά (one layer at a time). Για να χρησιμοποιηθεί η γνώση που εξάγεται με τους αυτόματους κωδικοποιητές, εφαρμόστηκαν τα βάρη των κωδικοποιητών σε ένα πολυστρωματικό perceptron (Multilayer Perceptron - MLP) με την διαμόρφωση των στρωμάτων: 19900-1000-600-2. Με άλλα λόγια, το MLP προϋποθέτει ένα στρώμα εισόδου 19900 χαρακτηριστικών και ένα στρώμα εξόδου 2 αριθμών. Μεταξύ των στρωμάτων εισόδου και εξόδου, το δίκτυο έχει δύο κρυμμένα στρώματα με 1000 και 600 μονάδες. Η διαδικασία αυτή απεικονίζεται στο Σχήμα 17 και 18: τα μπλε και πράσινα βάρη περιέχουν τους unsupervised κωδικοποιητές. Το Σχήμα 18 περιέχει το supervised μοντέλο MLP perceptron που χρησιμοποιεί τις προηγούμενες γνώσεις από την εκπαίδευση του autoencoder. Το MLP περιέχει προσαρμοσμένα βάρη με βάση τους αυτόματους κωδικοποιητές, επομένως, η supervised εκπαίδευση του ονομάζεται fine-tuning. Ο στόχος της είναι να ρυθμίσει τα βάρη MLP για να εξάγει τις αναμενόμενες κλάσεις και να ελαχιστοποιήσει το σφάλμα πρόβλεψης. Το στρώμα εξόδου περιέχει δύο μονάδες εξόδου: κάθε μονάδα αντιπροσωπεύει την πιθανότητα μιας εισόδου να είναι από άτομο ASD ή TC. Αυτός ο τύπος εξόδου ονομάζεται one-hot: κατά την fine-tuning, μόνο μία από τις έξόδους αναμένεται να έχει ενεργοποιημένη τιμή 1 (και οι άλλες, 0). Η έξοδος λαμβάνεται με την εφαρμογή της συνάρτησης softmax. Οι

συναρτήσεις Softmax ομαλοποιούν την κατανομή εξόδου, έτσι οι εξόδοι να υποδηλώνουν συμπληρωματικές πιθανότητες να ανήκουν σε μία κατηγορία (δηλαδή ένα άθροισμα πιθανοτήτων να είναι ASD ή TC (για παράδειγμα, μια έξοδος πιθανότητας είναι το άτομο να ανήκει στην κλάση ASD: 80%, και στην TC: 20%) [11].



Σχήμα 17: Η δομή των δύο autoencoders.



Σχήμα 18: Η μεταφορά μάθησης απο τους δύο autoencoders σε έναν neural network classifier

4.3.3.2 Αποτελέσματα

Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που αποκτήθηκαν με τη βαθιά μάθηση, η απόδοση του μοντέλου συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα ταξινομητών οι οποίοι εκπαιδεύτηκαν χρησιμοποιώντας SVM και RF. Η αξιολόγηση όλων των μοντέλων βασίστηκε στην μεθοδολογία 10-fold cross validation. Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα αποτελέσματα, τα οποία περιγράφονται πιο κάτω.

Πίνακας 3: Comparison of Deep Neural Network (DNN), Random Forest (RF) and Support Vector Machine (SVM) [11]

Method	Accuracy	Sensitivity	Specificity	Time
SVM	0.65	0.68	0.62	1 m 37 s
RF	0.63	0.69	0.58	20 m 55 s
DNN	0.70	0.74	0.63	32h 52 m 36 s

Το deep neural network πέτυχε μια μέση ακρίβεια ταξινόμησης της τάξης του 70% (sensitivity 74%, specificity 63%) από την 10-fold cross validation και ένα εύρος ακρίβειας 66% έως 71% σε μεμονωμένα fold. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία αυτή είναι η υψηλότερη ταξινόμηση που έχει επιτευχθεί μέχρι στιγμής. Ο SVM ταξινομητής πέτυχε μέση ακρίβεια 65% (από 62% έως 72%, sensitivity 68%, specificity 62%) ενώ ο ταξινομητής Random Forest πέτυχε μέση ακρίβεια 63% (sensitivity 69%, specificity 58%). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο αλγόριθμος βαθιάς μάθησης ταξινόμησε ASD και τυπικούς συμμετέχοντες με παραπάνω πιθανότητα στα δεδομένα ABIDE. Τα αποτελέσματα επίσης δείχνουν ότι ο αλγόριθμος ξεπέρασε τις άλλες supervised μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση.

Υπήρξε μια απώλεια specificity και sensitivity στην παρούσα ταξινόμηση σε σύγκριση με μελέτες που προσπάθησαν να ταξινομήσουν την ASD με μικρότερα δείγματα συμμετεχόντων. Μελέτες είχαν επιτύχει ακρίβεια ταξινόμησης πάνω από 80% και ακόμη και 90% (για παράδειγμα, Anderson 2011, Just 2014; Uddin 2013). Για να αξιολογηθεί μια ρεαλιστική προοπτική στο πώς θα συμπεριφερόταν το μοντέλο στον πραγματικό κλινικό κόσμο, υπολογίστηκαν δύο μετρήσεις: θετικές και αρνητικές τιμές πρόβλεψης (positive and negative predictive values - PPV και NPV, αντίστοιχα). Αυτές οι μετρήσεις παρέχουν μια αξιολόγηση της ικανότητας γενικευμένων μοντέλων. Ο υπολογισμός βασίζεται στη σχέση sensitivity, specificity, και επικράτησης (prevalence) της ASD. Το παρόν μοντέλο πέτυχε ένα PPV 4,3% και ένα NPV 99%. Οι τιμές PPV και NPV υπολογίστηκαν λαμβάνοντας υπόψη ότι η επικράτηση (prevalence) της ASD στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 2,24%, σύμφωνα με την εκτίμηση για το 2014 από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC). Η υψηλή NPV είναι αναμενόμενη αφού οι πιθανότητες είναι οι περισσότεροι άνθρωποι να μην είναι αυτιστικοί [11].

Η ακρίβεια 70% που προκύπτει στην μελέτη αυτή βελτιώνει το state of the art. Η βιβλιογραφία μέχρι τώρα υποδηλώνει ότι οι supervised μέθοδοι είναι αποτελεσματική στην ταξινόμηση των χώρων μεγάλης διαστάσεως (high-dimensional spaces) σε μικρότερα δείγματα πληθυσμού. Τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα επιτρέπουν στον μαθητευόμενο αλγόριθμο να εκπροσωπεί περισσότερο πολύπλοκες λειτουργίες, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται αυτόματοι κωδικοποιητές. Αυτά τα δίκτυα μειώνουν αποτελεσματικά τη διαστατικότητα των προβλημάτων. Ωστόσο, εκπαιδεύοντας το

μοντέλο μας με δεδομένα ενός μόνο ιατρικού κέντρου (και όχι το ολόκληρο σύνολο ABIDE που χρησιμοποιήθηκε προηγουμένως) με τις ίδιες υπερπαραμέτρους και 5-fold πλέγμα, επιτεύχθηκε 52% μέση ακρίβεια. Η ποσότητα των διαθέσιμων δεδομένων στην ABIDE ωφελεί την γενίκευση των μοντέλων, την μεταβλητότητα της τοποθεσίας και βοηθά στην αποφυγή overfitting όταν χρησιμοποιούνται δεδομένα από άλλα ιατρικά κέντρα[11].

Τα αποτελέσματα για τη συσχέτιση μεταξύ των δεδομένων rs-fMRI για περιοχές του εγκεφάλου δείχνουν δύο ξεχωριστά σύνολα περιοχών που είναι υποσυνδεδεμένα (αρνητικά συσχετισμένα) και σε υψηλό βαθμό συνδεδεμένα (συσχετισμένα θετικά) στην ASD: (1) καταναμημένο δίκτυο πρόσθιων και οπίσθιων εγκεφαλικών περιοχών των οποίων η ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια rs-fMRI ήταν αρνητικά συσχετισμένη και (2) ένα οπίσθιο δίκτυο περιοχών των οποίων η ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια rs-fMRI ήταν πολύ συσχετισμένη.

Οι περιοχές του εγκεφάλου που έδειξαν την υψηλότερη αρνητική συσχέτιση για τα άτομα με ASD ήταν: Paracingulate Gyrus, Supramarginal Gyrus, και Middle Temporal Gyrus. Η αντισυσχέτιση αυτών των περιοχών ήταν τα πιο συναφή χαρακτηριστικά για το μοντέλο βαθιάς μάθησης που περιγράψαμε.

Οι περιοχές με την υψηλότερη συσχέτιση ήταν όλες στις οπίσθιες περιοχές του εγκεφάλου: Occipital Pole, και Lateral Occipital Cortex, superior division. Η συσχέτιση αυτών των περιοχών ήταν τα πιο σχετικά χαρακτηριστικά για το μοντέλο μετά τις αντισυσχετιστικές περιοχές.

[11]

5 Μοντέλο Λειτουργίας

Στο παρόν κεφάλαιο θα γίνεται η παρουσίαση της μεθοδολογίας που δοκιμάστηκε στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, με σκοπό την μελέτη και ταξινόμηση ατόμων με ASD έναντι μη αυτιστικών.

5.1 Δεδομένα

Όπως έχουμε δείξει στο προηγούμενο κεφάλαιο, είναι μεγάλης σημασίας η έρευνα να γίνεται σε βάσεις δεδομένων με σύνολα από διάφορα ιατρικά κέντρα. Με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να έχουμε μια ποιοτικότερη μελέτη της κατάστασης που εξετάζουμε, αφού έχουμε στα χέρια μας πολλή πληροφορία και δεν περιοριζόμαστε στα αποτελέσματα από μία μεμονωμένη πηγή. Επίσης, εκπαιδευοντας τον αλγόριθμο μάθησης πάνω σε διαφορετικά σύνολα δεδομένων αποφεύγουμε το overfitting, αναμένοντας καλύτερη ακρίβεια ταξινόμησης, που αυτό συνεπάγεται σε πιο πληροφοριακούς βιοδείκτες.

Με βάση αυτή την λογική, χρησιμοποιήσαμε δεδομένα από την βάση Autism Brain Imaging Data Exchange - ABIDE που είδαμε και προηγουμένως, σε πρόσφατες μελέτες [10],[15],[11]. Επιλέξαμε το σύνολο δεδομένων ABIDE I, το οποίο αποτελείται από μια συλλογή δεδομένων rs-fMRI από 17 διαφορετικά ιατρικά κέντρα.

Προεπεξεργασία

Χρησιμοποιήσαμε μια ήδη προεπεξεργασμένη έκδοση του συνόλου ABIDE I, όπως αυτή έγινε διαθέσιμη στο κοινό από την Preprocessed Connectomes Project (PCP - <http://preprocessed-connectomes-project.org/>). Τα δεδομένα από το ABIDE προεπεξεργάστηκαν από πέντε διαφορετικές ομάδες χρησιμοποιώντας τα προτιμώμενα εργαλεία τους. Η λειτουργική προεπεξεργασία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των ακόλουθων μεθοδολογιών: Connectome Computation System (CCS), Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (CPAC), Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF) και NeuroImaging Analysis Kit. (Αναλυτικότερη παρουσίαση της προεπεξεργασίας μπορεί να βρεθεί στο [16]).

Η έκδοση που χρησιμοποιήσαμε ήταν η CPAC και είναι διαθέσιμη στο κοινό στην πηγή <http://preprocessed-connectomes-project.org/abide/cpac.html>. Η προεπεξεργασία έγινε με την έκδοση X του C-PAC - <http://fcp-indi.github.com>. Αυτό το εργαλείο έχει ως βάση την rython και χρησιμοποιεί τα πακέτα λογισμικού AFNI, ANTs, FSL και προσαρμοσμένο κώδικα Rython. Η πλήρης ανατομική προεπεξεργασία (διαχωρισμός του εγκεφάλου σε τμήματα, κ.λ.π) και η πλήρης λειτουργική προεπεξεργασία (διόρθωση χρονισμού, κίνησης, φίλτράρισμα κ.λ.π) μπορούν να βρεθούν συνοπτικά στο <http://preprocessed-connectomes-project.org/abide/cpac.html>. Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής δεν έγινε καμία προεπεξεργασία των rs-fMRI δεδομένων.

Συμμετέχοντες

Το σύνολο δεδομένων αποτελείται από 815 συμμετέχοντες, από τους οποίους 373 ήταν άτομα με ASD και οι υπόλοιποι 442 τυπικά αναπτυσσόμενα (TD) άτομα.

Περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest – ROIs)

Για κάθε έναν συμμετέχοντα, είχαμε στην διάθεση μας έναν πίνακα όπου κάθε στήλη αντιπροσώπευε μια χρονοσειρά από μία συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Είδαμε και στο προηγούμενο κεφάλαιο ότι στην βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που δίνουν στοιχεία για την σύνδεση του DMN με τον αυτισμό. Με αυτή την παραδοχή αλλά και την επίγνωση ότι δεν υπάρχει κάποιο υψηλό ποσοστό ακρίβειας ταξινόμησης σε μεγάλα σύνολα δεδομένων (όπως το ABIDE), αποφασίσαμε να επικεντρωθούμε σε 16 ROIs (Πίνακας 4), βασισμένες στο DMN και με εφαρμογή βαθιάς μάθησης να στοχεύσουμε σε βελτίωση του ποσοστού ακριβείας. Ως αποτέλεσμα δηλαδή, από κάθε συμμετέχοντα πήραμε ένα πίνακα με 16 χρονοσειρές (κάθε στήλη είναι μια χρονοσειρά από μια ROI).

Πίνακας 4: Οι επιλεγμένες ROIs και τα ονόματά τους, όπως εμφανίζονται στον AAL atlas [17]

AAL index (left, right)	Regions	Abbr.
2101, 2102	Superior frontal gyrus (dorsolateral)	SFGdor
2201, 2202	Middle frontal gyrus	MFG
2601, 2602	Superior frontal gyrus (medial)	SFGmed
2611, 2612	Superior frontal gyrus (medial orbital)	ORBsupmed
4001, 4002	Anterior cingulate gyrus	ACG
4021, 4022	Posterior cingulate gyrus	PCG
6221, 6222	Angular gyrus	ANG
6301, 6302	Precuneus	PCUN

5.1.1 Εργαλεία

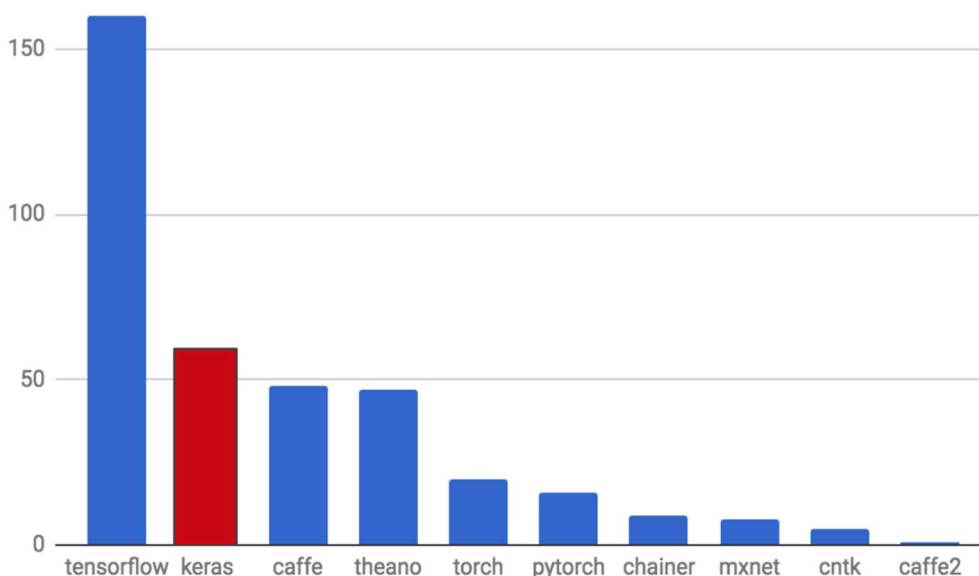
Για την διαχείριση και ανάλυση των δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα προγραμματισμού Python (<https://www.python.org/>). Λόγω της ευκολίας μάθησης, της επεκτασιμότητας και της προσαρμοστικότητας της, η Python, έχει γίνει μία από τις γρηγορότερα αναπτυσσόμενες γλώσσες. Η Python είναι μια open source γλώσσα με απήχηση σε μια μεγάλη κοινότητα. Υπάρχουν πολλοί διαθέσιμοι πόροι που μπορούν να φτάσουν γρήγορα σε οποιονδήποτε προγραμματιστή και υπάρχει μια τεράστια κοινότητα ενεργών προγραμματιστών που είναι διατεθειμένοι να βοηθήσουν τους προγραμματιστές σε κάθε στάδιο του κύκλου ανάπτυξης τους. Η υποστήριξη της Python και οι συνεχώς εξελισσόμενες βιβλιοθήκες, την καθιστούν καλή επιλογή για οποιοδήποτε έργο, είτε πρόκειται για Web App, για Mobile App, για IoT, για Data Science ή για AI. Η Python διαθέτει πολλές βιβλιοθήκες για κάθε ανάγκη του έργου. Κάποιες που χρησιμοποιήσαμε και εμείς, περιλαμβάνουν την Numpy για

επιστημονικούς υπολογισμούς, την Scipy για προχωρημένους υπολογισμούς και τα Pandas για διαχείριση δεδομένων μηχανικής μάθησης.

Για την σχεδίαση νευρωνικών μοντέλων, υπάρχουν βιβλιοθήκες που επιτρέπουν υψηλού επιπέδου μαθηματικούς υπολογισμούς. Από τις πιο δημοφιλείς τα τελευταία χρόνια είναι η Theano και το Tensorflow. Οι βιβλιοθήκες αυτές επιτρέπουν στον χρήστη να ορίσει, να βελτιστοποιήσει και να αξιολογήσει αποτελεσματικά μαθηματικές εκφράσεις που περιλαμβάνουν πολυδιάστατους πίνακες. Η ευέλικτη αρχιτεκτονική τους, επιτρέπει την ανάπτυξη της διαδικασίας των μαθηματικών υπολογισμών τόσο στην CPU, όσο και σε κάρτες γραφικών (GPU). Η χρήση της GPU μας δίνει το πλεονέκτημα του γρηγορότερου υπολογισμού πολύπλοκων αλγορίθμων (όπως είναι στην μηχανική και στην βαθιά μάθηση).

Για τον σχεδιασμό του δικού μας νευρωνικού μοντέλου, επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε την εφαρμογή Keras (<https://keras.io/>). Το Keras είναι ένα υψηλού επιπέδου Application Programming Interface (API) νευρωνικών δικτύων, γραμμένο σε Python και ικανό να «τρέχει» πάνω από το TensorFlow ή την Theano. Χρησιμοποιεί δηλαδή ως backend την αρχιτεκτονική μίας εκ των δύο βιβλιοθηκών αλλά δίνει στον προγραμματιστή ένα πολύ πιο εύκολο και φιλικό περιβάλλον εργασίας. Αναπτύχθηκε με έμφαση στον γρήγορο πειραματισμό. Με περισσότερους από 200.000 μεμονωμένους χρήστες, τον Νοέμβριο του 2017, το Keras έχει ισχυρότερη υιοθέτηση τόσο από τη βιομηχανία όσο και από την ερευνητική κοινότητα σε σχέση με οποιοδήποτε άλλο πλαίσιο βαθιάς μάθησης εκτός από το ίδιο το TensorFlow (το Keras χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με το TensorFlow) [18]. Το Σχήμα 19 δείχνει την προτίμηση των ερευνητών βαθιάς μάθησης προς το Keras, αφού έρχεται στο #2 σε παραπομπές στις επιστημονικές εργασίες που φορτώθηκαν στον preprint server arXiv.org. Είναι επίσης πολύ δημοφιλές σε ήδη γνωστές επιτυχημένες εταιρίες αλλά και σε start-up εταιρίες που τοποθετούν την βαθιά μάθηση στον πυρήνα των προϊόντων τους [18].

arXiv mentions, October 2017



Σχήμα 19: Παραπομπές στο Keras από τις επιστημονικές μελέτες του server arXiv [18]

5.1.2 Επεξεργασία

Για να εξάγουμε χαρακτηριστικά από τα δεδομένα μας, τα οποία θα μπουν ως είσοδος στο νευρωνικό δίκτυο, προχωρήσαμε σε μια επεξεργασία με σκοπό να αποκτήσουμε κάποιες μετρήσεις συνδεσιμότητας (Connectivity Measure) μεταξύ των ROIs. Όπως αναφέραμε και πιο πάνω, από κάθε συμμετέχον έχουμε ένα πίνακα με 16 στήλες/χρονοσειρές. Πήραμε κάθε ένα τέτοιο πίνακα και τον μετασχηματίσαμε σε μια μήτρα συσχέτισης (correlation matrix), όπου κάθε στοιχείο της μήτρας αντιστοιχεί στην συσχέτιση μιας στήλης (αντίστοιχα ROI) με μια άλλη. Οι τιμές κυμαίνονται από το -1 μέχρι το 1, με το 1 να υποδηλώνει πλήρη συσχέτισμο και το -1 αρνητική συσχέτιση. Ο πίνακας αυτός είναι άνω και κάτω τριγωνικός (με τις τιμές να επαναλαμβάνονται) και η κύρια διαγώνιος του έχει τιμές 1 αφού τα στοιχεία που την αποτελούν αντιστοιχούν στην συσχέτιση μιας περιοχής με τον εαυτό της.

Από την μήτρα συσχέτισης του συμμετέχοντα αφαιρέσαμε την διαγώνια και τον άνω τριγωνικό, αφήνοντας μόνο τον κάτω σε μορφή διανύσματος μίας διάστασης (1D).

Σύμφωνα με τον τύπο στην συνδυαστική $\binom{v}{k} = \frac{v!}{k!(v-k)!}$, βρίσκουμε το μέγεθος του διανύσματος, αφού είναι ίσο με το πλήθος των συνδιασμών $\binom{16}{2} = 120$.

Π.χ.

$1_2 \ 1_3 \ \dots \ 1_{16} \ 2_1 \ \dots \dots \ i_j \ \dots \dots \ 15_{16}$, όπου i είναι μια στήλη/περιοχή και j μια άλλη, και το πλήθος των στοιχείων ισούται με 120.

Με αυτό τον τρόπο, με τα 815 διανύσματα που αποκτήθηκαν από όλους τους συμμετέχοντες, κατασκευάσαμε μία ενιαία μήτρα συσχέτισης/correlation matrix η οποία έχει διαστάσεις 815×120 , με κάθε γραμμή (διάνυσμα) να αντιστοιχεί σε ένα άτομο. Στην συνέχεια, προσθέσαμε ακόμη ένα στοιχείο στο τέλος κάθε διανύσματος (ουσιαστικά μία καινούργια στήλη στο τέλος της μήτρας) ανάλογα με την κλάση που ανήκει ο κάθε συμμετέχοντας. Δηλαδή, στην θέση 121 κάθε γραμμής προσθέσαμε ένα στοιχείο με τιμή 0 αν το άτομο ανήκε στην κλάση TD ή 1 αν το άτομο ανήκε στην κλάση ASD. Αυτό είναι το label που θα χρησιμοποιήσουμε στην εκπαίδευση του supervised αλγόριθμου μας. Τελικά, έχουμε στην κατοχή μας μία μήτρα συσχέτισης με διαστάσεις 815×121 .

Όπως θα δείτε και στα αποτελέσματα πιο κάτω, ως διαφοροποίηση του πειράματος, κατασκευάσαμε με τον ίδιο ακριβώς τρόπο μια μήτρα Partial Correlation, που τα χαρακτηριστικά της είναι ουσιαστικά η συσχέτιση μεταξύ δύο στηλών (ROIs) έχοντας αφαιρέσει την επίδραση όλων των υπολοίπων με γραμμική παλινδρόμηση.

5.2 Σχεδίαση Νευρωνικού δικτύου

5.2.1 Εκπαίδευση

Στην παρούσα διπλωματική θα εργαστούμε με έναν multi-layer perceptron, ο οποίος μπορεί να παρουσιαστεί με την μορφή της εξίσωσης: $\mathbf{y} = f(\sum_{i=1}^D \mathbf{w}_i * \mathbf{x}_i)$ ή $\mathbf{y} = f(\mathbf{w}_1 * \mathbf{x}_1 + \mathbf{w}_2 * \mathbf{x}_2 + \dots + \mathbf{w}_D * \mathbf{x}_D)$, όπως είδαμε στο κεφάλαιο 3. Το νευρωνικό δίκτυο θα εκτελεί δυαδική ταξινόμηση, θα έχει ως έξοδο δηλαδή 2 κλάσεις (0 - TD και 1- ASD). Για την εκπαίδευση του μοντέλου μας, χρειάζεται να διαχωρίσουμε από το ενιαίο σύνολο δεδομένων μας, τις εξόδους και τις εισόδους. Ως εισόδους X επιλέγουμε την μήτρα συσχέτισης 815×120 , χωρίς δηλαδή την τελευταία στήλη με τα labels. Η συγκεκριμένη στήλη θα αποτελέσει το διάνυσμα εξόδων y . Το νευρωνικό παίρνει ως είσοδο μία γραμμή της μήτρας συσχέτισης κάθε φορά (ένα άτομο δηλαδή κάθε φορά) και προσπαθεί να το αντιστοιχίσει με την έξοδο y .

Αφού έχουμε καθορίσει τα διανύσματα X και y , τα διαχωρίζουμε σε train και test set. Καθορίζουμε το ποσοστό του train set να είναι στο 80% και του test set στο 20%, έτσι αποκτούμε αντίστοιχα των διαχωρισμό των συνόλων σε X_{train} , X_{test} , y_{train} , y_{test} . Ακολούθως από το train set, ξεχωρίζουμε ένα 10% το οποίο προορίζεται για το validation set.

5.2.2 Αρχικός Ταξινομητής

Για να ξεκινήσουμε την κατασκευή διαφόρων μοντέλων και να συγκρίνουμε αποτελέσματα, σχεδιάσαμε αρχικά έναν ενδεικτικό ταξινομητή και στην συνέχεια με βάση αυτόν έγινε προσπάθεια διαφοροποίησης των παραμέτρων με στόχο την βελτίωση της ακρίβειας.

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, ο τύπος του δικτύου που προσαρμόζεται καλύτερα στο πρόβλημα μας, είναι ο multi-layer perceptron. Ο συγκεκριμένος τύπος νευρωνικού δικτύου είναι συνήθως fully connected. Αυτό σημαίνει ότι για να λύσουμε το πρόβλημα θέλουμε να δημιουργήσουμε μια στοίβα από πλήρως συνδεδεμένα στρώματα. Η δομή του multi-layer perceptron είναι της μορφής: 1 αρχικό στρώμα εισόδου (input layer), ενδιάμεσα κρυμμένα στρώματα (hidden layers) και 1 στρώμα εξόδου (output layer).

Αφού αντιμετωπίζουμε πρόβλημα δυαδικής ταξινόμησης, το στρώμα εξόδου μας θα αποτελείται μόνο από ένα unit, καθώς θα μας δίνει ως έξοδο μόνο ένα αριθμό (0 ή 1) ο οποίος αντιστοιχεί σε μια κλάση.

5.2.2.1 Σχεδίαση

Στην παρούσα φάση, θα προχωρήσουμε στην επιλογή των επόμενων σταδίων, όπως activation function, loss function, optimization κλπ, και εκ των υστέρων, ακολουθώντας κυρίως πειραματική διαδικασία θα αναζητήσουμε τον καλύτερο αριθμό layers και hidden units που μας δίνει το καλύτερο ποσοστό ακριβείας. Αφού επιλεγεί η δομή των στρωμάτων του δικτύου, τότε θα δοκιμάσουμε στην συνέχεια διαφοροποιήσεις στα επόμενα στάδια.

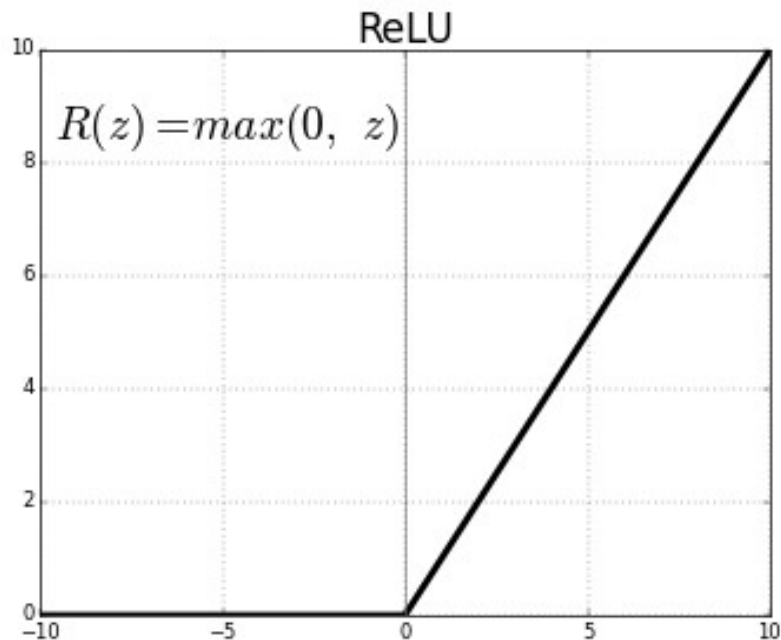
Activation function

Οι activation functions είναι πολύ σημαντικές για ένα Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο, έτσι ώστε να μπορέσει να μάθει και να κατανοήσει τις πολύ περίπλοκες και μη γραμμικές σύνθετες συναρτήσεις μεταξύ των εισροών και της απόκρισης. Εισάγουν μη γραμμικές ιδιότητες στο δίκτυο μας. Ο κύριος σκοπός τους είναι να μετατρέψουν ένα σήμα εισόδου από έναν κόμβο, του νευρωνικού δικτύου, σε ένα σήμα εξόδου. Αυτό το σήμα εξόδου χρησιμοποιείται ως είσοδος στο επόμενο στρώμα της στοίβας. Συγκεκριμένα στο Τεχνητό Νευρωνικό Δίκτυο κάνουμε το άθροισμα των εισροών (X) και των αντίστοιχων Βαρών (Weights- W), και εφαρμόζουμε μια activation function $f(x)$ σε αυτό για να πάρουμε την έξοδο του συγκεκριμένου στρώματος, την οποία τροφοδοτούμε ως είσοδο στο επόμενο στρώμα [19].

Αν δεν εφαρμόσουμε μια activation function, τότε το σήμα εξόδου θα ήταν απλά μια απλή γραμμική συνάρτηση. Μια γραμμική συνάρτηση είναι απλώς ένα πολυώνυμο πρώτου βαθμού. Μια γραμμική εξίσωση είναι εύκολο να λυθεί, αλλά είναι περιορισμένη στην πολυπλοκότητα της και έχουν λιγότερη δύναμη να μάθουν περίπλοκες λειτουργικές αντιστοιχίσεις από τα δεδομένα. Ένα νευρωνικό δίκτυο χωρίς activation function θα ήταν απλώς ένα μοντέλο Linear regression, το οποίο έχει περιορισμένη ισχύ και δεν έχει καλές αποδόσεις τις περισσότερες φορές. Θέλουμε το νευρωνικό μας δίκτυο όχι μόνο να μαθαίνει και να υπολογίζει μια γραμμική συνάρτηση, αλλά κάτι πιο περίπλοκο από αυτό. Επίσης, χωρίς την activation function, το νευρωνικό δίκτυο δεν θα είναι σε θέση να μάθει και να μοντελοποιήσει άλλα περίπλοκα είδη δεδομένων, όπως εικόνες, βίντεο, ήχο, ομιλία κλπ. Γι' αυτό χρησιμοποιούμε τεχνικές Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων όπως η Βαθιά Μάθηση για να κατανοήσουμε περίπλοκα, μεγάλης κλίμακας και μη γραμμικά σύνολα δεδομένων, όπου το μοντέλο έχει πολλά κρυφά στρώματα συνδεδεμένα μεταξύ τους, και η σχεδιασμένη αρχιτεκτονική του μας βοηθά να κατανοήσουμε και να εξάγουμε γνώση από τέτοια πολύπλοκα μεγάλα σύνολα δεδομένων [19].

Επίσης ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό μιας activation function είναι ότι πρέπει να είναι διαφοροποιήσιμη (differentiable). Χρειάζεται να είναι έτσι ώστε να εκτελείται στρατηγική βελτιστοποίησης backpropagation ενώ παράλληλα να προωθήται προς τα πίσω στο δίκτυο για να υπολογίζοντε διαβαθμίσεις του σφάλματος (loss) σε σχέση με τα βάρη (W), και στη συνέχεια να βελτιστοποιούμε ανάλογα τα βάρη χρησιμοποιώντας οποιαδήποτε τεχνική βελτιστοποίησης (optimization), ούτως ώστε να μειώσουμε το σφάλμα [19].

Στο παρόν στάδιο επιλέγουμε να χρησιμοποιήσουμε την ReLU (Rectified Linear Unit) activation function (Σχήμα 20) στα διάφορα ενδιάμεσα στρώματα/hidden layers. Αυτή την χρονική στιγμή η ReLU είναι η πιο δημοφιλής activation function, καθώς χρησιμοποιείται σχεδόν πάντα στα hidden layers των convolutional neural networks.



Σχήμα 20: ReLU activation function

Μια ReLU έχει έξοδο 0 εάν η είσοδος είναι μικρότερη από 0 και ακατέργαστη έξοδος διαφορετικά. Δηλαδή, αν η είσοδος είναι μεγαλύτερη από 0, η έξοδος είναι ίση με την είσοδο. Η συνάρτηση της ReLU μοιάζει περισσότερο με έναν πραγματικό νευρώνα στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

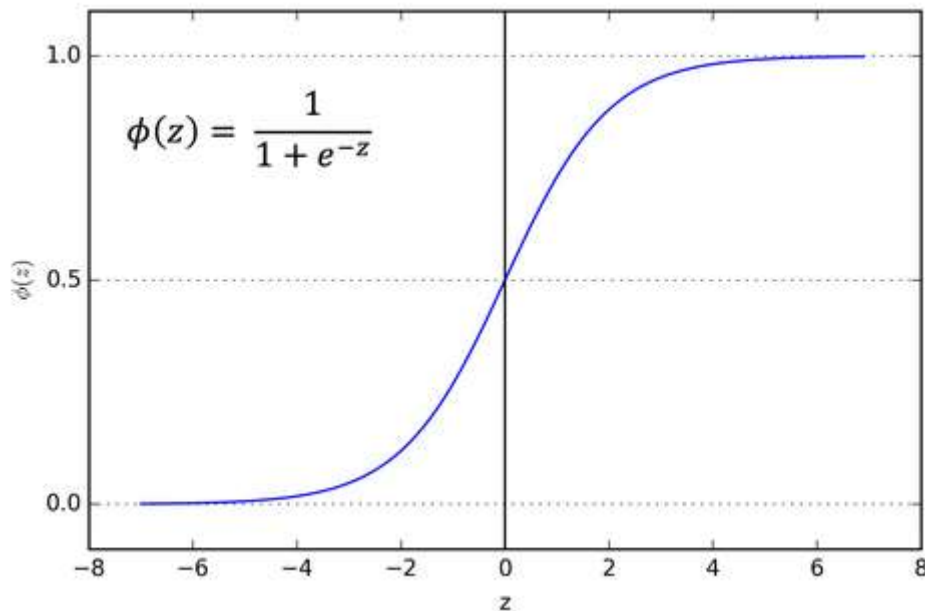
$$f(x) = \max(x, 0)$$

Η συνάρτηση ReLU είναι η απλούστερη μη γραμμική activation function που μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Η έρευνα έχει δείξει ότι η ReLU αποδίδει σε πολύ ταχύτερη εκπαίδευση για μεγάλα δίκτυα. Οι περισσότερες εφαρμογές μηχανικής μάθησης, όπως το TensorFlow και το TFLearn, καθιστούν απλή τη χρήση των ReLUs στα hidden layers, οπότε δεν θα χρειάζεται να την υλοποιήσουμε οι ίδιοι. Προσθέτουν ότι όταν η είσοδος είναι θετική, η παράγωγος ισούται με 1, οπότε δεν υπάρχει το φαινόμενο συμπίεσης που συναντάται στα backpropagated errors σε άλλες activation function, όπως π.χ η σιγμοειδής (sigmoid) [20].

Στο τελικό στρώμα/output layer, θα χρησιμοποιηθεί μια λειτουργία sigmoid activation function, έτσι ώστε η έξοδος μας να είναι στην πραγματικότητα μια πιθανότητα. Αυτό σημαίνει ότι η έξοδος θα έχει ως αποτέλεσμα μια βαθμολογία μεταξύ 0 και 1,

υποδεικνύοντας πόσο πιθανό είναι να έχει το άτομο την ετικέτα "1", δηλαδή πόσο πιθανό είναι να είναι στην κλάση ASD.

Η καμπύλη της σιγμοειδούς συνάρτησης μοιάζει με το γράμμα S (Σχήμα 21):



Σχήμα 21: Sigmoid Activation Function

Ο κύριος λόγος για τον οποίο χρησιμοποιούμε την sigmoid, είναι επειδή υπάρχει από 0 έως 1. Επομένως, χρησιμοποιείται ειδικά για μοντέλα όπου πρέπει να προβλέψουμε την πιθανότητα ως έξοδο. Καθώς η οποιαδήποτε πιθανότητα υπάρχει μόνο μεταξύ της περιοχής 0 και 1, η sigmoid είναι η σωστή επιλογή. Για προβλήματα με περισσότερες κλάσεις εξόδου, δεν χρησιμοποιείται η sigmoid αλλά η συνάρτηση Softmax.

Loss Function και Optimizer

Ο optimizer και η loss function είναι δύο απαραίτητα κομμάτια για την σύνθεση του μοντέλου (βλ. θεωρία κεφ.3). Κάποιοι από τους πιο ευρέως χρησιμοποιημένους αλγόριθμους βελτιστοποίησης είναι: Stochastic Gradient Descent (SGD), ADAM και RMSprop. Ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης ADAM είναι μια επέκταση του SGD που έχει πρόσφατα υιοθετηθεί όλο και πιο πολύ για εφαρμογές βαθιάς μάθησης στον τομέα της ηλεκτρονικής όρασης και της επεξεργασίας φυσικής γλώσσας. Επιλέγουμε να ξεκινήσουμε το μοντέλο μας με τον συγκεκριμένο αλγόριθμο.

Η επιλογή για μια συνάρτηση σφάλματος (loss function) εξαρτάται από το πρόβλημα που έχουμε στη διάθεσή μας, για παράδειγμα: για ένα regression πρόβλημα, συνήθως χρησιμοποιείτε το Mean Squared Error (MSE). Σε προβλήματα δυαδικής ταξινόμησης όπως το δικό μας, χρησιμοποιείται η binary_crossentropy, ενώ για την ταξινόμηση πολλαπλών κατηγοριών, χρησιμοποιείται η categorical_crossentropy.

Epochs και Batch Size

Το μοντέλο πρέπει να εκπαιδευτεί για συγκεκριμένο αριθμό εποχών (epoch) ή εκθέσεων στο training dataset. Μια εποχή είναι ένα μόνο πέρασμα από ολόκληρο το training set, ακολουθούμενο από δοκιμή του validation set. Δεδομένου ότι μια εποχή είναι πολύ μεγάλη για να περάσει στον υπολογιστή αμέσως, την χωρίζουμε σε αρκετές μικρότερες παρτίδες (batches). Καθώς ο αριθμός των εποχών αυξάνεται, το ίδιο κάνει και ο αριθμός των φορών που τα βάρη μεταβάλλονται στο νευρωνικό δίκτυο, καθώς η καμπύλη πηγαίνει από το underfitting στο optimal εως το overfitting. Δεν υπάρχει σωστή απάντηση για το ποιος είναι ο σωστός αριθμός εποχών· αυτό αλλάζει σύμφωνα με το σύνολο δεδομένων του προβλήματος.

Όπως αναφέραμε προηγουμένως, δεν μπορούμε να περάσουμε το σύνολο δεδομένων με την μία στο δίκτυο. Επομένως το σπάζουμε σε παρτίδες (batches), το οποίο ορίζει τον αριθμό των δειγμάτων που πρόκειται να διαδοθούν μέσω του δικτύου κάθε φορά. Π.χ έχοντας ένα training set με 100 δείγματα και θέτω batch size = 10, τότε τα δείγματα θα διαχωριστούν σε παρτίδες των 10, και άρα θα χρειαστούν 10 παρτίδες, οι οποίες θα περάσουν μία μία καθε φορά απο το δίκτυο έτσι ώστε να συμπληρωθεί ο συνολικός αριθμός δεδομένων. Όταν περάσουν όλα τα δείγματα, αυτό είναι και το τέλος μιας epoch. Όπως και με τις εποχές, δεν υπάρχει κατάλληλος αριθμός batch_size αλλά αυτό θα κριθεί απο τα δεδομένα και το δίκτυο. Το ιδανικό θα ήταν να περνάει ένα ένα δείγμα κάθε φορά (batch_size = 1) αλλά αυτό όχι μόνο αυξάνει τον χρόνο εκτέλεσης, αλλά ταυτόχρονα αυξάνει κατα πολύ το overfitting (δηλ. το μοντέλο μας προσαρμόζεται πολύ καλά στα δεδομένα εκπαίδευσης και δεν αποδίδει καλά σε σύνολα που δεν έχει δει, βλ.κεφ.3).

Για τον αρχικό - ενδεικτικό ταξινόμητη μας, επιλέξαμε: $epochs = 20$, $batch_size = 10$.

Layers και hidden units

Έχοντας καθορίσει σημαντικές παραμέτρους για την λειτουργία του μοντέλου μας, προχωράμε στην πειραματική διαδικασία υπολογισμού των στρωμάτων και των hidden units, έχοντας ως κριτήριο την βέλτιστη ακρίβεια ταξινόμησης.

Σημειώνουμε ότι υπο κανονικές συνθήκες, ο διαχωρισμός του συνόλου δεδομένων σε train και σε test υποσύνολα πραγματοποιείται τυχαία κάθε φορά που εκτελείται ο αλγόριθμος μάθησης μας. **Για την συγκεκριμένη φάση, επιλέγουμε κάθε φορά να γίνεται με τον ίδιο τρόπο ο διαχωρισμός, δηλαδή κάθε φορά που ο αλγόριθμος τρέχει θέλουμε να χρησιμοποιεί το ίδιο train και test set.** Θέλουμε να αποφύγουμε με αυτό τον τρόπο τις αλλαγές στην ακρίβεια που επηρεάζονται απο την επιλογή training και testing set, έτσι ώστε να μπορούμε να επικεντρωθούμε στην επιλογή μόνο από τον αριθμό στρωμάτων και των hidden units που ανήκουν σε αυτά.

Υπενθυμίζουμε την μορφή του μοντέλου μας μέχρι εδώ:

Πίνακας 5: Μορφή αρχικού ταξινομητή

Activation Function μεταξύ Layers	ReLU
Activation Function στο Output Layer	Sigmoid
Loss Function	Binary Crossentropy
Optimizer	ADAM
Epochs	20
Batch Size	10

Για πιο ποιοτικά αποτελέσματα, επιλέξαμε ο αλγόριθμος μας να εκτελείται 20 φορές και στο τέλος να μας δίνει την μέση τιμή των αποτελεσμάτων. Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε η κάρτα γραφικών (GPU) GeForce GTX 750 Ti.

5.2.2.2 Αποτελέσματα

Συνολικά, βλέπετε ότι υπάρχουν δύο βασικές αποφάσεις αρχιτεκτονικής που πρέπει να πάρουμε έτσι ώστε να σχηματίσουμε το μοντέλο μας: πόσες στρώσεις (layers) πρόκειται να χρησιμοποιήσουμε και πόσες «κρυφές μονάδες» (hidden units) θα επιλέξουμε για κάθε στρώμα. Με άλλα λόγια, ρυθμίζουμε τους βαθμούς ελευθερίας που θα έχει το δίκτυο όταν θα εκπαιδευτεί. Εάν επιτρέψουμε περισσότερες «κρυφές μονάδες», το δίκτυό μας θα είναι σε θέση να μάθει πιο πολύπλοκες αναπαραστάσεις, αλλά θα κάνει επίσης πιο «δαπανηρές» εργασίες που μπορεί να είναι οδηγήσουν σε overfitting.

Δεδομένου ότι το σύνολο δεδομένων μας δεν είναι πολύ μεγάλο, επιλέγουμε αρχικά να κατασκευάσουμε το δίκτυο μας με 3 στρώματα, 1 στρώμα εισόδου (input layer), 1 στρώμα εξόδου (output layer) και μόνο 1 ενδιάμεσο στρώμα (hidden layer). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ένα hidden layer είναι αρκετό και μόνο λίγα προβλήματα βελτιώνονται με την προσθήκη περισσότερων [21].

Όπως έχουμε αναφέρει, δεν υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος αλγόριθμος που ακολουθείται για την επιλογή των δομικών στοιχείων αλλά εξαρτάται από το πρόβλημα και τα δεδομένα που έχουμε στην κατοχή μας. Υπάρχουν όμως κάποιοι «άγραφοι» - εμπειρικοί κανόνες, που βοηθάνε ή δίνουν μια βάση στον προγραμματιστή για την επιλογή του βέλτιστου αριθμού νευρώνων σε κάθε στρώμα, τους οποίους παρουσιάζουμε παρακάτω:

1. Input layer - Όσον αφορά τον αριθμό των νευρώνων που περιλαμβάνει αυτό το στρώμα, προσδιορίζεται πλήρως και μοναδικά από τη στιγμή που γνωρίζουμε την μορφή των δεδομένων εκπαίδευσης. Συγκεκριμένα, ο αριθμός των νευρώνων που περιλαμβάνει αυτό το επίπεδο είναι ίσος με τον αριθμό των χαρακτηριστικών (στηλών) στα δεδομένα μας.

2. Output Layer – Το στρώμα εξόδου έχει τόσους κόμβους/νευρώνες όσες και οι κλάσεις του προβλήματος. Στην περίπτωση μας, αφού έχουμε πρόβλημα δυαδικού ταξινομητή, το στρώμα εξόδου θα δίνει μόνο μια έξοδο (0 ή 1), οπότε θα έχει μόνο 1 hidden unit.
3. Hidden Layer – Το βέλτιστο μέγεθος του κρυμμένου στρώματος είναι συνήθως μεταξύ του μεγέθους του στρώματος εισόδου και του μεγέθους του στρώματος εξόδου. Επίσης υπάρχει άποψη ότι το μέγεθος του κρυμμένου στρώματος είναι ο μέσος όρος των νευρώνων του στρώματος εισόδου και του στρώματος εξόδου.

Με βάση αυτή την λογική, το πρώτο μοντέλο που κατασκευάσαμε είχε την εξής δομή:

Πίνακας 6: Μοντέλο υπ' αριθμό 1

Layer	Hidden Units
Input	120
Hidden	60
Output	1

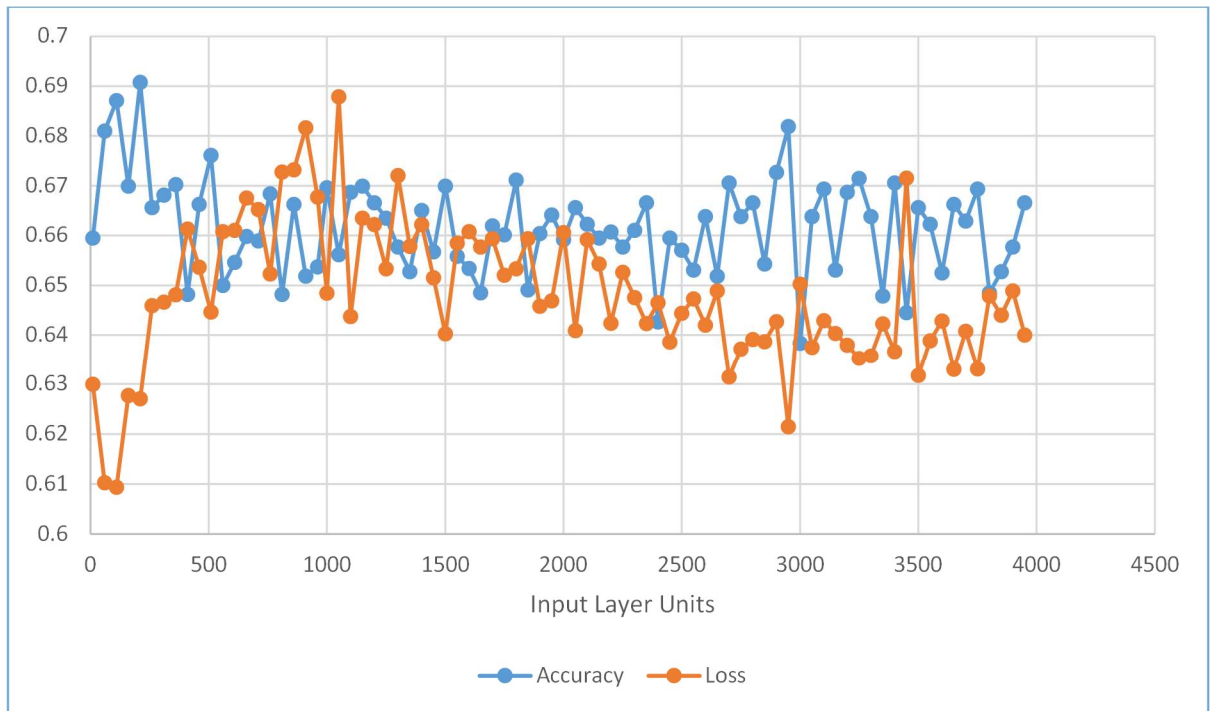
Το μοντέλο παρουσίασε ένα ποσό ακριβείας της τάξης του **67-68%**. Το σφάλμα **binary crossentropy** ήταν στην τάξη μεγέθους **0.62-0.63**. Σημειώνουμε ότι το σφάλμα `binary_crossentropy` δεν είναι ποσοστό, αλλά ένα μέτρο σύγκρισης της αληθινής πιθανότητας το άτομο να ανήκει σε μια κλάση με την πιθανότητα που υπολογίζει το μοντέλο (περισσότερη ανάλυση μπορεί να βρεθεί στο [22]). Στόχος μας είναι η ελαχιστοποίηση του.

Στην συνέχεια πραγματοποιήσαμε δοκιμές αλλάζοντας των αριθμό των νευρώνων (hidden units) στο input και hidden layer, διατηρώντας την ακόλουθη αναλογία:

$$\text{Hidden layer} = (\text{input layer} + \text{output layer})/2.$$

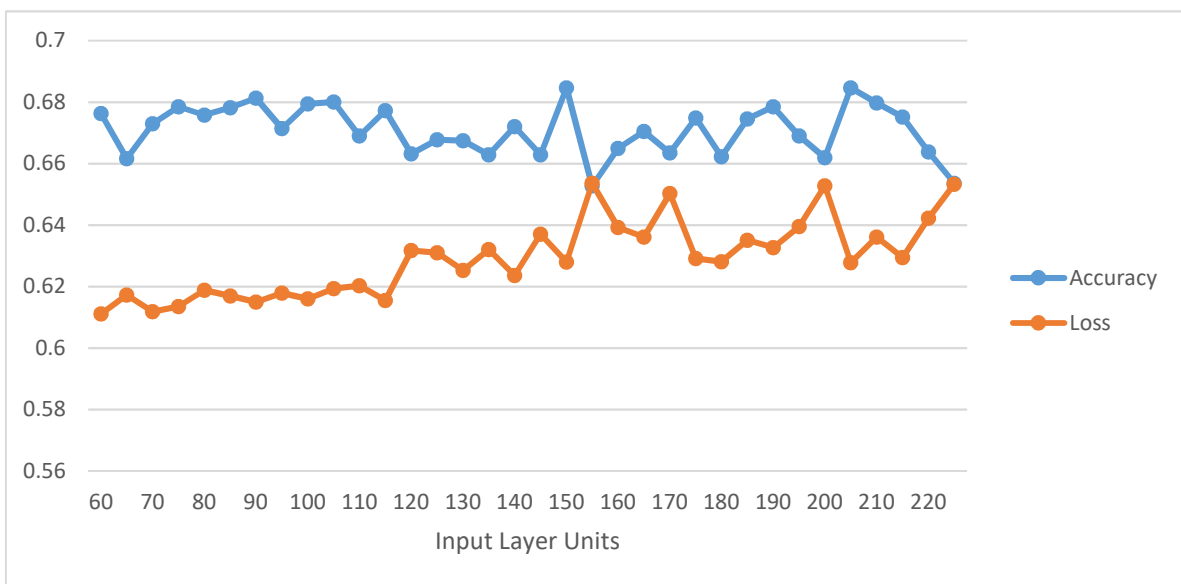
Ξεκινήσαμε με `input = 50` και βήμα αύξησης = 50, οπότε επειδή το `output = 1` η εξίσωση γίνεται: $\text{Hidden layer} = \text{input layer}/2$.

Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 22:



Σχήμα 22: Accuracy έναντι input layer units (10 – 4000)
(Hidden Layer Units = Input Units / 2)

Άπο τη γραφική παράσταση βλέπουμε ότι επαληθεύεται κατα κάποιον τρόπο η υπόθεση του αρχικού μας μοντέλου με αριθμό νευρώνων ίσο με τον αριθμό των χαρακτηριστικών μας, αφού παρατηρούμε αυξημένα ποσοστά ακριβείας στην περιοχή των 60 – 230 hidden units του input layer (αντίστοιχα 30 – 115 hidden units του hidden layer). Θα μελετήσουμε περισσότερο αναλυτικά την συγκεκριμένη περιοχή ξεκινώντας απο το input_units = 60 με βήμα 5 αυτή την φορά.



Σχήμα 23: Accuracy και Loss έναντι Input Layer Units = 60-220
(Hidden Layer Units = Input Units/2)

Από το Σχήμα 23 παρατηρούμε αρκετά ποσοστά να είναι της τάξης του 68%, βελτιώνουν δηλαδή το αρχικό μας μοντέλο. Όπως φαίνεται όμως στην γραφική παράσταση, όσο αυξάνεται ο αριθμός των Units, το μοντέλο μπορεί να κυμαίνεται στα ίδια ποσοστά ακρίβειας αλλά έχουμε αύξηση της cross entropy. Τελικά επιλέγουμε ως τιμές:

Πίνακας 7: Επιλογή στρωμάτων μοντέλου λειτουργίας

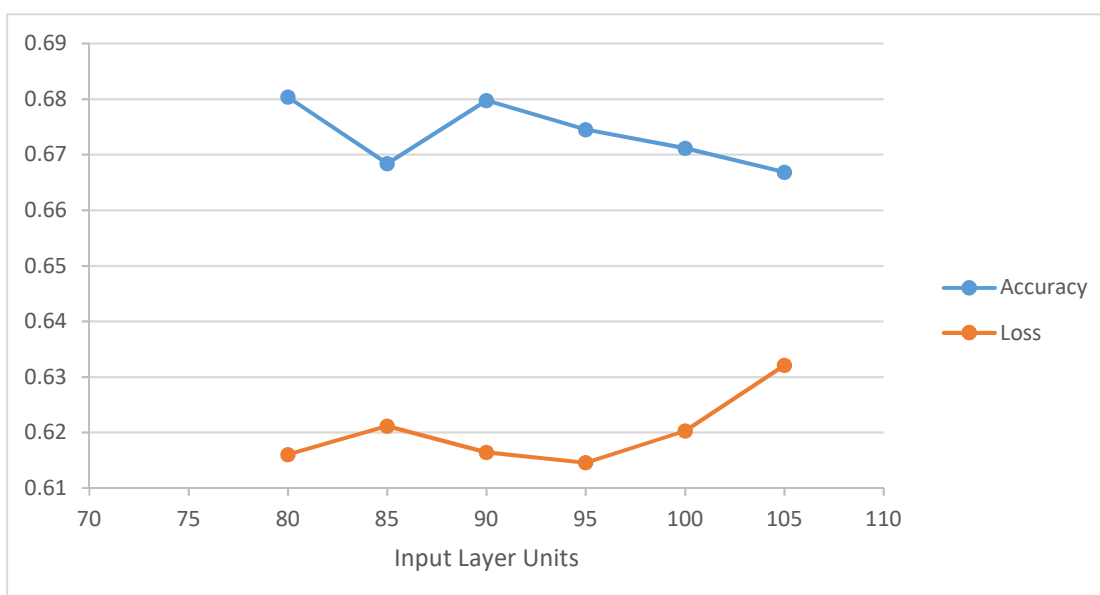
Layer	Units
Input	90
Hidden	45
Output	1

Έχοντας επιτύχει ποσοστό ακριβείας στις τάξεις του 68% (0.681) και $\text{binary_crossentropy} = 0.615$.

Επιπρόσθετα, στις περιοχές που παρατηρήσαμε υψηλά ποσοστά ακριβείας και τα χαμηλότερα cross_entropy , περιοχές 70 – 105 (Σχήμα 23), ξανατρέξαμε το μοντέλο μας με διαφοροποιημένο μέγεθος των hidden layer Units στα 2/3 των Input Layer Units. Η αντίστοιχη εξίσωση δηλαδή πήρε την μορφή:

$$\text{Hidden Layer Units} = \text{Input Layer Units} \times (2/3)$$

Τα αποτελέσματα φαίνονται στο Σχήμα 24. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχουν μεγάλες διαφοροποιήσεις τόσο στο ποσοστό ακριβείας, όσο και στον αριθμό cross entropy, οπότε διατηρούμε τις τιμές που επιλέξαμε πιο πάνω.



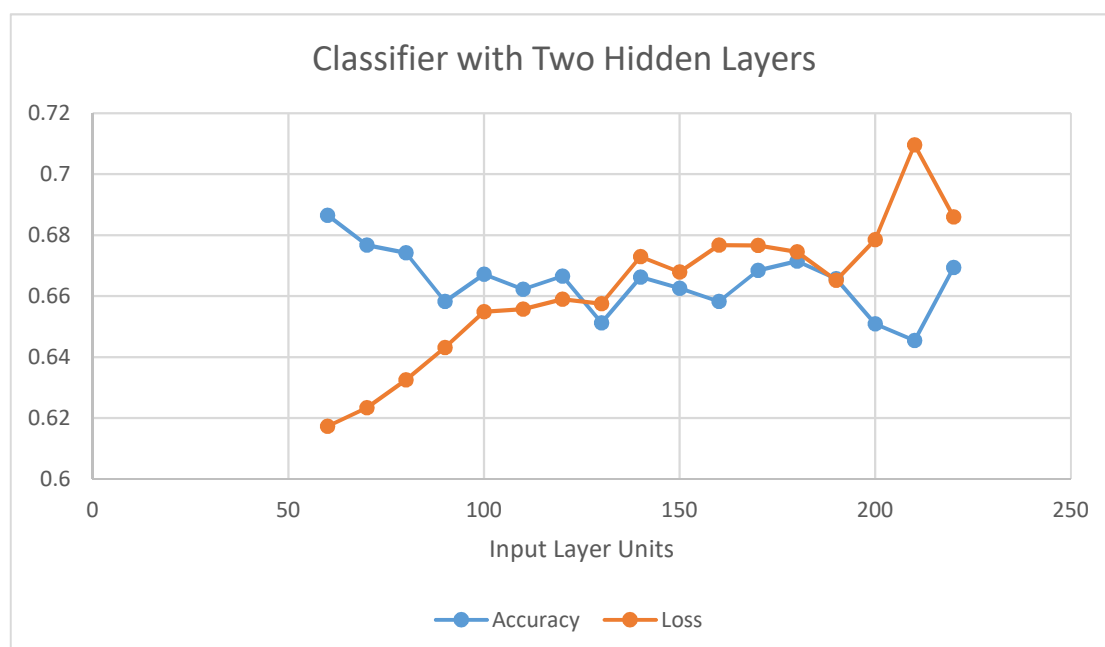
Σχήμα 24: Accuracy και Loss έναντι Input Layer Units 70-105 [Hidden Layer Units = Input Units \times (2/3)]

Στην αρχή του παρόντος κεφαλαίου αναφέραμε ότι συνήθως ένα ενδιάμεσο κρυμμένο στρώμα είναι αρκετό για την ευρεία γκάμα των προβλημάτων με προσέγγιση βαθιάς μάθησης. Για πληρότητα μελέτης και σύγκριση αποτελεσμάτων, σχεδιάζουμε ένα ταξινομητή με 2 ενδιάμεσα κρυμμένα στρώματα, ο οποίος τηρεί και τους εμπειρικούς κανόνες, με την εξής μορφή:

Πίνακας 8: Μοντέλο ταξινομητή με 2 κρυμμένα στρώματα

Layer	Units
Input	60 – 230 (βήμα 10)
Hidden 2	$(\text{Input} + \text{Hidden 1})/2$
Hidden 1	$(\text{Input} + \text{Output})/2$
Output	1

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στη γραφική παράσταση του Σχήματος 25. Αυτό που παρατηρούμε αρχικά είναι μια αύξηση του σφάλματος, ειδικά όταν αυξάνουμε τον αριθμό των hidden units του input layer. Όσον αφορά το ποσοστό ακριβείας, δεν παρατηρούμε κάποια μεγάλη διαφορά σε σχέση με τις αντίστοιχες μετρήσεις απο τον ταξινομητή με μόνο ένα κρυμμένο στρώμα. Δεδομένου των παραπάνω συμπερασμάτων, και λαμβάνοντας υπόψη μας ότι το μέγεθος του συνόλου δεδομένων μας είναι σχετικά μικρό, επιλέγουμε ταξινομητή με μόνο ένα ενδιάμεσο κρυφό στρώμα.



Σχήμα 25: Ταξινομητής με 2 κρυμμένα στρώματα

5.2.2.3 Τελική Μορφή

Στην αρχή αυτού του κεφαλαίου είχαμε πει ότι θα κατασκευάσουμε έναν ενδεικτικό ταξινομητή και με βάση αυτόν θα ακολουθήσουμε πειραματική διαδικασία ούτως ώστε να καταλήξουμε στα δομικά στοιχεία (layers και hidden units), που μας δίνουν τα καλύτερα ποσοστά ακριβείας. Παρακάτω δίνεται μια συνοπτική μορφή του ταξινομητή που θα χρησιμοποιήσουμε στα επόμενα στάδια της μελέτης.

Πίνακας 9: Τελική μορφή ταξινομητή

Layer	Units	Activation Function
Input	90	ReLU
Hidden	45	ReLU
Output	1	Sigmoid

Loss Function	Optimizer	Epochs	Batch Size
Binary Crossentropy	ADAM	20	10

Για την αξιολόγηση των μοντέλων μας, εκτός από την μέτρηση της ακρίβειας και του σφάλματος, προσθέσαμε ακόμη δύο μέτρα επιτυχίας της πρόβλεψης τα οποία είναι τα εξής:

Precision και Recall

Precision είναι ο λόγος $\frac{tp}{tp+fp}$, όπου tp είναι ο αριθμός των πραγματικά θετικών τιμών (true positives) και fp ο αριθμός των ψευδών θετικών (false positive). Η precision είναι διαισθητικά η ικανότητα του ταξινομητή να μην χαρακτηρίζει ως θετικό δείγμα, κάποιο που είναι αρνητικό.

Η Recall είναι ο λόγος $\frac{tp}{tp+f}$, όπου tp είναι ο αριθμός των πραγματικά θετικών τιμών και fn ο αριθμός των ψευδών αρνητικών (false negative). Η Recall είναι διαισθητικά η ικανότητα του ταξινομητή να βρει όλα τα θετικά δείγματα.

Ένα ιδανικό σύστημα με υψηλή precision και υψηλή recall θα επιστρέψει πολλά αποτελέσματα, με όλα τα αποτελέσματα να έχουν επισημανθεί σωστά (έγινε αντιστοίχιση στο σωστό label). Αυτές οι ποσότητες σχετίζονται επίσης με το F1-score,

το οποίο ορίζεται ως ο αρμονικός μέσος όρος (weighted average) των precision και recall.

$F1 = 2 \frac{P \times R}{P + R}$, όπου το F1 φτάνει την καλύτερη τιμή του στο 1 και την χειρότερη στο 0.

Ο ταξινομητής μέχρι στιγμής, παρουσίασε τα εξής αποτελέσματα:

Πίνακας 10: Αποτελέσματα ταξινομητή

Accuracy	Loss (cross entropy)	Precision	Recall	F-score
68%	0.61 – 0.62	0.69	0.68	0.67

Υπενθυμίζουμε ότι ο αλγόριθμος εκτελείται 20 φορές με τον ίδιο διαχωρισμό training και test set, και στο τέλος λαμβάνουμε τον μέσο όρο των μετρήσεων.

5.3 Τροποποίηση παραμέτρων

Έχοντας ολοκληρώσει τη δομική αρχιτεκτονική του μοντέλου μας, προχωρούμε σε μια προσπάθεια βελτιστοποίησης του ταξινομητή μας μέσω διαφοροποίησης των παραμέτρων. Όπως θα δείτε παρακάτω, αλλάζουμε μία μία παράμετρο κάθε φορά κρατώντας τις υπόλοιπες σταθερές. Οι συναρτήσεις που θα χρησιμοποιήσουμε σε κάθε παράμετρο είναι οι πιο δημοφιλείς στο είδος τους για προβλήματα ταξινόμησης με χρήση βαθιάς μάθησης.

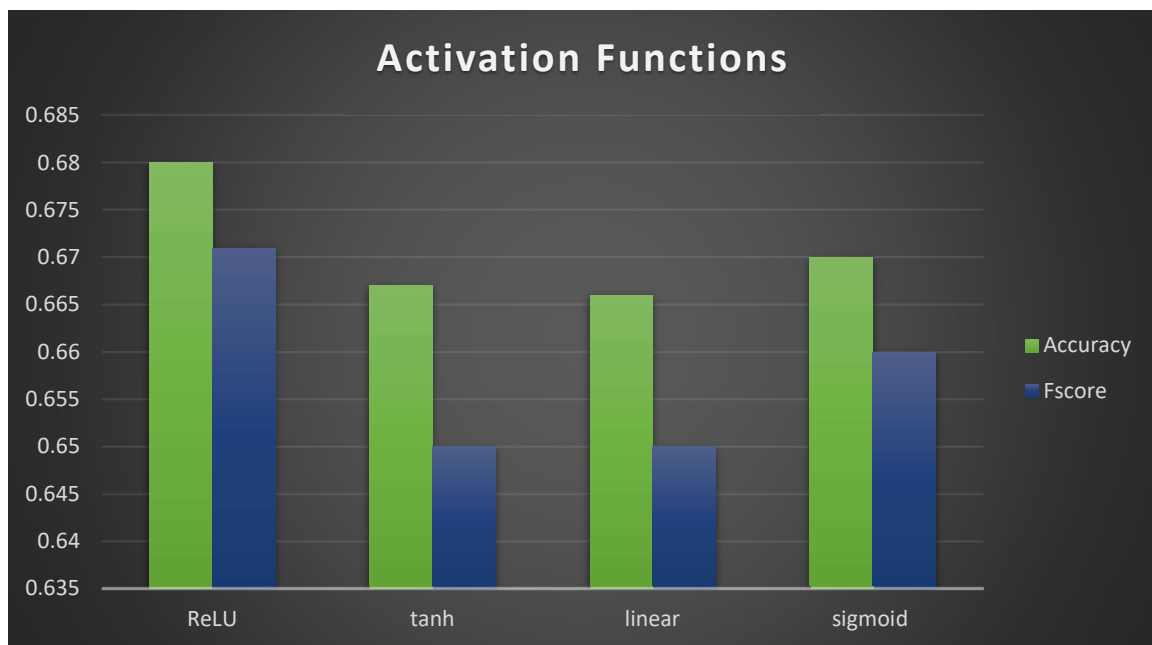
5.3.1 Activation Function

Στον Πίνακα 5 φαίνονται τα αποτελέσματα υπό την χρήση διαφορετικών activation functions στο μοντέλο μας, κρατώντας σταθερές όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους. Η activation function άλλαξε μόνο στο input layer και στο ενδιάμεσο hidden layer, καθώς στην δυαδική ταξινόμηση η sigmoid στο output layer είναι η επικρατέστερη.

Παρατηρούμε ότι η ReLU παρουσιάζει την καλύτερη απόδοση και αυτό φαίνεται και από την γραφική παράσταση (Σχήμα 26), όπου απεικονίζεται η ακρίβεια και το Fscore.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα Activation Functions

Activation Function	Loss	Accuracy	Precision	Recall	F-score
ReLU	0.61	0.68	0.693	0.679	0.671
tanh	0.61	0.667	0.691	0.667	0.65
linear	0.61	0.666	0.697	0.666	0.65
sigmoid	0.61	0.67	0.7	0.67	0.66



Σχήμα 26: Αποτελέσματα Activation Functions

5.3.2 Loss Function

Έχοντας επαληθεύσει την αρχική υπόθεση ότι η ReLU είναι η συνάρτηση που προσαρμόζεται καλύτερα στο δικό μας πρόβλημα ταξινόμησης, προχωράμε στην μελέτη των συναρτήσεων σφάλματος. Στον Πίνακα 11 φαίνονται αναλυτικά τα αποτελέσματα των μετρήσεων και στο Σχήμα 27 τα αντίστοιχα γραφήματα.

Πίνακας 12: Αποτελέσματα Loss Functions

Loss Function	Loss	Accuracy	Precision	Recall	Fscore
Binary crossentropy	0.61 (όχι ποσοστό)	0.68	0.693	0.679	0.671
mean square error	21.00%	0.67	0.691	0.67	0.66
mean absolute error	36.30%	0.644	0.66	0.644	0.611
hinge	54.00%	0.46	0.21	0.46	0.29



Σχήμα 27: Αποτελέσματα Loss Functions

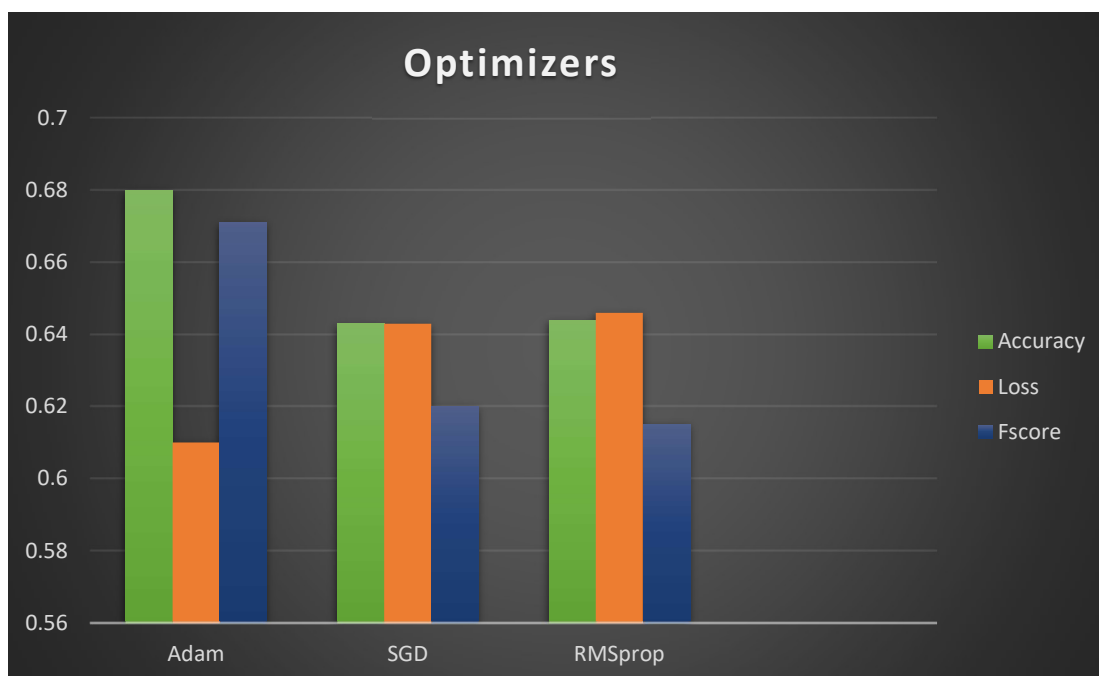
Παρατηρούμε ότι η χρήση του Mean Squared Error (MSE) είναι αρκετά ικανοποιητική προσέγγιση για το μοντέλο μας. Είναι όμως κοινά αποδεκτό ότι η cross entropy προτιμάται για ταξινόμηση, ενώ το MSE είναι μία από τις καλύτερες επιλογές για regression[23][24]. Η διαφορά παρουσιάζεται στην προσαρμογή των βαρών (weights) όταν πραγματοποιείται η διαδικασία back propagation στην εκπαίδευση του συνόλου δεδομένων (βλ.[23][24]). Τελικά, ως loss function για το μοντέλο μας κρατάμε πάλι την αρχική μας επιλογή, την binary crossentropy.

5.3.3 Optimizer

Με τον ίδιο τρόπο όπως προηγουμένως, συγκρίνουμε αυτή την φορά τα αποτελέσματα απο τους πιο δημοφιλείς για προβλήματα ταξινόμησης, optimizers.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα Optimizers

Optimizer	Loss	Accuracy	Precision	Recall	Fscore
Adam	0.61	0.68	0.693	0.679	0.671
SGD	0.643	0.643	0.672	0.643	0.62
RMSprop	0.646	0.644	0.689	0.644	0.615



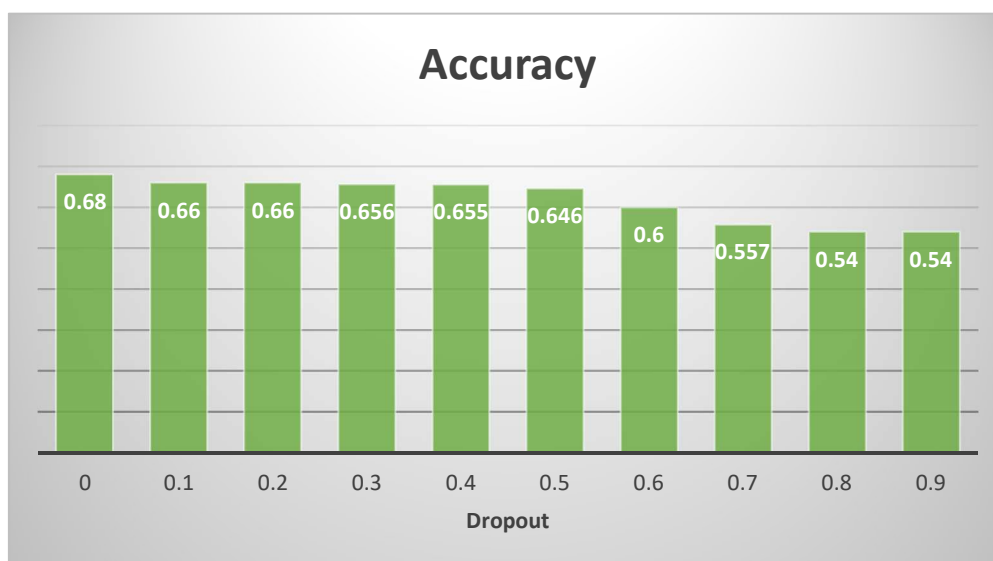
Σχήμα 28: Αποτελέσματα Optimizers

Είναι εμφανές ότι η συνάρτηση βελτιστοποίησης Adam προσαρμόζεται καλύτερα στο μοντέλο μας, καθώς παρατηρούμε καλύτερα ποσοστά σε όλες τις μετρήσεις αξιολόγησης. Παραμένει και σε αυτή την περίπτωση η παράμετρος που χρησιμοποιήσαμε στην αρχή.

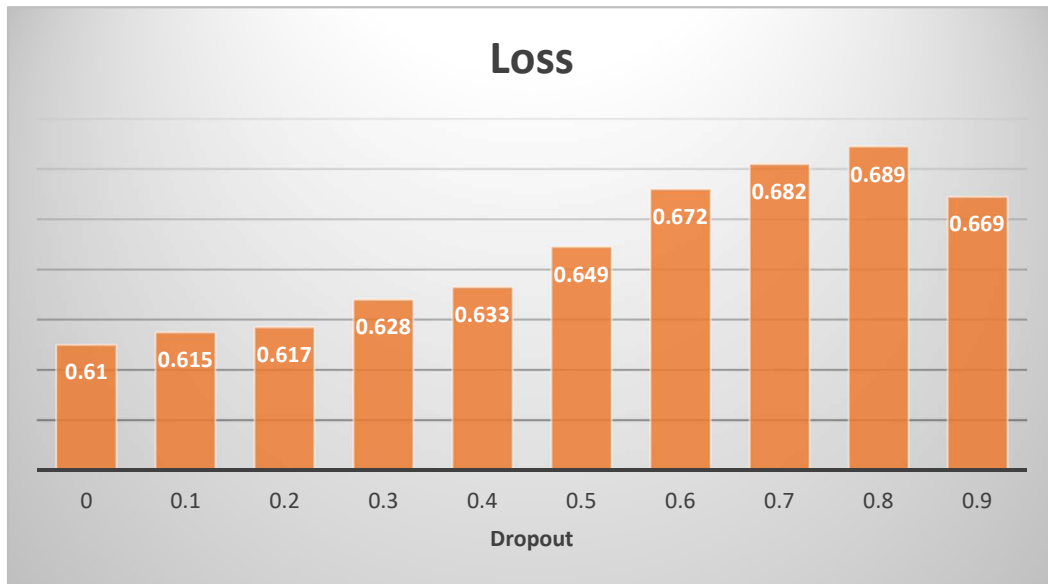
5.3.4 Dropout

Η Dropout (απόρριψη) είναι μια τεχνική για τη μείωση του overfitting στα νευρωνικά δίκτυα. Η βασική ιδέα είναι να αφαιρούνται τυχαία στοιχεία/units (μαζί με τις συνδέσεις τους) από το νευρωνικό δίκτυο κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης. Αυτό εμποδίζει τα στρώματα να προσαρμοστούν υπερβολικά. Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, απορρίπτονται δείγματα από έναν εκθετικό αριθμό διαφορετικών δικτύων. Αυτό μειώνει σημαντικά το overfitting και προσφέρει σημαντικές βελτιώσεις σε σχέση με άλλες μεθόδους κανονικοποίησης. Παρατηρήθηκε ότι η dropout βελτιώνει την απόδοση των νευρωνικών δικτύων σε supervised μαθησιακά καθήκοντα στην όραση, την αναγνώριση ομιλίας, την ταξινόμηση εγγράφων και την υπολογιστική βιολογία, επιτυγχάνοντας κορυφαία αποτελέσματα σε πολλά και μεγάλα σύνολα δεδομένων [25].

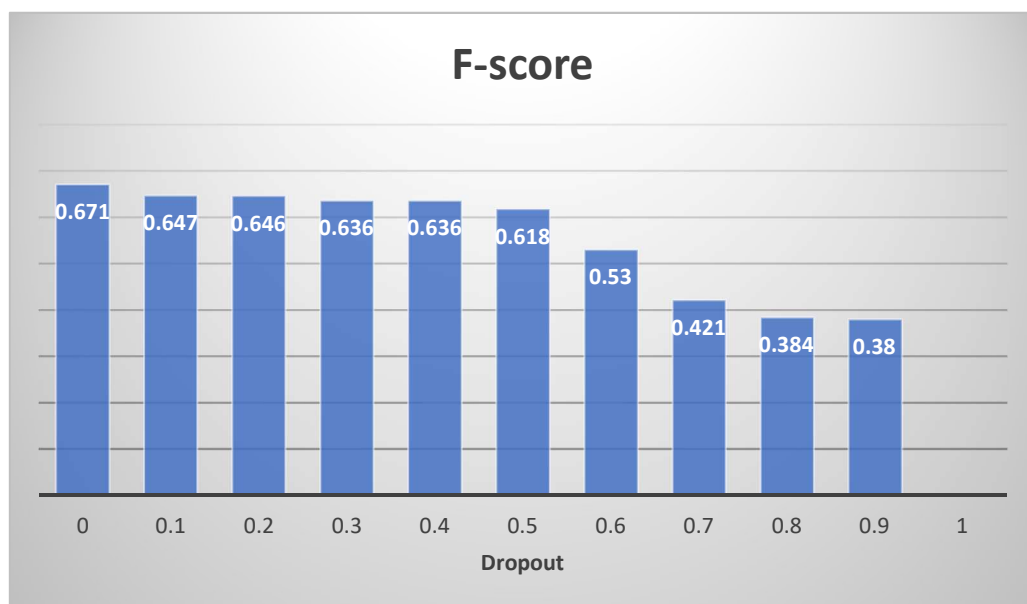
Οι τιμές που μπορεί να λάβει η Dropout είναι από 0 μέχρι 1. Αν και το δικό μας σύνολο δεδομένων δεν είναι μεγάλο και μπορεί να πει κανείς ότι δεν υποδεικνύεται για dropout, τρέξαμε τον ταξινομητή μας, βάζοντας Dropout ενδιάμεσα από τα στρώματα (Input Layer – Dropout – Hidden Layer – Dropout – Output Layer) αυξάνοντας κάθε φορά το dropout με βήμα 0.1. Τα αποτελέσματα φαίνονται στα Σχήματα 29,30,31.



Σχήμα 29: Αποτελέσματα Accuracy με βάση την Dropout



Σχήμα 30: Σχέση Loss και Dropout



Σχήμα 31: Σχέση F-score και Dropout

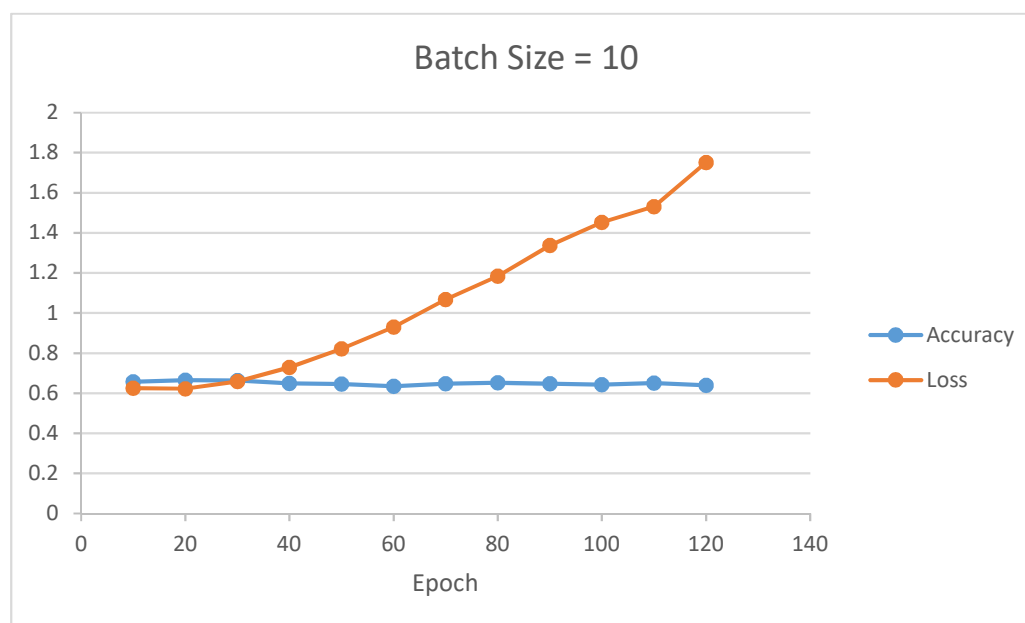
Από τα παραπάνω σχήματα φαίνεται ξεκάθαρα η σταδιακή μείωση της ακρίβειας και αύξηση του σφάλματος κατα την αύξηση της Dropout. Στις παραπάνω περιπτώσεις χρησιμοποιείται ένα μικρό ποσοστό dropout της τάξης του 0.1 – 0.2. Η τεχνική dropout δεν φαίνεται να προσαρμόζεται καλά στο δικό μας σύνολο δεδομένων, λόγω του μικρού μεγέθους του. Σημειώνουμε ότι έγιναν μετρήσεις με πολύ μικρά dropout της τάξης των 0.01 – 0.09, ακόμη και 0.001 – 0.009 χωρίς να παρατηρείται κάποια αξιολογική αύξηση ακριβείας. Τελικά καταλήγουμε στην απόφαση να μην το συμπεριλάβουμε στον ταξινομητή μας.

5.3.5 Epoch και Batch Size

Εξηγήσαμε προηγουμένως την σημασία των δύο για την εκπαίδευση και καλή λειτουργία του μοντέλου μας. Μέχρι στιγμής χρησιμοποιούσαμε τα εξής μεγέθη:

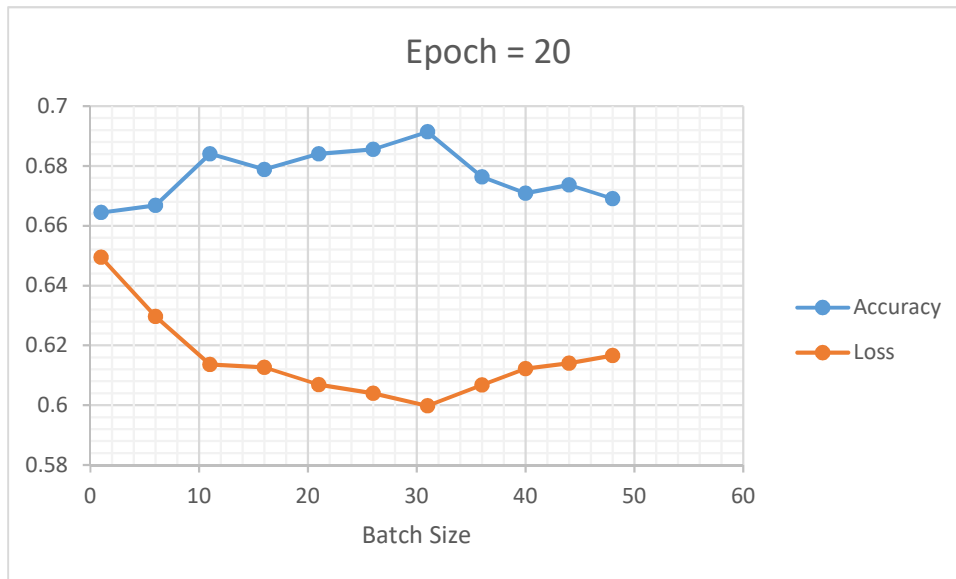
$$Epoch = 20 \quad Batch_Size = 10$$

Όπως και με την επιλογή στρωμάτων του ταξινομητή, δεν υπάρχει κάποια σωστή μεθοδολογία επιλογής των συγκεκριμένων παραμέτρων, αλλά εξαρτάται από το σύνολο των δεδομένων που έχουμε στην διάθεση μας. Ακολουθήσαμε και πάλι πειραματική διαδικασία, κρατώντας τη μία εκ των δύο παραμέτρους σταθερή μέχρι να βρούμε τον αριθμό που μας δίνει την πιο υψηλή ακρίβεια και το χαμηλότερο σφάλμα, και ακολούθως αλλάξαμε την μεταβλητή. Τα αποτελέσματα φαίνονται στις γραφικές παραστάσεις των Σχημάτων 32,33.



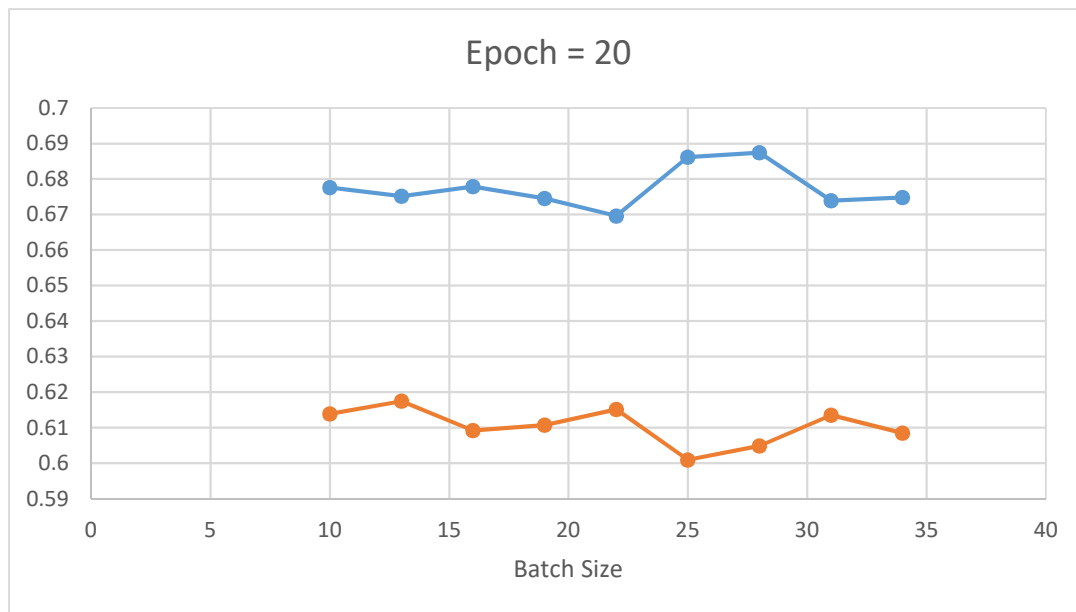
Σχήμα 32: Αποτελέσματα με μεταβλητή Epoch και σταθερό Batch Size

Στο Σχήμα 32 παρατηρούμε μια γραμμική σχέση μεταξύ του σφάλματος και του αριθμού των Epoch. Αυξάνοντας τις Epoch υπάρχει και αύξηση του σφάλματος, καθώς και ως λογικό επακόλουθο υπάρχει και μείωση στο ποσοστό ακριβείας. Οι καλύτερες τιμές, τόσο από μέγεθος σφάλματος όσο και από ακρίβεια παρουσιάζονται στην περιοχή του Epoch = 20.

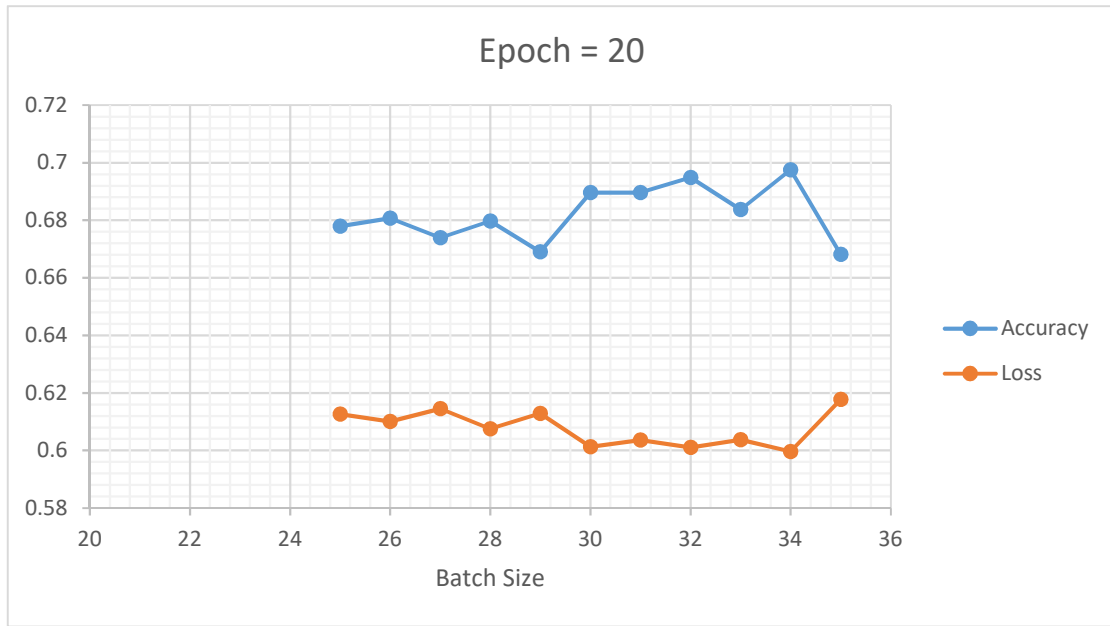


Σχήμα 33: Αποτελέσματα με μεταβλητή Batch Size και Epoch = 20

Στο Σχήμα 33 παρατηρούμε μια αξιοσημείωτη πτώση του σφάλματος, με μια μικρή αύξηση της ακρίβειας, στην περιοχή όπου το Batch Size κυμαίνεται από το μέγεθος 10 μέχρι 35. Μελετούμε ξανά την συγκεκριμένη περιοχή και παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα στο Σχήμα 34 και 35.



Σχήμα 34: Αποτελέσματα με μεταβλητή Batch Size 10 - 35



Σχήμα 35: Αποτελέσματα με μεταβλητή Batch Size 25-35

Στο Σχήμα 34 παρατηρούμε ότι οι μεταβολές στο σφάλμα και στην ακρίβεια είναι αρκετά μικρές, κάτι που κάνει την επιλογή μας δύσκολη. Αποφασίζουμε τελικά να επιλέξουμε Batch Size από την περιοχή 25 – 35 (Σχήμα 35) που έδειχναν το χαμηλότερο σφάλμα. Πλέον τα αποτελέσματα είναι πάρα πολύ κοντά και αποφασίζουμε να χρησιμοποιήσουμε Batch Size = 32 που είχε τις καλύτερες μετρήσεις. Εκτιμούμε ότι η επιλογή κάποιου άλλου μεγέθους, από 26 – 34, δεν επιφέρει μεγάλες αλλαγές.

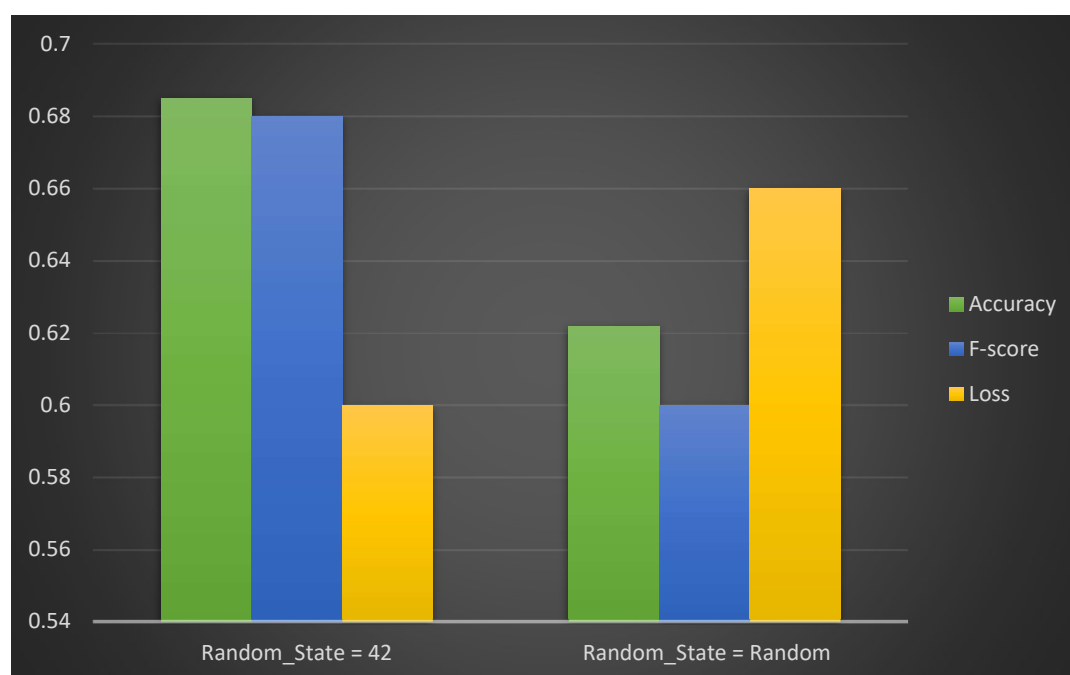
Τελική επιλογή λοιπόν για τις συγκεκριμένες παραμέτρους είναι:

Epoch = 20

Batch Size = 32

5.4 Validation

Είχαμε αναφέρει στην αρχή αυτού του κεφαλαίου ότι κάθε μοντέλο που εξετάζουμε, εκτελείται 20 φορές και τα αποτελέσματα που παίρνουμε είναι ο μέσος όρος αυτών. Μέχρι στιγμής είχαμε κάθε φορά τον ίδιο διαχωρισμό σε training και test set σε κάθε επανάληψη (Random_State = 42). Πιο απλά, ο διαχωρισμός συνόλου γίνονταν στην αρχή του αλγορίθμου, και μετά και οι 20 επαναλήψεις χρησιμοποιούσαν το ίδιο training και testing υποσύνολο. Αφού λοιπόν επιλέξαμε τον καλύτερο δυνατό σχεδιασμό και αρχιτεκτονική για τον ταξινομητή μας με βάση αυτή τη λογική, προχωράμε ένα βήμα παραπέρα και επιλέγουμε ο διαχωρισμός του αρχικού συνόλου δεδομένων να πραγματοποιείται τυχαία σε κάθε επανάληψη. Δηλαδή σε κάθε μία από τις 20 επαναλήψεις, θα έχω τυχαίο διαχωρισμό υποσυνόλων training και testing (Random_State = Random). Στο τελευταία στάδια του ταξινομητή μας, είχαμε καταφέρει τα ποσοστά ακριβείας να κυμαίνοντα στο 68-69% με σφάλμα cross entropy της τάξης του 0.60 – 0.61. Γίνεται εκτίμηση ότι με τον τυχαίο διαχωρισμό, τα ποσοστα ακριβείας θα πέσουν αρκετά και μαλλον θα έχουμε ανάλογη αύξηση σφάλματος. Στο Σχήμα 36 βλέπουμε τα αποτελέσματα των 2 μεθοδολογιών.



Σχήμα 36: Αποτελέσματα με αλλαγή Random_State

Παρατηρούμε ότι οι εκτιμήσεις μας επαληθεύονται με μία σημαντική αύξηση σφάλματος η οποία επιφέρει αντίστοιχη μείωση τόσο του ποσοστού ακριβείας, όσο και του F-score (το οποίο εκφράζει Precision και Recall). Από ποσοστά ακριβείας που ξεπερνούσαν το 68%, πέσαμε σε ποσά της τάξης του 62-63%. Μία αρχική εκτίμηση είναι ότι ο αλγόριθμος μας χωρίς τυχαιότητα μπορούσε να βρεί το καθολικό ελάχιστο σφάλμα της συνάρτησης που αντιπροσωπεύει το μοντέλο μας, και με κατάλληλη προσαρμογή των βαρών να επιτύχει καλύτερη βελτιστοποίηση. Αντίθετα, με την εισαγωγή τυχαιότητας, ο αλγόριθμος μας μπορεί να οδηγηθεί σε κάποιο τοπικό ελάχιστο στην συνάρτηση σφάλματος και να προσαρμόσει εκεί την βελτιστοποίηση.

Επίσης, παρατηρούμε ότι ενώ προηγουμένως κάθε φορά που εκτελούνταν ο αλγόριθμος μας με τις ίδιες παραμέτρους, είχαμε της ίδιας τάξης αποτελέσματα, τώρα με την εισαγωγή της τυχαιότητας τα αποτελέσματα που λαμβάνουμε κάθε φορά παρουσιάζουν μεγαλύτερο εύρος μεταξύ τους (π.χ το ποσοστό ακριβείας κάθε φορά κυμαίνεται από 60% - 64% ενώ πριν ήταν συνεχώς γύρω στο 68%). Η παρατήρηση όμως αυτή δεν είναι παράξενη αν σκεφτούμε την φύση των αλγορίθμων βαθιάς μάθησης.

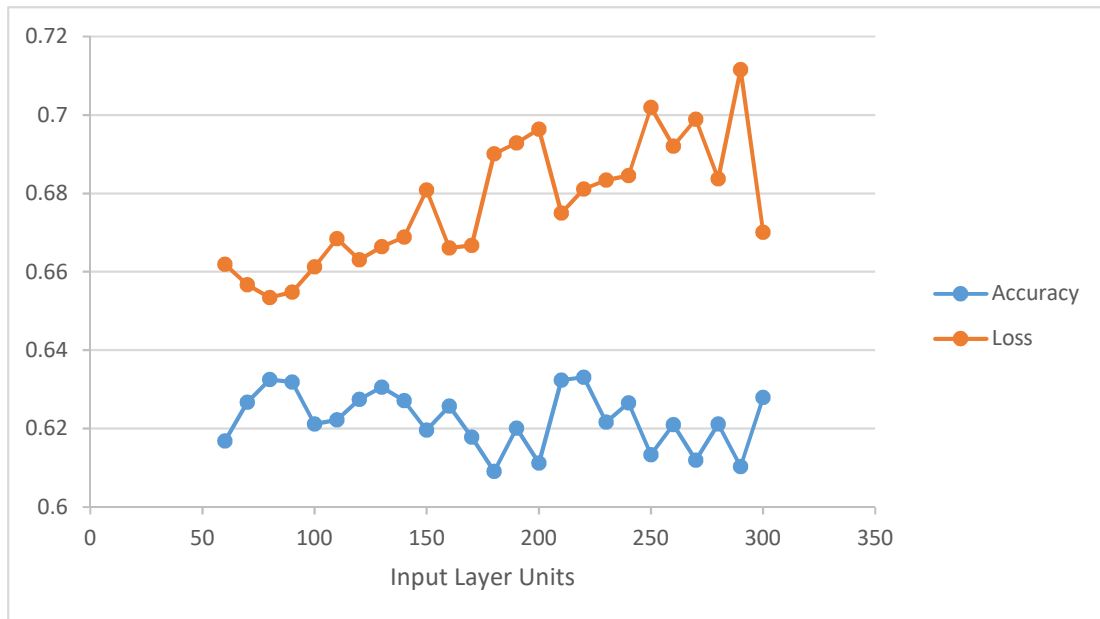
Οι αλγόριθμοι νευρωνικών δικτύων είναι στοχαστικοί. Αυτό σημαίνει ότι κάνουν χρήση της τυχαιότητας, όπως η αρχικοποίηση σε τυχαία βάρη, και με τη σειρά του το ίδιο δίκτυο εκπαιδευμένο στα ίδια δεδομένα μπορεί να παράγει διαφορετικά αποτελέσματα. Η τυχαία αρχικοποίηση επιτρέπει στο δίκτυο να μάθει μια καλή προσέγγιση για τη λειτουργία στην οποία θέλουμε να εκπαιδευτεί. Η τυχαιότητα χρησιμοποιείται επειδή αυτή η κλάση του αλγορίθμου μηχανικής μάθησης λειτουργεί καλύτερα με αυτήν από ό, τι χωρίς. Η πιο συνηθισμένη μορφή τυχαιότητας που χρησιμοποιείται στα νευρωνικά δίκτυα είναι η τυχαία αρχικοποίηση των βαρών του δικτύου. Παρόλο που η τυχαιότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άλλους τομείς, εδώ είναι απλά ένας σύντομος κατάλογος:

- Τυχαιότητα στην αρχικοποίηση (initialization), όπως τα βάρη.
- Τυχαιότητα στη κανονικοποίηση (regularization), όπως η τεχνική Dropout.
- Τυχαιότητα στα επίπεδα (layers), όπως η τεχνική ενσωμάτωσης λέξεων (word embedding).
- Τυχαιότητα στη βελτιστοποίηση, όπως η στοχαστική βελτιστοποίηση.

Αυτές οι πηγές τυχαιότητας και περισσότερες, σημαίνουν ότι όταν τρέχετε τον ίδιο ακριβώς αλγόριθμο νευρωνικού δικτύου με ακριβώς τα ίδια δεδομένα, θα έχετε την εγγύηση ότι θα λάβετε διαφορετικά αποτελέσματα [26].

Ο παραδοσιακός και πρακτικός τρόπος αντιμετώπισης αυτού του προβλήματος είναι να εκτελέσουμε τον δικτύο μας πολλές φορές (>30) και να χρησιμοποιήσουμε στατιστικά στοιχεία για να συνοψίσουμε την απόδοση του μοντέλου μας και να το συγκρίνουμε με άλλα μοντέλα. Αυτή βέβαια η προσέγγιση δεν είναι πάντοτε δυνατή λόγω των πολύ μεγάλων χρόνων κατάρτισης ορισμένων μοντέλων [26]. Τα αποτελέσματα που φαίνονται στο Σχήμα 36 άρτηκαν από εκτέλεση του αλγορίθμου νευρωνικού δικτύου 40 φορές.

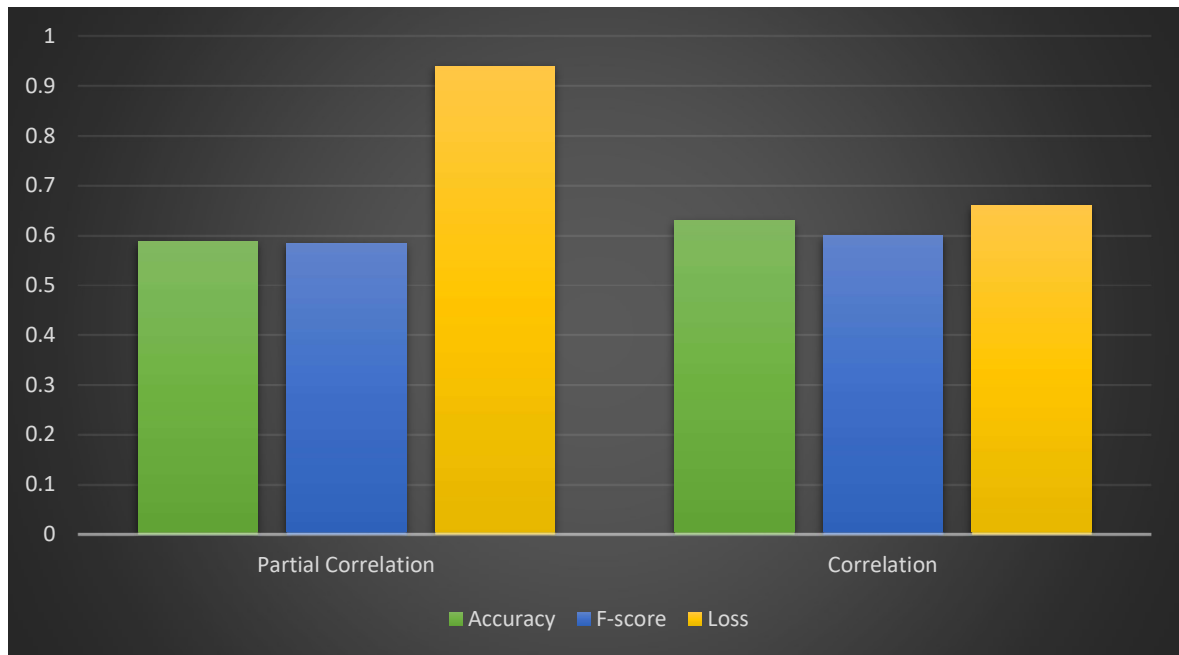
Για σκοπούς πληρότητας, θελήσαμε να κάνουμε μια προσπάθεια βελτιστοποίησης του ταξινομητή μας αλλάζοντας τον αριθμό στρωμάτων (της δομής του), ούτως ώστε να δούμε αν τώρα με την τυχαιότητα υπάρχει κάποια καλύτερη αρχιτεκτονική που προσαρμόζεται καλύτερα στο μοντέλο μας, ή αν κατά κάποιο τρόπο επαληθεύεται η επιλογή μας (Θεωρούμε ότι οι άλλες παράμετροι που επιλέξαμε είναι οι βέλτιστες για το πρόβλημα ταξινόμησης μας). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 37, όπου παρατηρούμε τη βέλτιστη ακρίβεια, 63%, και το χαμηλότερο σφάλμα cross entropy, 0.65, στα μεγέθη: Input Layer Units = 90 και Hidden Layer Units = 45. Το μέγεθος δηλαδή που επιλέξαμε για να εκπαιδεύσουμε το μοντέλο μας χωρίς την εισαγωγή τυχαιότητας.



Σχήμα 37: Accuracy και Loss έναντι Input Layer Units = 60 – 300
Hidden Layer Units = Input Layer Units / 2

5.5 Partial Correlation

Υπενθυμίζουμε ότι μέχρι στιγμής, η επεξεργασία που έγινε στα δεδομένα μας για να εξάγουμε κάποια χαρακτηριστικά εισόδου στο νευρωνικό μας δίκτυο, ήταν με σχηματισμό μιας μήτρας συσχέτισης (correlation matrix) (βλέπε αναλυτική περιγραφή στο υποκεφάλαιο 5.1.2). Για διαφοροποίηση του προβλήματος προβήκαμε ακριβώς στην ίδια διαδικασία σε μια εξαγωγή χαρακτηριστικών με την κατασκευή μια μήτρας μερικής συσχέτισης (partial correlation), της οποίας τα χαρακτηριστικά της είναι ουσιαστικά η συσχέτιση μεταξύ δύο στηλών (ROIs) έχοντας αφαιρέσει την επίδραση όλων των υπολοίπων. Στο Σχήμα 38 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και η σύγκριση τους με την μήτρα συσχέτισης.



Σχήμα 38: Σύγκριση αποτελεσμάτων με χρήση *Partial Correlation Matrix* και *Correlation Matrix*

Είναι εμφανές ότι η μήτρα συσχέτισης (*correlation matrix*) προσαρμόζεται καλύτερα στο πρόβλημα ταξινόμησης με το δικό μας σύνολο δεδομένων.

6 Συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις

Στα προηγούμενα κεφάλαια έγινε προσπάθεια κατανόησης των διαταραχών αυτιστικού φάσματος και σύνδεσης τους με την εγκεφαλική λειτουργία. Κατασκευάστηκε ένα νευρωνικό δίκτυο (τύπου: multi-layer perceptron), το οποίο παίρνει ως είσοδο δεδομένα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας (resting state fMRI) και δρα ως ταξινομητής δύο κλάσεων χρησιμοποιώντας βαθιά μηχανική μάθηση. Στόχος μας ήταν να ερευνησουμε πόσο ενημερωτικές είναι κάποιες περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες ενδέχεται να εμπλέκονται σε μεγάλο βαθμό στον χαρακτηρισμό των διαταραχών αυτιστικού φάσματος. Ένα τέτοιο σύνολο περιοχών αποτελεί το Default Mode Network.

Είδαμε κυρίως μέσω εμπειρίας ότι η αρχιτεκτονική του ταξινομητή πρέπει να προσαρμόζεται πλήρως στα δεδομένα εισόδου του δικτύου, ούτως ώστε να πετυχαίνει το βέλτιστο αποτέλεσμα. Αυτή είναι μια χρονοβόρα διαδικασία, από την πλευρά του υπολογιστικού κόστους, καθώς δεν υπάρχουν σωστοί και λάνθασμένοι τρόποι σχεδίασης του μοντέλου. Σημειώνουμε ότι ο ταξινομητής που κατασκευάσαμε είναι αρκετά φιλικός προς τον χρήστη, κάνοντας εύκολη την διαδικασία προσαρμογής του σε διαφορετικό σύνολο δεδομένων και επιπρόσθετα δίνει την δυνατότητα για συνεχή τροποποίηση της αρχιτεκτονικής και των παραμέτρων που τον αποτελούν. Αυτά τα πλεονεκτήματα τον καθιστούν μια γρήγορη λύση για σχεδιασμό και δοκιμή πολλών διαφορετικών μοντέλων.

Με τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουμε τις πιο πρόσφατες μελέτες, καθώς το ποσοστό μειώνεται όταν χρησιμοποιούμε δεδομένα από πολλά ιατρικά κέντρα και γενικά όταν προσπαθούμε να γενικεύσουμε τον ταξινομητή σε μεγαλύτερα δείγματα πληθυσμού. Αυτό αναδεικνύει τη δυσκολία του προβλήματος τόσο στο σχεδιασμό της αρχιτεκτονικής του ταξινομητή όσο και στην επακόλουθη βαθύτερη κατανόηση της φύσης του αυτισμού όπως αυτή καταγράφεται από το resting-state fMRI. Κατά συνέπεια, η εξαγωγή βιοδεικτών με αυτή την απεικονιστική μέθοδο χρειάζεται μεγαλύτερη και πιο ενδελεχή έρευνα. Ως μία εισήγηση θα προτείναμε την επιλογή διαφορετικών περιοχών εγκεφαλικής λειτουργίας από αυτές που χρησιμοποιήσαμε. Ειδικότερα κρίνουμε άξιο μελέτης τον συνδυασμό δεδομένων rs-fMRI με δεδομένα ανατομικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (structural MRI).

Τέλος, η βαθιά μηχανική μάθηση εξελίσσεται και αναπτύσσεται διαρκώς με μεγάλες προοπτικές αλλά και αισιοδοξία, δεδομένου των ήδη εξαιρετικών αποτελεσμάτων που έχει σε άλλους τομείς. Σε μελλοντικό στάδιο θα προτείναμε για μελέτη στην ASD, δεδομένου της κατάλληλης επεξεργασίας δεδομένων και προσαρμογής των μοντέλων, τεχνικές βαθιάς μάθησης με μεγάλα ποσοστά επιτυχίας σε άλλους τομείς όπως: τα Convolutional Neural Networks, τα οποία χρησιμοποιούνται για τεχνικές αναγνώρισης εικόνων, καθώς και τα Long – Short Term Memory (LSTM) Neural Networks που χρησιμοποιούνται για πρόβλεψη τιμών/χρονοσειρών.

Βιβλιογραφία

- [1] M. C. Lai, M. V. Lombardo, and S. Baron-Cohen, “Autism,” *Lancet*, vol. 383, no. 9920, pp. 896–910, 2014.
- [2] I. Rapin and R. F. Tuchman, “What is new in autism?,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 21, no. 2, pp. 143–149, 2008.
- [3] U. Frith, F. Happé, and F. Happe, “Autism spectrum disorder.,” *Curr. Biol.*, vol. 15, no. 19, pp. R786-90, 2005.
- [4] Adel Nehme, “Understanding Convolutional Neural Networks – Towards Data Science.” [Online]. Available: <https://towardsdatascience.com/understanding-convolutional-neural-networks-221930904a8e>. [Accessed: 29-May-2018].
- [5] Δανάη Πλα Καρύδη, “Ανάλυση και κατηγοριοποίηση χρηστών Twitter,” Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 2014.
- [6] Ian Goodfellow and Yoshua Bengio and Aaron Courville, *Deep Learning*. MIT Press, 2016.
- [7] Anup Bhande, “What is underfitting and overfitting in machine learning and how to deal with it.” [Online]. Available: <https://medium.com/greyatom/what-is-underfitting-and-overfitting-in-machine-learning-and-how-to-deal-with-it-6803a989c76>. [Accessed: 04-Jun-2018].
- [8] Subir Varma and Sanjiv Das, *Deep Learning*. .
- [9] “Keras Tutorial: Deep Learning in Python (article) - DataCamp.” [Online]. Available: <https://www.datacamp.com/community/tutorials/deep-learning-python>. [Accessed: 04-Jun-2018].
- [10] M. A. Aghdam and A. Sharifi, “Combination of rs-fMRI and sMRI Data to Discriminate Autism Spectrum Disorders in Young Children Using Deep Belief Network,” 2018.
- [11] A. S. Heinsfeld, A. R. Franco, R. C. Craddock, A. Buchweitz, and F. Meneguzzi, “Identification of autism spectrum disorder using deep learning and the ABIDE dataset,” *NeuroImage Clin.*, vol. 17, no. August 2017, pp. 16–23, 2018.
- [12] A. Padmanabhan, C. J. Lynch, M. Schaer, and V. Menon, “The Default Mode Network in Autism,” *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*, vol. 2, no. 6, pp. 476–486, 2017.
- [13] J. S. Anderson *et al.*, “Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism,” *Brain*, vol. 134, no. 12, pp. 3739–3751, 2011.
- [14] G. Chanel, S. Pichon, L. Conty, S. Berthoz, C. Chevallier, and J. Grèzes, “Classification of autistic individuals and controls using cross-task characterization of fMRI activity,” *NeuroImage Clin.*, vol. 10, pp. 78–88, 2016.
- [15] C. P. Chen *et al.*, “Diagnostic classification of intrinsic functional connectivity

- highlights somatosensory, default mode, and visual regions in autism,” *NeuroImage Clin.*, vol. 8, pp. 238–245, 2015.
- [16] C. Cameron *et al.*, “The Neuro Bureau Preprocessing Initiative: open sharing of preprocessed neuroimaging data and derivatives,” *Front. Neuroinform.*, vol. 7, 2013.
- [17] L. Shi *et al.*, “Abnormal Organization of White Matter Network in Patients with No Dementia after Ischemic Stroke,” *PLoS One*, vol. 8, no. 12, p. e81388, Dec. 2013.
- [18] “Keras Documentation.” [Online]. Available: <https://keras.io/>. [Accessed: 04-Jul-2018].
- [19] A. S. Walia, “Activation functions and it’s types-Which is better?” [Online]. Available: <https://towardsdatascience.com/activation-functions-and-its-types-which-is-better-a9a5310cc8f>. [Accessed: 06-Jul-2018].
- [20] “ReLU and Softmax Activation Functions · Kulbear/deep-learning-nano-foundation Wiki · GitHub.” [Online]. Available: <https://github.com/Kulbear/deep-learning-nano-foundation/wiki/ReLU-and-Softmax-Activation-Functions>. [Accessed: 07-Jul-2018].
- [21] “model selection - How to choose the number of hidden layers and nodes in a feedforward neural network? - Cross Validated.” [Online]. Available: <https://stats.stackexchange.com/questions/181/how-to-choose-the-number-of-hidden-layers-and-nodes-in-a-feedforward-neural-netw>. [Accessed: 08-Jul-2018].
- [22] “cross-entropy.” [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Cross_entropy. [Accessed: 10-Jul-2018].
- [23] “Why You Should Use Cross-Entropy Error Instead Of Classification Error Or Mean Squared Error For Neural Network Classifier Training | James D. McCaffrey.” [Online]. Available: <https://jamesmccaffrey.wordpress.com/2013/11/05/why-you-should-use-cross-entropy-error-instead-of-classification-error-or-mean-squared-error-for-neural-network-classifier-training/>. [Accessed: 11-Jul-2018].
- [24] “machine learning - Why is the Cross Entropy method preferred over Mean Squared Error? In what cases does this doesn’t hold up? - Stack Overflow.” [Online]. Available: <https://stackoverflow.com/questions/36515202/why-is-the-cross-entropy-method-preferred-over-mean-squared-error-in-what-cases>. [Accessed: 11-Jul-2018].
- [25] R. S. Nitish Srivastava, Geoffrey Hinton, Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever, “Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting,” *J. Mach. Learn. Res.*, 2014.
- [26] “How to Get Reproducible Results with Keras.” [Online]. Available: <https://machinelearningmastery.com/reproducible-results-neural-networks-keras/>. [Accessed: 14-Jul-2018].