



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ

Ερμηνεύσιμη Μηχανική Μάθηση για τη μελέτη
της εξέλιξης της Ήπιας Μορφής Νοητικής
Εξασθένησης σε Άνοια

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
της

Χριστίνας Προεστάκη

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2023



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

Ερμηνεύσιμη Μηχανική Μάθηση για τη μελέτη
της εξέλιξης της Ήπιας Μορφής Νοητικής
Εξασθένησης σε Άνοια

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

Χριστίνας Προεστάκη

Επιβλέουσα Καθηγήτρια: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την -ημερομηνία-.

.....
Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Γεώργιος Στάμου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Αθανάσιος Βουλόδημος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2023

.....

Χριστίνα Προεστάκη

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

© Χριστίνα Προεστάκη, 2023

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.

Abstract

Dementia is a neurodegenerative disease that significantly impacts cognitive functions. It involves a decline in memory, thinking, and reasoning abilities, often leading to difficulties in daily activities and increased dependency on care. Mild Cognitive Impairment (MCI) serves as an intermediate stage between normal cognitive aging and dementia. While individuals with MCI experience noticeable cognitive decline beyond typical aging, they do not meet the diagnostic criteria for dementia. However, it is estimated that 10-40% of patients with MCI will go on to develop dementia. Thus, MCI is considered a significant risk factor for the development of dementia and identifying individuals with MCI who are at higher risk of progressing is essential for early intervention and treatment. This thesis aims to investigate the progression of MCI by employing machine learning (ML) techniques for discriminating between MCI patients who exhibit progression (MCIp) and those who remain stable (MCIs). The proposed method makes use of volumetric measurements derived from longitudinal T1-weighted brain imaging data from patients with MCI, patients with dementia and healthy subjects. To discriminate between MCI patients that show progression and those who remain stable, the dataset is transformed into an MCIp-MCIs dataset and classification models, including Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLSDA) and Support Vector Machines (SVM), are then developed. Additionally, to enhance the reliability of the models, interpretability methods, including Shapley Values and Permute Attack Counterfactual Examples, are employed to identify the key factors that contribute to the predictive outcomes. The proposed PLSDA model achieved the highest scores, with 79.8% accuracy and 71.4% AUC-ROC while the interpretability results have shown that the lateral ventricles, the hippocampus, the amygdala, the fusiform and the temporal gyrus are the most influential regions regarding the progression of MCI to dementia.

Keywords: neurodegenerative diseases, mild cognitive impairment, dementia, machine learning, interpretable artificial intelligence, longitudinal study, disease progression

Περίληψη

Η άνοια είναι μία νευροεκφυλιστική ασθένεια που επηρεάζει σημαντικά τις ανθρώπινες γνωστικές λειτουργίες. Τα κυριότερα συμπτώματά της περιλαμβάνουν την εξασθένηση της μνήμης, της σκέψης και των συλλογιστικών ικανοτήτων, προβλήματα που υποβαθμίζουν έντονα την καθημερινή ζωή των ασθενών. Η Ήπιας Μορφής Νοητική Εξασθένηση (MCI) αποτελεί ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ της φυσιολογικής γνωστικής γήρανσης και της άνοιας. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με MCI αν και παρουσιάζουν αισθητή γνωστική επιδείνωση, πέραν της τυπικής γήρανσης, δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για άνοια. Ωστόσο, υπολογίζεται ότι 10-40% των ασθενών με MCI αναπτύσσουν άνοια, καθιστώντας το MCI κρίσιμο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της. Η παρούσα έρευνα αποσκοπεί στη μελέτη της εξέλιξης του MCI με χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης (ML) για τη διάκριση μεταξύ των ασθενών με MCI που παρουσιάζουν εξέλιξη σε άνοια (MCIp) και εκείνων που παραμένουν σταθεροί (MCIs). Στην προτεινόμενη μέθοδο χρησιμοποιούνται ογκομετρικές μετρήσεις που αντλήθηκαν από διαχρονικά δεδομένα T1-σταθμισμένων εικόνων μαγνητικής τομογραφίας του εγκεφάλου από ασθενείς με MCI, ασθενείς με άνοια και υγιή άτομα. Για τη διάκριση μεταξύ των ασθενών με MCI που παρουσιάζουν εξέλιξη και εκείνων που παραμένουν σταθεροί, το σύνολο δεδομένων μετατράπηκε σε σύνολο δεδομένων MCIp-MCIs. Στη συνέχεια αναπτύχθηκαν οι αλγόριθμοι ταξινόμησης Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLSDA) και Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM). Επιπλέον, για να ενισχυθεί η αξιοπιστία των μοντέλων, χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι ερμηνευσιμότητας Τιμές Shapley και Αντιφατικά Παραδείγματα Permute Attack. Το προτεινόμενο μοντέλο με τα αποδοτικότερα αποτελέσματα ήταν το μοντέλο PLSDA με ακρίβεια 79.8% και AUC-ROC 71.4%, ενώ τα αποτελέσματα ερμηνευσιμότητας έδειξαν ότι οι πλάγιες κοιλίες, ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή, η ατρακτοειδής και η κροταφική έλικα είναι οι περιοχές με τη μεγαλύτερη επιρροή όσον αφορά την εξέλιξη του MCI σε άνοια.

Λέξεις Κλειδιά: νευροεκφυλιστικές ασθένειες, ήπιας μορφής νοητική εξασθένηση, άνοια, μηχανική μάθηση, ερμηνεύσιμη τεχνητή νοημοσύνη, διαχρονική μελέτη, εξέλιξη νόσου

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια Κωνσταντίνα Νικήτα για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον ερευνητικό θέμα στα πλαίσια της διπλωματικής μου εργασίας αλλά και για όλη την καθόδηγηση που μου προσέφερε στις προπτυχιακές μου σπουδές. Η γνωριμία μου με τον τόσο ενδιαφέροντα τομέα της βιοϊατρικής τεχνολογίας μέσω του εργαστηρίου BIOSIM αλλά και η βοήθεια που μου δόθηκε είχαν καθοριστικό ρόλο στα πρώτα μου βήματα στον τομέα της έρευνας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τη μεταδιδακτορική ερευνήτρια Καλλιόπη Δαλακλείδη. Είμαι ευγνώμων για τη συνεχή και έμπρακτη βοήθειά της στα χρόνια των σπουδών μου καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές της και συζητήσεις μας στα πλαίσια της διπλωματικής μου εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή Χρήστο Νταβατζίκο και το εργαστήριο CBICA για τη συμβολή τους στην εκπόνηση της εργασίας αυτής.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την καλύτερη παρέα και στήριξη που θα μπορούσα να έχω στα φοιτητικά μου έτη, τον Γιώργο, την Μαρίνα, τον Κώστα και τον Μάνο. Τέλος, είμαι βαθιά ευγνώμων στους γονείς μου, Γιάννη και Κατερίνα και στις αδερφές μου, Μαρία και Ευαγγελία που με στηρίζουν ουσιαστικά και με ενθαρρύνουν σε όλα τα χρόνια της ζωής μου να ξεπεράσω οποιαδήποτε δυσκολία και να επιτύχω τους στόχους μου.

Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων

Κατάλογος Πινάκων

1	Εγκέφαλος και Γήρανση	17
1.1	Ανατομία του Εγκεφάλου	17
1.2	Γήρανση του Εγκεφάλου	21
1.3	Ήπιας Μορφής Νοητική Εξασθένηση	22
1.4	Άνοια	23
1.5	Εξέλιξη MCI σε Άνοια	24
1.6	Διαχρονικά Δεδομένα και Μοντελοποίηση της Εξέλιξης της Νόσου	25
1.7	Σχετικές Έρευνες	25
2	Θεωρητικό Υπόβαθρο	35
2.1	Μηχανική Μάθηση	35
2.1.1	Είδη Μηχανικής Μάθησης	35
2.2	Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης	36
2.2.1	Decision Trees	36
2.2.2	Random Forests	38
2.2.3	Gradient Boosting	39
2.2.4	Support Vector Machines	41
2.2.5	Partial Least Squares Discriminant Analysis	42
2.3	Μετρικές Αξιολόγησης	43
2.4	Διασταυρωμένη Επικύρωση	45
2.4.1	K-fold Διασταυρωμένη Επικύρωση	45
2.4.2	Nested Cross Validation	46
2.4.3	Διαχείριση Μη Ισορροπημένων Δεδομένων	47
2.4.3.1	Υπερδειγματοληψία	47
2.4.3.2	Υποδειγματοληψία	47
2.4.3.3	Bagging	48
2.4.3.4	Boosting	48
2.4.4	Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών	48

2.5	Μέθοδοι Ερμηνευσιμότητας	49
2.5.1	Τιμές Shapley	49
2.5.2	Αντιφατικά Παραδείγματα Permute Attack	50
3	Υλικό και Μέθοδοι	53
3.1	Σύνολο Δεδομένων	53
3.1.1	Περιγραφή δεδομένων	53
3.1.2	Προεπεξεργασία Δεδομένων	54
3.1.2.1	Γραμμική Διόρθωση	56
3.1.2.2	Κανονικοποίηση z-score	57
3.1.2.3	Μετατροπή σε Σύνολο Δεδομένων MCIP-MCIs	58
3.1.2.4	Αντιμέτωπιση Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων	60
3.2	Αλγόριθμοι Ταξινόμησης	62
3.2.1	Μέθοδοι Επιλογής Χαρακτηριστικών	62
3.2.2	Αξιολόγηση και Προσδιορισμός Βέλτιστων Υπερπαραμέτρων	63
3.3	Μέθοδοι Ερμηνευσιμότητας	64
4	Αποτελέσματα	65
4.1	Αποτελέσματα Μοντέλων Ταξινόμησης	65
4.2	Αποτελέσματα Μεθόδων Ερμηνευσιμότητας	66
4.2.1	Τιμές Shapley	66
4.2.2	Αντιφατικά Παραδείγματα Permute Attack	68
4.2.3	Σχολιασμός Αποτελεσμάτων Ερμηνευσιμότητας	74
5	Συμπεράσματα και Μελλοντικές Προεκτάσεις	77
5.1	Σύνοψη και Συμπεράσματα	77
5.1.1	Μελλοντικές Προεκτάσεις	78
	Βιβλιογραφία	81

Κατάλογος Εικόνων

1.1	Λοβοί του εγκεφάλου [1].	18
1.2	Βασική ανατομία του εγκεφάλου: εγκεφαλικά ημισφαίρια, στέλεχος και παραγκεφαλίδα [2].	19
1.3	Βασική ανατομία του εγκεφάλου: ιππόκαμπος, αμυγδαλή, θάλαμος, υποθάλαμος, γάγγλια, επίφυση και υπόφυση[3]	21
1.4	Το μοντέλο Markov που αναπτύχθηκε χρησιμοποιεί διαχρονικά δεδομένα για την μοντελοποίηση της εξέλιξης της PD. Θεωρείται ότι υπάρχουν διακριτά στάδια της νόσου, τα οποία ωστόσο δεν είναι καθορισμένα, αλλά προσδιορίζονται κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης του μοντέλου. Κάθε στάδιο ορίζεται από κάποια συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά και μοτίβα εξέλιξης της νόσου [4]	27
1.5	(A) minimalRNN. (B) Εξιιώσεις ενημέρωσης του minimalRNN [5]	28
1.6	Το minimalRNN εκπαιδεύτηκε ώστε να προβλέπει τις επόμενες τιμές χρησιμοποιώντας τις τωρινές. Οι τιμές που προβλέφθηκαν για τους μήνες 4 και 5 χρησιμοποιήθηκαν σαν δεδομένα εισόδου για τις προβλέψεις των μηνών 5 και 6 αντίστοιχα [5]	28
1.7	(A) - Αριστερά. Μοντελοποίηση των διαχρονικών ROIs (Regions of Interest) των ασθενών και χρήση των κατάλληλων τιμών για την ανάπτυξη των null μοντέλων για τους HC ασθενείς. (B) - Δεξιά. Οι εκτιμώμενες τιμές ROIs (y) σε διαφορετικές ηλικίες εκτιμώνται με γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιώντας τους συντελεστές γ_0 και β της ηλικίας και της εκπαίδευσης. Οι υπόλοιποι υπολογίζονται ως η διαφορά $y - \hat{y}$ και τελικά εκπαιδεύονται ταξινομητές SVM για την ταξινόμηση ασθενών και την αντιμετώπιση του προβλήματος της πρώιμης διάγνωσης: HC vs MCI, MCI vs. AD και HC vs AD. Η πλήρης διαδικασία των δύο τελευταίων σταδίων εφαρμόζεται ξεχωριστά για κάθε φύλο [6].	30
1.8	Αρχιτεκτονική του CNN [7]	32
2.1	Παράδειγμα δέντρου απόφασης [8]	37
2.2	Τυχαίο δάσος με χρήση μέσου όρου για υπολογισμό του τελικού αποτελέσματος [9]	39
2.3	Γραμμικό SVM μοντέλο για δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης [10]	42
2.4	Καμπύλη ROC για αποδοτικό και μη αποδοτικό ταξινομητή [11]	45
2.5	Παράδειγμα 10-fold Διασταυρωμένης Επικύρωσης	46

3.1	Κατανομή των στιγμιοτύπων ανά κατηγορία διάγνωσης	56
3.2	Σύγκριση Διαγραμμάτων Διασποράς: (a) Αρχικές μετρήσεις όγκου - ηλικίας, (b) Μετρήσεις μετά την εφαρμογή γραμμικής παλινδρόμησης, (c) Μετρήσεις μετά την κανονικοποίηση z-score	58
3.3	Μεταβάσεις μεταξύ διαφορετικών διαγνωστικών ομάδων με την πάροδο του χρόνου	59
3.4	Κατανομή ασθενών σε MCIp και MCIs	59
3.5	Προεπεξεργασία του αρχικού συνόλου δεδομένων για την κατηγοριοποίηση MCIp-MCIs. Ο εκάστοτε συνολικός αριθμός στιγμιοτύπων συμβολίζεται με I και ο συνολικός αριθμός ασθενών με n	61
4.1	Ραβδόγραμμα αποτελεσμάτων των τιμών Shapley	67
4.2	Διάγραμμα σύνοψης αποτελεσμάτων των τιμών Shapley	68
4.3	Αποτελέσματα αντιφατικών παραδειγμάτων Permute Attack για τον ταξινομητή SVM	69
4.4	Παράδειγμα 1ο: Αντιφατικά παραδείγματα για τυχαίο δείγμα του συνόλου δεδομένων	70
4.5	Παράδειγμα 2ο: Αντιφατικά παραδείγματα για τυχαίο δείγμα του συνόλου δεδομένων	70
4.6	Παράδειγμα 3ο: Αντιφατικά παραδείγματα για τυχαίο δείγμα του συνόλου δεδομένων	71
4.7	Πλήθος φορών επιλογής κάθε χαρακτηριστικού για την αλλαγή διάγνωσης από MCIs σε MCIp	72
4.8	Πλήθος φορών επιλογής κάθε χαρακτηριστικού για την αλλαγή διάγνωσης από MCIp σε MCIs	73

Κατάλογος Πινάκων

3.1	Πλήθος ασθενών ανά κατηγορία διάγνωσης	54
3.2	Συγχώνευση διαγνώσεων και πλήθος ασθενών ανά διάγνωση	55
4.1	Αποτελέσματα ταξινομητών με χρήση της μέσης τιμής για την αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.	65
4.2	Αποτελέσματα ταξινομητών με χρήση της διαμέσου για την αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων	66
4.3	Βέλτιστα αποτελέσματα ταξινόμησης	66
4.4	Σύγκριση αποτελεσμάτων μεθόδων ερμηνευσιμότητας	74

Κεφάλαιο 1

Εγκέφαλος και Γήρανση

Η μελέτη της εξέλιξης της ήπιας μορφής νοητικής εξασθένησης και της άνοιας απαιτεί μια βασική κατανόηση της πολύπλοκης ανατομίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Η διερεύνηση των υποκείμενων ανατομικών δομών που εμπλέκονται στις ασθένειες αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάλυση της εξέλιξής τους. Στο πλαίσιο αυτό, παρουσιάζονται οι βασικές ανατομικές δομές του εγκεφάλου.

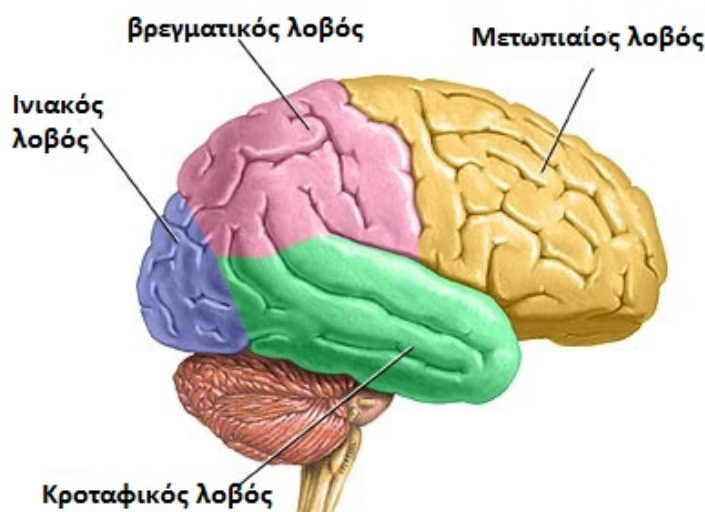
1.1 Ανατομία του Εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος είναι ένα από τα σημαντικότερα ανθρώπινα όργανα και έχει κρίσιμο ρόλο για τη λειτουργία του ανθρώπινου σώματος. Αποτελεί το κέντρο του νευρικού συστήματος ενώ παράλληλα ελέγχει και συντονίζει πολλές σύνθετες διεργασίες που εμπλέκονται στην ανθρώπινη συμπεριφορά και λειτουργία. Αποτελείται από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια (cerebral hemispheres), την παρεγκεφαλίδα (cerebellum) και το στέλεχος του εγκεφάλου (brainstem) [12].

- **Εγκεφαλικά ημισφαίρια:** Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούνται από ένα εξωτερικό τμήμα (φαιά ουσία) που περιέχει σώματα κυττάρων, ένα εσωτερικό τμήμα (λευκή ουσία) που αποτελείται από νευροάξονες και απο τις κοιλίες, που είναι χώροι γέματοι με εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Αυτή η περιοχή του εγκεφάλου είναι υπεύθυνη για πολλές λειτουργίες, όπως η επεξεργασία πληροφοριών, ο έλεγχος των αισθήσεων, η μνήμη και η λήψη αποφάσεων. Ως το μεγαλύτερο κομμάτι του εγκεφάλου, τα εγκεφαλικά ημισφαίρια εκκινούν και συντονίζουν την κίνηση. Επιπλέον επιτρέπουν την ομιλία, την κρίση, τη σκέψη και τη λογική, την επίλυση προβλημάτων, τα συναισθήματα και τη μάθηση. Η λειτουργία τους σχετίζεται με την όραση, την ακοή, την αφή και τις άλλες αισθήσεις.

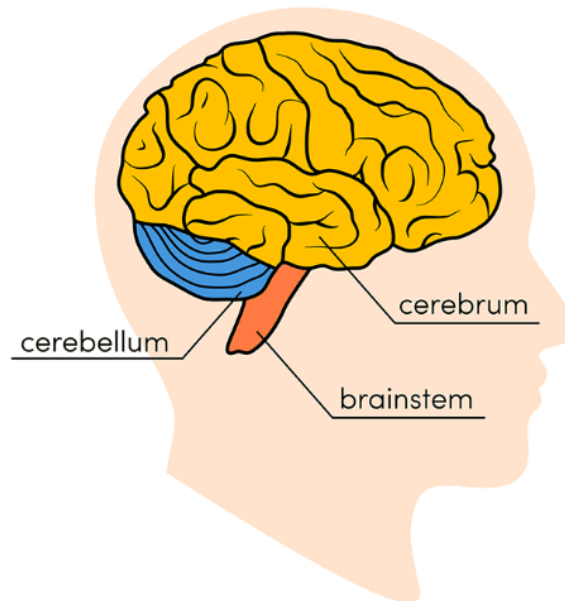
Επιπλέον, τα εγκεφαλικά ημισφαίρια μπορούν να διαιρεθούν σε 4 λοβούς (Εικόνα 1.1). Κάθε ημισφαίριο έχει τον μετωπιαίο, τον κροταφικό, τον βρεγματικό και τον ινιακό λοβό. Συγκεκριμένα ο μετωπιαίος λοβός αναλαμβάνει τη λήψη αποφάσεων, ελέγχει τη συμπεριφορά και την κίνηση του σώματος. Ο ινιακός λοβός είναι υπεύθυνος για την αντίληψη οπτικών ερεθισμάτων και την επεξεργασία εικόνας ενώ μέσω του βρεγματικού λοβού επιτυγχάνεται η αντίληψη της γλώσσας, η όραση, η αφή, η κιναισθησία και η μνήμη ερεθισμάτων. Ακόμη, ο κροταφικός λοβός είναι υπεύθυνος για την κατανόηση της γλώσσας, την ακοή, τη μνήμη και την οργάνωση δεδομένων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο κροταφικός λοβός περιέχει τρεις έλικες, την κατώτερη, τη μέση και την ανώτερη κροταφική έλικα. Συγκεκριμένα η κατώτερη κροταφική έλικα σχετίζεται με την αναγνώριση προσώπων και σχηματικών. Μπορεί επίσης να εμπλέκεται στην αντίληψη του προσώπου και στην αναγνώριση αριθμών και λέξεων. Ακόμα, ενδιαφέρον παρουσιάζει και η ατρακτοειδής έλικα που βρίσκεται στην επιφάνεια του κροταφικού και του ινιακού λοβού και σχετίζεται με την όραση, συγκεκριμένα με την αναγνώριση αντικειμένων, την ανάγνωση και την αντίληψη προσώπων.



ΕΙΚΟΝΑ 1.1: Λοβοί του εγκεφάλου [1].

- **Στέλεχος του εγκεφάλου:** Το στέλεχος συνδέει τον εγκέφαλο με το νωτιαίο μυελό και περιλαμβάνει τη μεσοεγκεφαλική στεφάνη (midbrain), τη γέφυρα (pons) και το μυελό (medulla). Ενεργεί ως κέντρο αναμετάδοσης που συνδέει τα εγκεφαλικά ημισφαίρια και την παρεγκεφαλίδα με το νωτιαίο μυελό. Είναι υπεύθυνο για πολλές αυτόματες λειτουργίες όπως η αναπνοή, ο καρδιακός ρυθμός, η θερμοκρασία του σώματος, οι κύκλοι εγρήγορσης και ύπνου, η πέψη, το φτέρνισμα, ο βήχας, ο έμετος και η κατάποση.
- **Παρεγκεφαλίδα:** Η παρεγκεφαλίδα είναι ομάδα νευρώνων που έχει το μέγεθος μίας γροθιάς και βρίσκεται στο πίσω μέρος του κεφαλιού. Ελέγχει τη συντονισμένη κίνηση



ΕΙΚΟΝΑ 1.2: Βασική ανατομία του εγκέφαλου: εγκεφαλικά ημισφαίρια, στέλεχος και παραγκεφαλίδα [2].

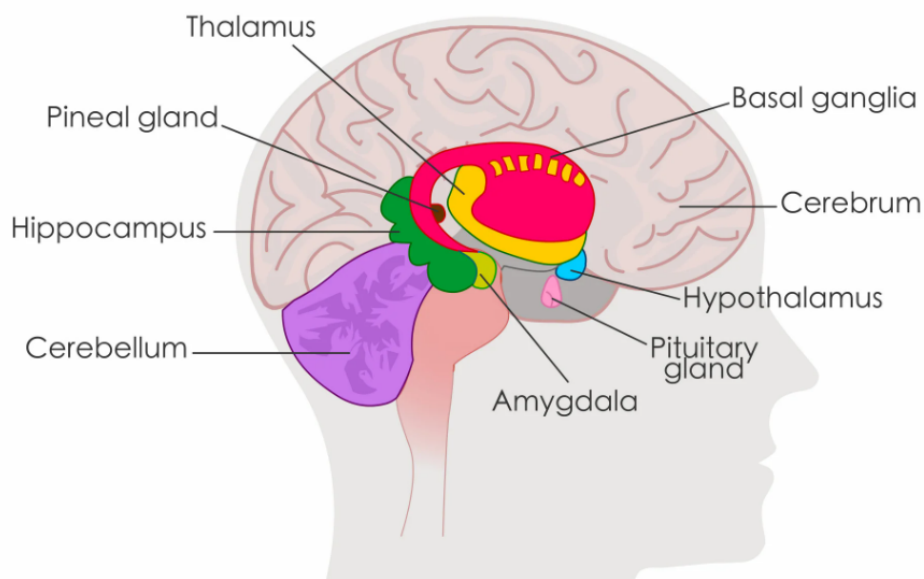
των εκούσιων μυών και τη διατήρηση της στάσης και της ισορροπίας. Επιπλέον, έχει συσχετιστεί με τη σκέψη, τα συναισθήματα, την κοινωνική συμπεριφορά καθώς και με την εθιστική συμπεριφορά, τον αυτισμό και τη σχιζοφρένεια.

Εντός του εγκεφάλου, ορισμένες περιοχές χρήζουν περαιτέρω εξέτασης λόγω της σημασίας τους στη γνωστική λειτουργία.

- **Ιππόκαμπος:** Ο ιππόκαμπος (hippocampus), ο οποίος βρίσκεται στο μέσο κροταφικό λοβό, έχει κεντρικό ρόλο στη λειτουργία της μνήμης, ιδίως στην αποθήκευση των αναμνήσεων. Επιπλέον, τα περίπλοκα κυκλώματά του και οι αλληλεπιδράσεις του με άλλες περιοχές του εγκεφάλου συμβάλλουν στη μάθηση καθώς και στην ικανότητα πλοήγησης στο χώρο.
- **Αμυγδαλή:** Η αμυγδαλή (amygdala), που βρίσκεται στον κροταφικό λοβό, είναι μια δομή σε σχήμα αμυγδάλου που κατέχει κεντρικό ρόλο στην αξιολόγηση και στην απόδοση συναισθηματικής σημασίας σε ερεθίσματα, στο φόβο, στην κοινωνική συμπεριφορά και στην ερμηνεία των εκφράσεων του προσώπου.
- **Θάλαμος:** Ο θάλαμος (thalamus) βρίσκεται στο κέντρο του εγκεφάλου και χρησιμεύει ως σταθμός αναμετάδοσης των αισθητηριακών πληροφοριών, κατευθύνοντάς τις στις κατάλληλες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού. Συγκεκριμένα, αναμεταδίδει οπτικές,

ακουστικές και άλλες αισθητηριακές εισροές. Ο θάλαμος συμβάλλει επίσης στην προσοχή, στη διέγερση και στη συνείδηση, ρυθμίζοντας τη ροή των πληροφοριών σε ολόκληρο τον εγκέφαλο.

- **Υποθάλαμος:** Ο υποθάλαμος (hypothalamus), που βρίσκεται κάτω από τον θάλαμο, χρησιμεύει ως ζωτικός σύνδεσμος μεταξύ του νευρικού συστήματος και του ενδοκρινικού συστήματος. Διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση βασικών σωματικών λειτουργιών, όπως η θερμοκρασία του σώματος, η πείνα, η δίψα και ο ύπνος. Παράλληλα, ο υποθάλαμος ελέγχει την απελευθέρωση ορμονών από την υπόφυση, λειτουργώντας ως κύριος ρυθμιστής του ενδοκρινικού συστήματος. Έχει επίσης ρόλο στις συναισθηματικές αντιδράσεις και εμπλέκεται στην έκφραση συμπεριφορών που σχετίζονται με την επιβίωση, την αναπαραγωγή και το στρες. Μέσω του πολύπλοκου δικτύου συνδέσεων και του ελέγχου της ορμονικής απελευθέρωσης, ο υποθάλαμος συμβάλλει στη διατήρηση της ομοιόστασης και ενορχηστρώνει διάφορες φυσιολογικές διεργασίες σε όλο το σώμα.
- **Βασικά γάγγλια:** Βρίσκονται βαθιά μέσα στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και αποτελούν ένα πολύπλοκο δίκτυο. Έχουν κρίσιμο ρόλο στον κινητικό έλεγχο, στη μάθηση με βάση την ανταμοιβή και στη διαμόρφωση των εκούσιων κινήσεων. Η δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων (basal ganglia) μπορεί να οδηγήσει σε κινητικές διαταραχές όπως η νόσος του Πάρκινσον και η νόσος του Χάντινγκτον.
- **Επίφυση:** Η επίφυση (pineal gland) είναι ένας μικρός ενδοκρινής αδένας που βρίσκεται βαθιά μέσα στον εγκέφαλο και είναι γνωστή για το ρόλο της στην παραγωγή μελατονίνης, μιας ορμόνης που εμπλέκεται στη ρύθμιση των κύκλων ύπνου-αφύπνισης. Η επίφυση δέχεται εισροές από τον αμφιβληστροειδή, επιτρέποντάς της να ανταποκρίνεται στις αλλαγές του φωτός. Έχει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση του εσωτερικού ρολογιού του σώματος και στο συντονισμό διαφόρων φυσιολογικών διεργασιών. Επιπλέον, η επίφυση έχει συσχετιστεί με τη ρύθμιση της διάθεσης και τη διαμόρφωση των αναπαραγωγικών λειτουργιών. Αν και σχετικά μικρή, η επίφυση ασκεί σημαντική επιρροή στον ύπνο και στη συνολική ευεξία του ανθρώπου.
- **Υπόφυση:** Η υπόφυση (pituitary gland) είναι μια μικρή δομή σε μέγεθος μπιζελιού που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου και συνδέεται με τον υποθάλαμο μέσω ενός λεπτού στελέχους που ονομάζεται υποφυσιακός μίσχος. Παρά το μικρό της μέγεθος, η υπόφυση ασκεί σημαντικό έλεγχο στο ενδοκρινικό σύστημα του σώματος. Χωρισμένη σε δύο κύρια μέρη, την πρόσθια και την οπίσθια υπόφυση, απελευθερώνει πολυάριθμες ορμόνες που ρυθμίζουν την ανάπτυξη, τον μεταβολισμό, την αναπαραγωγή, την αντίδραση στο στρες και άλλες ζωτικές λειτουργίες. Μέσω της ορμονικής της επίδρασης, συμβάλλει στη ρύθμιση και το συντονισμό της δραστηριότητας διαφόρων οργάνων και αδένων σε όλο το σώμα.



ΕΙΚΟΝΑ 1.3: Βασική ανατομία του εγκεφάλου: ιππόκαμπος, αμυγδαλή, θάλαμος, υποθάλαμος, γάγγλια, επίφυση και υπόφυση[3]

1.2 Γήρανση του Εγκεφάλου

Η φυσιολογική διαδικασία γήρανσης συνοδεύεται από διάφορες αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η κατανόηση των τυπικών αυτών αλλαγών είναι απαραίτητη για τη διάκριση μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και των παθολογικών καταστάσεων, όπως η Ήπιας Μορφής Νοητική Εξασθένηση (Mild Cognitive Impairment - MCI) ή η άνοια. Αυτές οι αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία, μπορεί να περιλαμβάνουν μειώσεις του όγκου του εγκεφάλου, ιδίως του ιππόκαμπου, καθώς και αύξηση του όγκου των κοιλιών. Οι τροποποιήσεις αυτές μπορεί να προκαλέσουν γνωστική έκπτωση και ειδικότερα, δυσκολίες στη μνήμη και στην προσοχή [13]. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτές οι αλλαγές θεωρούνται φυσιολογικό μέρος της διαδικασίας γήρανσης και δεν υποδηλώνουν απαραίτητα την ύπαρξη νευροεκφυλιστικής διαταραχής. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι συχνά αναπτύσσουν αντισταθμιστικές στρατηγικές για να προσαρμοστούν σε αυτές τις επιδεινώσεις, αναδεικνύοντας την αξιοσημείωτη πλαστικότητα του εγκεφάλου και την ικανότητά του να αναδιοργανώνεται [14].

Εκτός από τη φυσική διαδικασία γήρανσης, ιδιαίτερα σημαντική είναι και η διερεύνηση των καταστάσεων που επηρεάζουν τη γνωστική λειτουργία, πέρα από αυτό που αναμένεται με τη φυσιολογική γήρανση. Μια τέτοια κατάσταση είναι η ήπιας μορφής νοητική εξασθένηση (MCI), η οποία αποτελεί ένα στάδιο μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και της άνοιας. Η MCI χαρακτηρίζεται από αξιοσημείωτες αλλαγές στις γνωστικές ικανότητες που είναι μετρήσιμες, αλλά όχι αρκετά σοβαρές ώστε να παρεμβαίνουν σημαντικά στις καθημερινές δραστηριότητες. Η κατανόηση της MCI είναι ιδιαίτερα σημαντική για την κατανόηση της εξέλιξης προς την άνοια, μια νευρολογική διαταραχή που προκαλεί σημαντική γνωστική και λειτουργική παρακμή. Μελετώντας την εξέλιξη από τη φυσιολογική γήρανση έως την MCI

και την άνοια, μπορούμε να αποκτήσουμε γνώσεις σχετικά με τους πιθανούς δείκτες που σχετίζονται με τη γνωστική επιδείνωση.

1.3 Ήπιας Μορφής Νοητική Εξασθένηση

Η Ήπιας Μορφής Νοητική Εξασθένηση (MCI) είναι μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από εξασθένηση των γνωστικών ικανοτήτων, η οποία υπερβαίνει τις φυσιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία, αλλά δεν είναι αρκετά σοβαρή για να πληρεί τα κριτήρια για άνοια. Αναλυτικότερα αποτελεί μία μεταβατική κατάσταση μεταξύ των γνωστικών αλλαγών της φυσιολογικής γήρανσης και της πιο σοβαρής γνωστικής εξασθένησης που σχετίζεται με την άνοια [15]. Τα γνωστικά προβλήματα που παρουσιάζονται στους ασθενείς είναι μεγαλύτερα από αυτά που αναμένονται για την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης του ατόμου, αλλά δεν επηρεάζουν σημαντικά τις καθημερινές του δραστηριότητες.

Μεταξύ των υποτύπων της MCI, υπάρχουν τέσσερις κύριες ταξινομήσεις [16]:

- **Αμνησιακό MCI ενός τομέα:** Αυτός ο υποτύπος επηρεάζει κυρίως τη μνήμη, οδηγώντας σε δυσκολίες διατήρησης νέων πληροφοριών.
- **Μη αμνησιακό MCI ενός τομέα:** Σε αυτόν τον υποτύπο, παρατηρείται γνωστική εξασθένηση σε άλλους τομείς εκτός της μνήμης, όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες, η γλώσσα ή οι οπτικοχωρικές ικανότητες. Ο συγκεκριμένος τομέας που επηρεάζεται, μπορεί να διαφέρει από άτομο σε άτομο.
- **Αμνησιακό MCI Πολλών Τομέων:** Τα άτομα με αυτόν τον υποτύπο εμφανίζουν βλάβες σε πολλαπλούς γνωστικούς τομείς, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης.
- **Μη Αμνησιακό MCI Πολλών Τομέων:** Αυτή η ταξινόμηση περιλαμβάνει διαταραχές σε πολλαπλούς γνωστικούς τομείς, ωστόσο η μνήμη δεν είναι ο πρωταρχικός τομέας που επηρεάζεται. Οι συγκεκριμένοι γνωστικοί τομείς που επηρεάζονται, μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ατόμων.

Αυτοί οι υπότυποι χρησιμεύουν για την καλύτερη κατανόηση και τον χαρακτηρισμό του γνωστικού προφίλ των ατόμων με MCI. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η MCI μπορεί επίσης να ταξινομηθεί περαιτέρω σε πρώιμη MCI (Early Mild Cognitive Impairment - EMCI) και όψιμη MCI (Late Mild Cognitive Impairment - LMCI). Η EMCI χαρακτηρίζεται από ένα αμνησιακό προφίλ ενός μόνο τομέα, όπου η μνήμη είναι ο πρωταρχικός γνωστικός τομέας που επηρεάζεται. Από την άλλη πλευρά, η LMCI χαρακτηρίζεται από την παρουσία γνωστικής εξασθένησης πολλών τομέων [17].

Αξίζει να αναφερθεί ότι η ταξινόμηση των υποτύπων MCI μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται. Η ταξινόμηση που χρησιμοποιείται στο πλαίσιο

αυτό, ακολουθεί μια νευροψυχολογική προσέγγιση, αλλά είναι σημαντικό να αναγνωρισθεί ότι άλλες μελέτες μπορεί να χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια για την κατηγοριοποίηση.

Για τη διάγνωση του MCI, υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις που μπορούν να ακολουθηθούν. Η εξέταση Mini-Mental State Examination (MMSE) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του MCI και έχει ευαισθησία 45% έως 60% και ειδικότητα 65% έως 90%. Ένα άλλο εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί είναι η γνωστική αξιολόγηση Montreal (MoCA), η οποία έχει βρεθεί ότι είναι ακόμα πιο ευαίσθητη για την ακριβή διάκριση των ατόμων με MCI από εκείνα με φυσιολογική νόηση. Η δοκιμασία Mini-Cog, η οποία συνδυάζει τη δοκιμασία σχεδίασης ρολογιού με μια δοκιμασία ανάκλησης τριών λέξεων, αποτελεί επίσης μια γρήγορη και αποδοτική επιλογή [18].

1.4 Άνοια

Η άνοια είναι μια χρόνια και προοδευτική νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σοβαρή πτώση των γνωστικών λειτουργιών, η οποία επηρεάζει τη μνήμη, τη σκέψη, την κατανόηση, την ομιλία και την καθημερινή λειτουργία του ατόμου.

Τα συμπτώματα της άνοιας περιλαμβάνουν απώλεια μνήμης, σύγχυση, δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών εργασιών, δυσκολίες στην ομιλία και στην κατανόηση, αλλαγές στη διάθεση και στη αλλαγές συμπεριφορά.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται συνοπτικά κάποια από τα συνηθέστερα είδη άνοιας [19].

- **Νόσος του Alzheimer:** Η νόσος του Alzheimer (Alzheimer's Disease - AD) είναι η πιο διαδεδομένη μορφή άνοιας και χαρακτηρίζεται από αργή προοδευτική παρακμή. Τα συμπτώματα σε πρώιμο στάδιο περιλαμβάνουν διαταραχή της βραχυπρόθεσμης μνήμης και ελλείμματα στη γνωστική ικανότητα.
- **Αγγειακή άνοια:** Γνωστή και ως άνοια πολλαπλών εμφραγμάτων, είναι η δεύτερη πιο διαδεδομένη μορφή άνοιας. Προκαλείται από καταστάσεις που εμποδίζουν ή μειώνουν τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο, με το εγκεφαλικό επεισόδιο να είναι η πιο κοινή αιτία. Τα συμπτώματα μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με τις προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου και τη σοβαρότητα της βλάβης των αιμοφόρων αγγείων. Η μνήμη μπορεί να μην επηρεάζεται αλλά μπορεί να εμφανιστεί μια ξαφνική αλλαγή στην γνωστική ικανότητα μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο.
- **Άνοια του σώματος Lewy:** Η άνοια του σώματος Lewy (Lewy Body Dementia - LBD) προκαλείται από ανώμαλες εναποθέσεις της πρωτεΐνης α-συνουκλείνης (σωματίνα Lewy) στο εσωτερικό των νευρώνων. Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν αυξομειώσεις στη νόηση που σχετίζονται με παρκινσονισμό, μειωμένη γνωστική ικανότητα, οπτικές ψευδαισθήσεις και ελλείμματα στην οπτική αντίληψη.

- **Μετωποκροταφική άνοια:** Αυτός ο τύπος άνοιας χαρακτηρίζεται από πιο εμφανείς αλλαγές της προσωπικότητας και διαταραχές της συμπεριφοράς, όπως αναστολή, απάθεια, επιθετικότητα. Η διαταραχή της μνήμης είναι λιγότερο εμφανής στα πρώιμα στάδια.

Για τη διάγνωση της άνοιας είναι απαραίτητη μια ολοκληρωμένη κλινική αξιολόγηση. Ακολουθεί μια περίληψη της διαγνωστικής διαδικασίας [20]:

1. Νοητική εξέταση: Πραγματοποιείται μια σύντομη νοητική εξέταση για την αξιολόγηση των γνωστικών ικανοτήτων.
2. Φυσική εξέταση: Πραγματοποιείται φυσική εξέταση για τον εντοπισμό πιθανών αιτιών ή παραγόντων που συμβάλλουν στην άνοια. Για παράδειγμα, εστιακές νευρολογικές ανωμαλίες μπορεί να υποδηλώνουν εγκεφαλικό επεισόδιο.
3. Εργαστηριακές εξετάσεις: Μπορούν να διεξαχθούν διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων της λειτουργίας του θυρεοειδούς και των επιπέδων της βιταμίνης B12.
4. Δομική απεικόνιση του εγκεφάλου: Απεικονιστικές τεχνικές όπως η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιούνται για την εξέταση του εγκεφάλου για δομικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της ατροφίας, των εμφραγμάτων και των όγκων.

1.5 Εξέλιξη MCI σε Άνοια

Η μετάβαση από την MCI στην άνοια είναι μια σύνθετη και πολυπαραγοντική διαδικασία. Αν και δεν εξελίσσονται όλα τα άτομα με MCI σε άνοια, η MCI θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας [21]. Συγκεκριμένα, υπολογίζεται ότι περίπου το 33% των ασθενών με MCI εξελίσσονται σε ασθενείς με άνοια [22]. Πολλοί παράγοντες συμβάλλουν σε αυτή την εξέλιξη, συμπεριλαμβανομένων των υποκείμενων νευροεμφυλιστικών διεργασιών και των ειδικών για το άτομο παραγόντων κινδύνου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η MCI μπορεί να αντιπροσωπεύει τα πρώιμα στάδια νευροεμφυλιστικών ασθενειών, όπως η νόσος του Alzheimer, η οποία αποτελεί την πιο κοινή αιτία άνοιας. Η συσσώρευση αμυλοειδών πλακών και δεσμών tau στον εγκέφαλο, μαζί με άλλες παθολογικές αλλαγές, οδηγεί σε προοδευτική απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων και επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας [23].

Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι δεν προκαλούνται όλες οι περιπτώσεις MCI από νευροεμφυλιστικές νόσους. Ορισμένα άτομα με MCI μπορεί να έχουν γνωστικές διαταραχές που οφείλονται σε άλλους παράγοντες, όπως αγγειακές παθήσεις, παρενέργειες φαρμάκων ή ψυχολογικούς παράγοντες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η εξέλιξη σε άνοια μπορεί να επηρεάζεται από την υποκείμενη αιτία και την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων ή των θεραπειών [24],[25].

Επιπρόσθετα, ορισμένοι παράγοντες, όπως η ηλικία, η παρουσία ορισμένων γενετικών δεικτών (π.χ. το αλληλόμορφο APOE ε4), η σοβαρότητα και το πρότυπο των γνωστικών διαταραχών και η παρουσία άλλων καταστάσεων υγείας, μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εξέλιξης του MCI σε άνοια [26].

1.6 Διαχρονικά Δεδομένα και Μοντελοποίηση της Εξέλιξης της Νόσου

Η αξιοποίηση διαχρονικών δεδομένων έχει κρίσιμο ρόλο στην κατανόηση της δυναμικής διαδικασίας εξέλιξης από την MCI στην άνοια. Οι διαχρονικές μελέτες παρέχουν μια μοναδική ευκαιρία να καταγραφούν οι αλλαγές στη γνωστική λειτουργία με την πάροδο του χρόνου, επιτρέποντας τη διερεύνηση πιθανών δεικτών ή βιοδεικτών που μπορεί να υποδεικνύουν τον κίνδυνο ή τα πρώιμα στάδια της άνοιας. Επιπλέον, οι διαχρονικές μελέτες βοηθούν στον καθορισμό παραγόντων που επηρεάζουν τη νόσο, όπως οι επιλογές ή οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής. Ωστόσο, η εξαγωγή ουσιαστικών πληροφοριών από διαχρονικά δεδομένα είναι ιδιαίτερα σύνθετη. Για το σκοπό αυτό μπορεί να εφαρμοστεί η μοντελοποίηση της εξέλιξης της νόσου με τη χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης.

Η μοντελοποίηση της εξέλιξης μιας νόσου - Disease Progression Modeling (DPM)- είναι μία τεχνική που χρησιμοποιείται για την μελέτη μιας ασθένειας με την πάροδο του χρόνου. Συμπεριλαμβάνει την ανάπτυξη στατιστικών μοντέλων ή μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης και την εκπαίδευση τους με ιατρικά δεδομένα.

Στόχος του DPM είναι ο εντοπισμός μοτίβων στα δεδομένα ώστε να μελετηθεί η εξέλιξη της νόσου και πιθανές θεραπείες. Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει την πρόβλεψη πιθανών σταδίων εξέλιξης της ασθένειας, τον εντοπισμό βιοδεικτών ή γενετικών δεικτών που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου και τον υπολογισμό της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας.

Το DPM χωρίζεται σε τρεις κλάσεις, την εμπειρική -empirical-, την ημι-μηχανιστική -semi-mechanistic- και τη βιολογική -biological-. Τα empirical μοντέλα βασίζονται αποκλειστικά σε δεδομένα και δεν περιγράφουν βιολογικές διεργασίες. Ουσιαστικά, αποτελούν μαθηματικά εργαλεία για την μελέτη δεδομένων. Αντίθετα, τα biological DPM περιγράφουν βιολογικές, παθοφυσιολογικές και φαρμακολογικές διεργασίες σε μοριακό επίπεδο, με όσο το δυνατόν περισσότερες λεπτομέρειες. Τα semi-mechanistic DPM χρησιμοποιούνται για τις ενδιάμεσες περιπτώσεις [27]. Στη συνέχεια, θα αναλυθούν empirical DPM για την μελέτη ποικίλων νόσων και ιδιαίτερα της άνοιας.

1.7 Σχετικές Έρευνες

Στον τομέα της μοντελοποίησης της εξέλιξης της νόσου για την άνοια, η ενσωμάτωση τεχνικών μηχανικής μάθησης έχει ανοίξει νέους δρόμους για έρευνα και ανάλυση. Οι μέθοδοι

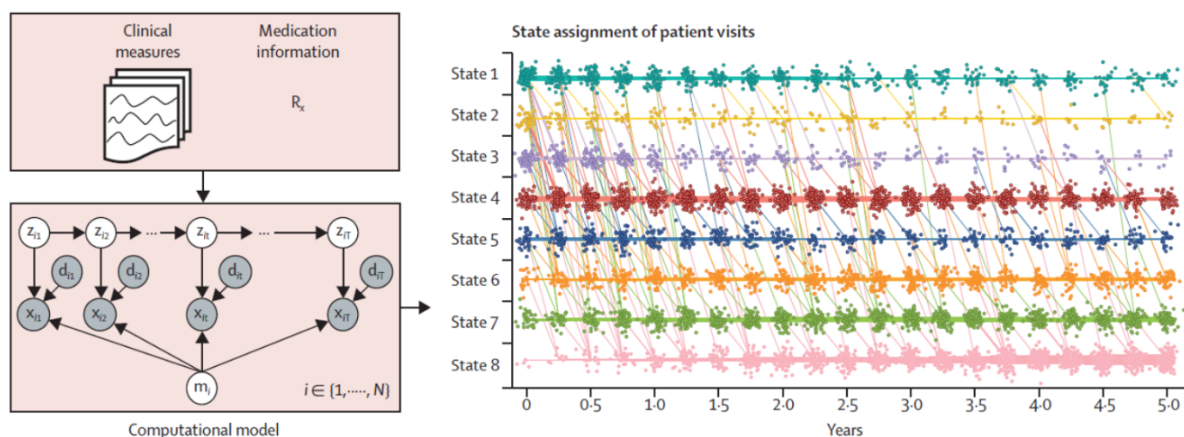
μηχανικής μάθησης έχουν χρησιμοποιηθεί για την εξέταση συνόλων δεδομένων μεγάλης κλίμακας, την αποκάλυψη περίπλοκων μοτίβων στην εξέλιξη της νόσου και την ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων για την παρακολούθηση της μετάβασης από την MCI στην άνοια. Αξιοποιώντας τη δύναμη των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, οι ερευνητές μπορούν να εξάγουν σημαντικές πληροφορίες από πολύπλοκα δεδομένα, να βελτιώσουν την ακρίβεια της πρόβλεψης της νόσου και να διερευνήσουν πιθανούς βιοδείκτες που σχετίζονται με την άνοια. Μία εκταταμένη ανάλυση των συγκεκριμένων μεθόδων μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιήθηκαν στις έρευνες που αναφέρονται στη συνέχεια θα παρουσιαστεί στο Κεφάλαιο 2 καθώς είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε την αυξανόμενη σημασία της μηχανικής μάθησης στην προώθηση της κατανόησης της εξέλιξης της νόσου στην άνοια.

Μία από τις πιο κλασικές τεχνικές για την μοντελοποίηση της εξέλιξης μιας νόσου είναι η χρήση στατιστικών μοντέλων. Για παράδειγμα, οι McDonnell κ.α. [28] μοντελοποίησαν την εξέλιξη της νόσου του Alzheimer (AD) χρησιμοποιώντας παλινδρομικές στατιστικές μεθόδους (regression based) με στόχο τον υπολογισμό του μακροχρόνιου κόστους του AD. Για την μοντελοποίηση της νόσου χρησιμοποιήθηκαν δημογραφικά δεδομένα, όπως η ηλικία και το φύλο και κλινικά δεδομένα, όπως η γνωστική και η σωματική λειτουργία. Επιπλέον, στα δεδομένα συμπεριλήφθηκε ο τύπος κατοικίας, η θνησιμότητα και ο χρόνος.

Ένα από τα μειονεκτήματα της χρήσης στατιστικών μοντέλων για DPM είναι ότι για την ανάπτυξη στατιστικών μοντέλων απαιτούνται πολλές υποθέσεις. Στο αποτέλεσμα δεν λαμβάνεται υπόψη η ύπαρξη εξωτερικών παραγόντων καθιστώντας το μοντέλο ανακριβές [29]. Ουσιαστικά, για τη χρήση στατιστικών μοντέλων απαιτείται μία υπόθεση της επίδρασης των μεταβλητών εισόδου και στη συνέχεια, συσχέτιση με τη μεταβλητή εξόδου με την υπόθεση αυτή. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η πρόβλεψη αλλά δεν δίνεται προτεραιότητα στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Η τεχνητή νοημοσύνη είναι δυνατό να δώσει λύση στο πρόβλημα αυτό. Συγκεκριμένα, η πρόσφατη ραγδαία εξέλιξη της τεχνητής νοημοσύνης καθιστά εφικτή τη χρήση διαφόρων τεχνικών machine learning (ML) για τη μοντελοποίηση της εξέλιξης ασθενειών. Με τη χρήση της προσφέρεται η δυνατότητα μοντελοποίησης της σχέσης των δεδομένων εισόδου και εξόδου και η μετέπειτα γενίκευση της σχέσης αυτής σε καινούρια δεδομένα. Επιπλέον, τα μοντέλα ML επιτρέπουν τη διαχείριση περίπλοκων δεδομένων, με πολλές μεταβλητές εισόδου και χρησιμοποιούνται για την εύρεση μοτίβων και σχέσεων στα δεδομένα αυτά, αλλά και για πρόβλεψη [30].

Οι K. Severson κ.α. [4] ανέπτυξαν ένα στατιστικό μοντέλο για την μελέτη της εξέλιξης της νόσου του Parkinson (PD), το οποίο συμπεριλαμβάνει μεταξύ άλλων την επίδραση τυχόν φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει ο ασθενής. Συγκεκριμένα, προτάθηκαν στάδια της ασθένειας που χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένα συμπτώματα και μοτίβα εξέλιξης που προσδιορίστηκαν με βάση διαχρονικά δεδομένα. Για τη μοντελοποίηση χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο Markov με στόχο την εύρεση κάποιων κλινικά χρήσιμων σταδίων, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση φαρμακευτικής αγωγής. Αξίζει να σημειωθεί ότι κάθε στάδιο χαρακτηρίζεται από ένα μοντέλο που περιγράφει την πιθανότητα μετάβασης σε άλλο στάδιο και ένα μοντέλο παρακολούθησης που περιγράφει την κατανομή των κλινικών μετρήσεων, που σχετίζονται με το εκάστοτε στάδιο. Το μοντέλο για την μετάβαση σε επόμενο στάδιο επιτρέπει στους ασθενείς να μεταβούν μόνο σε πιο εξελιγμένο στάδιο της ασθένειας. Ωστόσο, ένας

ασθενής μπορεί να παραλείψει στάδια. Συνεπώς, οι ασθενείς μπορούσαν να ακολουθήσουν αρκετά σύνθετα μονοπάτια της εξέλιξης της νόσου, ικανοποιώντας την υπόθεση, με βάση την οποία, τα επιμέρους στάδια του AD δεν είναι διακριτά, αλλά πιθανόν να αλληλοκαλύπτονται.



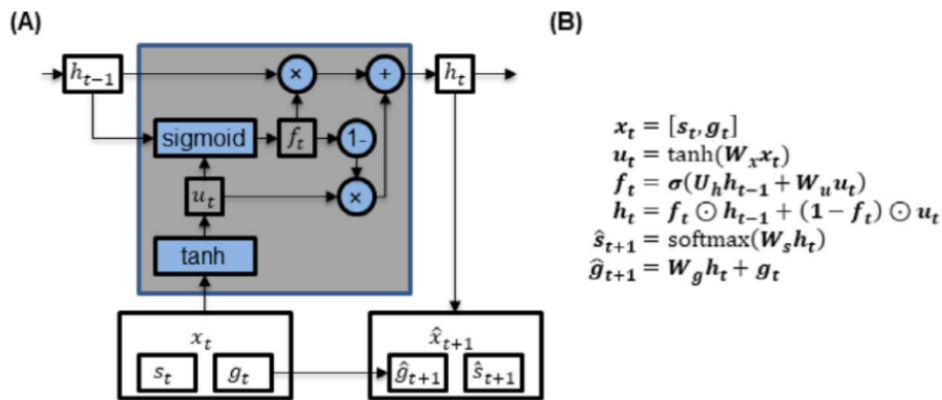
ΕΙΚΟΝΑ 1.4: Το μοντέλο Markov που αναπτύχθηκε χρησιμοποιεί διαχρονικά δεδομένα για την μοντελοποίηση της εξέλιξης της PD. Θεωρείται ότι υπάρχουν διακριτά στάδια της νόσου, τα οποία ωστόσο δεν είναι καθορισμένα, αλλά προσδιορίζονται κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης του μοντέλου. Κάθε στάδιο ορίζεται από κάποια συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά και μοτίβα εξέλιξης της νόσου [4]

Οι J. Zhou κ.α. [31] χρησιμοποίησαν multi-task modeling, μια προσέγγιση μηχανικής μάθησης, όπου ένα ενιαίο μοντέλο εκπαιδεύεται για την ταυτόχρονη εκτέλεση πολλαπλών παρόμοιων εργασιών, για να προβλέψουν την εξέλιξη του AD, η οποία υπολογίστηκε από μετρήσεις της νοητικής ικανότητας του εγκεφάλου καθώς και για την επιλογή των κατάλληλων βιοδεικτών που υποδεικνύουν την εξέλιξη της ασθένειας. Αναλυτικότερα, μετέτρεψαν το πρόβλημα της πρόβλεψης σε multi-task regression πρόβλημα, θεωρώντας την πρόβλεψη για κάθε επιμέρους χρονική στιγμή σαν task. Για την εκπαίδευση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν MRI δεδομένα από το ADNI με στόχο την πρόβλεψη των MMSE/ADAS-Cog για τα επόμενα τέσσερα χρόνια.

Παρατηρήθηκε ότι το μέσο πάχος του αριστερού - μέσου κροταφικού λοβού, το μέσο πάχος του αριστερού και δεξιού ενδορινικού φλοιού και ο όγκος της λευκής ουσίας του αριστερού υποκάμπου, είναι τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά για την πρόβλεψη των ADAS-Cog τιμών σε κάθε χρονική στιγμή. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι συγκεκριμένοι βιοδείκτες είχαν σημαντική επίδραση στην πρόβλεψη των MMSE τιμών για τα δύο πρώτα χρόνια πρόβλεψης, ωστόσο ελάχιστοι βιοδείκτες είχαν σημαντική επίδραση στα πιο προχωρημένα στάδια της εξέλιξης.

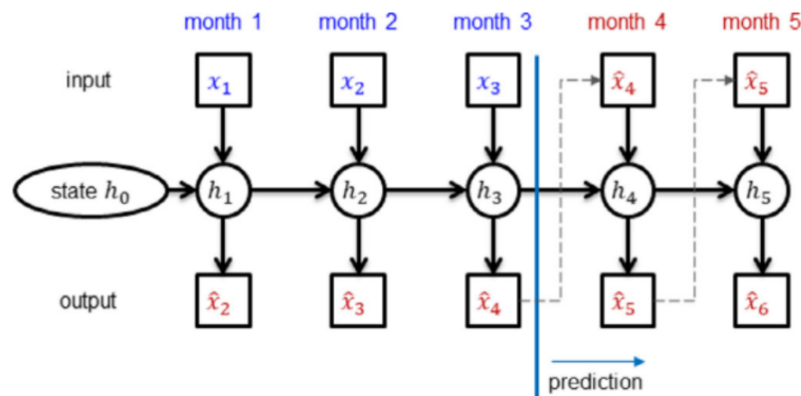
Οι M. Nguyen κ.α. [5] μοντελοποίησαν την εξέλιξη του AD χρησιμοποιώντας βαθιά μάθηση. Συγκεκριμένα, στόχευσαν στην πρόγνωση της κλινικής διάγνωσης, της γνωστικής λειτουργίας και του όγκου των κοιλιών για το μέλλον και αναλυτικότερα για κάθε μήνα. Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του διαγωνισμού TAPDOLE [32]. Συγκεκριμένα, οι στόχοι του διαγωνισμού αυτού απαντούν ενδιαφέροντα ερευνητικά ερωτήματα, όπως ποια

είναι η πρόβλεψη της εξέλιξης του AD ενός ασθενή για τα επόμενα 1-5 χρόνια, αλλά και ποια δεδομένα και ποια προβλεπτικά μοντέλα είναι ικανά να προβλέψουν την εξέλιξη αυτή. Για να απαντήσουν τα ερωτήματα αυτά, οι ερευνητές ανέπτυξαν ένα minimalRNN μοντέλο, η αρχιτεκτονική του οποίου παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.5.



ΕΙΚΟΝΑ 1.5: (A) minimalRNN. (B) Εξισώσεις ενημέρωσης του minimalRNN [5]

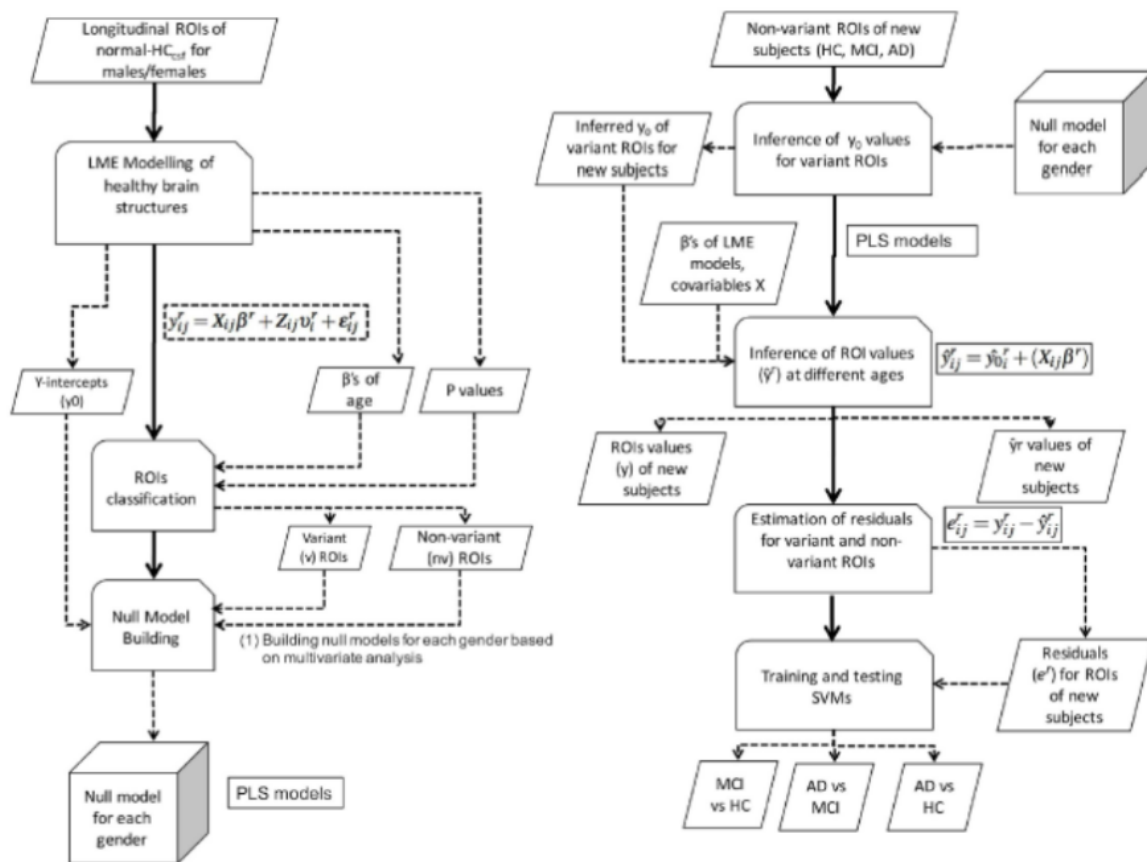
Το μοντέλο προπονήθηκε σε δεδομένα 1677 ασθενών από το σύνολο δεδομένων του ADNI. Το σύνολο αυτό αποτελούνταν από νευροφυσιολογικές εξετάσεις, ανατομικά χαρακτηριστικά από εικόνες MRI, PET τιμές, CSF δείκτες και από τη διάγνωση των ασθενών. Το πρόβλημα χωρίστηκε σε τρεις κλάσεις, ανάλογα με την διάγνωση του ασθενή, NC (normal control), MCI (Mild Cognitive Impairment) και AD. Συγκεκριμένα, στην Εικόνα 1.6 παρουσιάζεται η διαδικασία εκπαίδευσης του μοντέλου. Το μοντέλο αξιολογήθηκε με βάση πολλές μετρικές, όπως multiclass area under the operating curve (mAUC), balanced class accuracy (BCA) και mean absolute error (MAE), με επιτυχή αποτελέσματα.



ΕΙΚΟΝΑ 1.6: Το minimalRNN εκπαιδεύτηκε ώστε να προβλέπει τις επόμενες τιμές χρησιμοποιώντας τις τωρινές. Οι τιμές που προβλέφθηκαν για τους μήνες 4 και 5 χρησιμοποιήθηκαν σαν δεδομένα εισόδου για τις προβλέψεις των μηνών 5 και 6 αντίστοιχα [5]

Επιπλέον, ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη της επίδρασης των επιμέρους χαρακτηριστικών του συνόλου δεδομένου στην απόδοση του μοντέλου. Για να αναλυθεί η συνεισφορά κάθε χαρακτηριστικού στην τελική απόφαση του μοντέλου πραγματοποιήθηκε η τεχνική feature ablation. Συγκεκριμένα, κάθε χαρακτηριστικό αντικαταστάθηκε με τη μέση τιμή του στο σύνολο δεδομένων. Προέκυψαν 23 σύνολα δεδομένων - όσα και τα υπό εξέταση χαρακτηριστικά - στα οποία προπονήθηκε το μοντέλο. Μία σημαντική χειροτέρευση της προβλεπτικής ικανότητας του μοντέλου συνεπάγεται την ουσιαστική σημασία του εκάστοτε χαρακτηριστικού στην τελική πρόβλεψη.

Οι G. Gavidia-Bovadilla κ.α. [6] μελέτησαν την εξέλιξη της AD αναπτύσσοντας μοντέλα φυσιολογικής γήρανσης του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας βιοδείκτες από διαχρονικά δεδομένα MRI. Το σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν από CSF βιοδείκτες και MRI βιοδείκτες από το ADNI. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε ταξινόμηση των ασθενών στις κλάσεις stable HC (sHC), stable MCI (sMCI), converted to MCI (cMCI), stable AD (sAD) και converted to AD (cAD). Τα δεδομένα των ασθενών που ανήκαν στην κλάση sHC κανονικοποιήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη των μοντέλων φυσιολογικής γήρανσης όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.7(A). Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των περιοχών του εγκεφάλου των ασθενών με τις αντίστοιχες περιοχές ενός εγκεφάλου με φυσιολογική γήρανση. Στη συνέχεια, η πληροφορία αυτή τροφοδοτήθηκε σε μοντέλα SVM για την κατηγοριοποίηση των ασθενών και της πρόβλεψη της εξέλιξης της ασθένειας, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.7(B). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε Gaussian radial kernel και η παράμετρος λανθασμένης κατηγοριοποίησης τέθηκε ίση με 1. Χρησιμοποιήθηκε ten-fold cross validation και σε κάθε validation κύκλο το 60% των ασθενών ανήκαν στο σύνολο εκπαίδευσης και το υπόλοιπο 40% στο σύνολο αξιολόγησης.



ΕΙΚΟΝΑ 1.7: (Α) - Αριστερά. Μοντελοποίηση των διαχρονικών ROIs (Regions of Interest) των ασθενών και χρήση των κατάλληλων τιμών για την ανάπτυξη των null μοντέλων για τους HC ασθενείς. (Β) - Δεξιά. Οι εκτιμώμενες τιμές ROIs (y) σε διαφορετικές ηλικίες εκτιμώνται με γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιώντας τους συντελεστές y0 και β της ηλικίας και της εκπαίδευσης. Οι υπόλοιποι υπολογίζονται ως η διαφορά y - ŷ και τελικά εκπαιδεύονται ταξινομητές SVM για την ταξινόμηση ασθενών και την αντιμετώπιση του προβλήματος της πρώιμης διάγνωσης: HC vs MCI, MCI vs. AD και HC vs AD. Η πλήρης διαδικασία των δύο τελευταίων σταδίων εφαρμόζεται ξεχωριστά για κάθε φύλο [6].

Οι Β. Karaman κ.α. [33] ανέπτυξαν μία deep learning μέθοδο που χρησιμοποιεί ποικίλων μορφών δεδομένα για να προβλέψει διαγνώσεις ασθενών με άνοια σε οποιαδήποτε μελλοντική χρονική στιγμή. Χρησιμοποίησαν δεδομένα ασθενών από το ADNI που δεν είχαν εξαρχής διαγνωστεί με AD και υπήρχε τουλάχιστον μία ακόμα παρακολούθηση της εξέλιξης της ασθένειας. Για την κατηγοριοποίηση της μελλοντικής διάγνωσης των ασθενών σε CN, MCI ή AD αναπτύχθηκαν μοντέλα πρόβλεψης της εξέλιξης της ασθένειας σε μη καθορισμένο χρονικό διάστημα. Η αποφυγή επιλογής συγκεκριμένης χρονικής στιγμής για την πρόβλεψη οφείλεται στο γεγονός ότι πολλοί ασθενείς μπορεί να διέκοπταν την παρακολούθηση της πριν την προβλεπόμενη χρονική στιγμή. Επιπλέον, οι ασθενείς που θα εξελισσότουσαν σε AD ασθενείς μετά την καθορισμένη χρονική στιγμή θα θεωρούνταν από το μοντέλο ως σταθεροί ασθενείς. Τα μοντέλα ακολουθούν αρχιτεκτονική νευρωνικού δικτύου και παράγουν ως αποτέλεσμα τις πιθανότητες του εκάστοτε ασθενή να εξελιχθεί σε CN, MCI

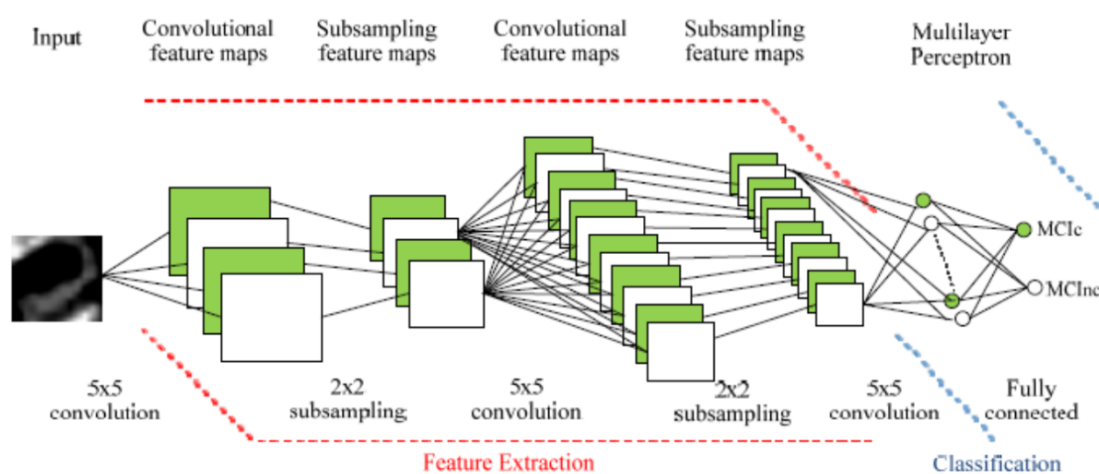
ή AD ασθενή. Αναπτύχθηκαν δύο είδη μοντέλων για πρόβλεψη στο επόμενο έτος και για πρόβλεψη σε μη καθορισμένη χρονική στιγμή και τρία είδη ταξινομητών. Ουσιαστικά, για την πρόβλεψη σε μη καθορισμένη χρονική στιγμή χρησιμοποιήθηκαν NMM (Nonlinear Multi-year Model), που μπορεί να θεωρηθεί σαν μία ομάδα μοντέλων παραμετροποιημένα από τη χρονική στιγμή της πρόβλεψης, ενώ για την πρόβλεψη σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή χρησιμοποιήθηκαν τα Linear Single-year Model (LSM) και Nonlinear Single-year Model (NSM). Για την αξιολόγηση των μοντέλων χρησιμοποιήθηκε η μετρική ROC AUC με 83.88% επιτυχία για το LSM, 88.73% για το NSM και 90.4% για το NMM.

Οι A. Akhtar κ.α. [34] ανέπτυξαν ένα βαθύ νευρωνικό δίκτυο για την εξέλιξη της MCI σε AD σε χρονική διάρκεια ενός έτους για τις χαμηλού εισοδήματος χώρες χρησιμοποιώντας διαχρονικά δεδομένα. Χρησιμοποιήθηκε ένα σύνολο δεδομένων από το ADNI το οποίο περιείχε τουλάχιστον τρεις μετρήσεις για κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα, το σύνολο δεδομένων αποτελούνταν από 96 ασθενείς που διαγνώστηκαν με MCI και μετέπειτα με AD (MCIp) και 150 ασθενείς που διαγνώστηκαν επανειλημμένα με MCI (MCIs). Στα πλαίσια της έρευνας αυτής σχεδιάστηκε ένα μοντέλο deep neural network (DNN) που αποτελούνταν από ένα υπό-μοντέλο για την πρόβλεψη μελλοντικών τιμών των υπό εξέταση βιοδεικτών και ένα υπό-μοντέλο ταξινόμησης των ασθενών. Το πρώτο μοντέλο εξέταζε τις δύο γνωστές διαδοχικές τιμές ενός βιοδείκτη ενός ασθενούς με MCI και προέβλεπε την τρίτη τιμή του βιοδείκτη αυτού. Για το σκοπό αυτό, αναπτύχθηκαν δύο διαφορετικά μοντέλα, ένα για την περίπτωση η προβλεπόμενη τρίτη τιμή να καθιστά τον ασθενή MCIp και ένα για την περίπτωση ο ασθενής να παραμείνει MCIs. Για να καθοριστεί σε ποια από τις δύο περιπτώσεις εμπίπτει ο ασθενής υπολογίστηκε η μέση τιμή των MCIp και MCIs για τον εκάστοτε βιοδείκτη χρησιμοποιώντας όλες τις μετρήσεις του συνόλου εκπαίδευσης του μοντέλου. Στη συνέχεια αφαιρέθηκε η προβλεπόμενη τιμή του βιοδείκτη τόσο για την MCIp όσο και για την MCIs περίπτωση και επιλέχθηκε εκείνη που ήταν πιο κοντά στο μέσο όρο. Με αυτόν τον τρόπο υπολογίστηκε η τρίτη τιμή των βιοδεικτών για κάθε ασθενή. Τα δεδομένα αυτά τροφοδοτήθηκαν στον ταξινομητή για την ταξινόμηση του ασθενούς σε MCIp ή MCIs κλάση. Για την αξιολόγηση της πρόβλεψης της τιμής των βιοδεικτών χρησιμοποιήθηκε mean absolute error (MAE) το οποίο προέκυψε 0.13. Για την αξιολόγηση του ταξινομητή χρησιμοποιήθηκαν η ακρίβεια με τιμή 87% και το area under the ROC Curve (AUC) με τιμή 92%.

Σε μία σχετική μελέτη οι S. Minhas κ.α. [35] ανέπτυξαν μία μέθοδο ταξινόμησης για τη μελέτη της AD χρησιμοποιώντας διαχρονικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, για την μέθοδο αυτή χρησιμοποιήθηκε σύνολο δεδομένων που αποτελούνταν από νευροψυχολογικές μετρήσεις 186 MCI ασθενών. Αρχικά, υπολογίστηκε η αξία του κάθε βιοδείκτη σχετικά με την συνεισφορά του στο πρόβλημα κατηγοριοποίησης των ασθενών σε MCIp και MCIs χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Two Sample Student's t-test. Στη συνέχεια, για την ανάπτυξη του μοντέλου ταξινόμησης, υπολογίστηκαν οι μελλοντικές τιμές των βιοδεικτών χρησιμοποιώντας 3 τεχνικές, την Nearest Coefficient Model, την Averaged Linear Model και την Piecewise Linear Model. Ακολούθησε feature extraction, απεικονίζοντας τις τιμές των βιοδεικτών συναρτήσεως του χρόνου και βρέθηκε η κατάλληλη ευθεία ελαχίστων τετραγώνων. Η κλίση αυτής της ευθείας για τον εκάστοτε ασθενή θεωρήθηκε ως ένα χαρακτηριστικό. Τα χαρακτηριστικά αυτά χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση ενός ταξινομητή SVM, με στόχο την πρόβλεψη της τελικής διάγνωσης του ασθενή, είτε σε MCIp είτε σε MCIs. Για την αξιολόγηση του

ταξινομητή χρησιμοποιήθηκαν οι μετρικές ακρίβεια με 82.52% επιτυχία, AUC με 88.81% και precision με 81.32%.

Οι G. Mukhtar κ.α. [7] επίσης μελέτησαν τη μετάβαση ασθενών από MCI σε AD χρησιμοποιώντας διαχρονικά Volume of Interest (VOI) του αριστερού ιππόκαμπου. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε προεπεξεργασία και τμηματοποίηση MRI εικόνων του αριστερού ιππόκαμπου του εγκεφάλου και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε πρόβλεψη των MCI ασθενών που εξελίχθηκαν σε AD (MCIc) ή παρέμειναν σταθεροί (MCInc) χρησιμοποιώντας CNN. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση του μοντέλου ήταν T1-weighted MRI ογκομετρικές περιοχές του εγκεφάλου από το ADNI. Συνολικά, το σύνολο δεδομένων περιείχε 100 MCIc ασθενείς και 100 MCInc ασθενείς. Η αρχιτεκτονική του CNN που αναπτύχθηκε παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.8.



ΕΙΚΟΝΑ 1.8: Αρχιτεκτονική του CNN [7]

Το μοντέλο αποτελείται από επτά επίπεδα και λαμβάνει ως είσοδο MRI εικόνες του ιππόκαμπου, τόσο από MCI, όσο και από AD ασθενείς. Η ανάλυση των εικόνων εισόδου είναι $150 \times 150 \times 1$. Στο επίπεδο συνέλιξης, εφαρμόστηκαν 32 φίλτρα μεγέθους 5×5 , τα οποία δείχνουν νευρώνες που συνδέονται με την αντίστοιχη περιοχή της εξόδου. Η κύρια λειτουργία αυτού του επιπέδου είναι η ανίχνευση τοπικών συνδυασμών χαρακτηριστικών από το προηγούμενο επίπεδο, που αντιστοιχούν σε έναν χάρτη χαρακτηριστικών (feature map). Το επόμενο επίπεδο στο προτεινόμενο CNN είναι ένα πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο (fully-connected layer), στο οποίο οι νευρώνες είναι συνδεδεμένοι με όλους τους νευρώνες του προηγούμενου επιπέδου. Το πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο συνήθως χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει μεγαλύτερα μοτίβα και συγκεκριμένα στο μοντέλο αυτό χρησιμοποιήθηκαν multi-layer perceptrons (MLP). Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ένα softmax-layer για κανονικοποίηση της εξόδου του fully connected layer. Το αποτέλεσμα του softmax-layer αποτελείται από θετικούς αριθμούς, οι οποίοι χρησιμοποιούνται ως πιθανότητες κατηγοριοποίησης από το επόμενο επίπεδο. Το τελικό επίπεδο είναι το επίπεδο κατηγοριοποίησης. Στο επίπεδο αυτό χρησιμοποιούνται οι πιθανότητες που παρέχονται από το επίπεδο softmax για κάθε είσοδο

προκειμένου να επιλεχθεί μία από τις κλάσεις. Για την αξιολόγηση του μοντέλου αυτού χρησιμοποιήθηκαν οι μετρικές της ακρίβειας 94%, της ευαισθησίας 92% και της ειδικότητας 96%.

Οι M. Grassi κ.α. [36] επίσης ανέπτυξαν ένα ML αλγόριθμο για την πρόβλεψη των MCI ασθενών που πιθανώς να εξελιχθούν σε AD ασθενείς. Το σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη αυτή προέρχεται από το ADNI και αποτελείται από διαχρονικά δεδομένα 550 MCI ασθενών. Επιπλέον, τα δεδομένα αυτά ήταν κοινωνικό - δημογραφικά δεδομένα, κλινικά χαρακτηριστικά και νευροψυχολογικές εξετάσεις. Αναπτύχθηκαν ποικίλα ML μοντέλα που προπονήθηκαν σε υποσύνολα του συνόλου δεδομένων. Συγκεκριμένα, υλοποιήθηκε ένα παρόμοιο σχήμα με nested cross validation. Το σύνολο δεδομένων χωρίστηκε σε 5 διαφορετικά υποσύνολα και στη συνέχεια εφαρμόστηκε 10-fold cross-validation στο καθένα από αυτά. Σε αντίθεση με το nested cross validation, το σχήμα αυτό δεν εφαρμόστηκε για την εύρεση του αποδοτικότερου αλγόριθμου αλλά τα αποτελέσματα όλων των μοντέλων που αναπτύχθηκαν χρησιμοποιήθηκαν συνολικά για τον υπολογισμό του αποτελέσματος. Χρησιμοποιήθηκαν 13 ML τεχνικές όπως LR, Naives Bayes (NB), SVM, kNN, MLP και Gradient Tree Boosting of Decision Trees (GTB). Ακολούθησε, βελτιστοποίηση των υπερ-παραμέτρων. Κάθε μοντέλο προπονήθηκε με 50 τυχαίες υπερπαραμέτρους και υπολογίστηκαν 50 επιπλέον χρησιμοποιώντας Bayesian βελτιστοποίηση. Η βελτιστοποίηση αυτή αποσκοπεί στο να εκτιμήσει ποια είναι η υπερπαραμέτρος που θα μεγιστοποιήσει την απόδοση του αλγόριθμου, ξεκινώντας από τις προηγουμένως δοκιμασμένες, βασιζόμενη στην υπόθεση ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ των τιμών των υπερπαραμέτρων και της απόδοσης που επιτυγχάνεται από τον αλγόριθμο. Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται η ταχύτερη και αποτελεσματικότερη εύρεση του αποδοτικότερου συνδυασμού υπερπαραμέτρων εφόσον οι συνδυασμοί δεν ελέγχονται με τυχαίο τρόπο. Στη συνέχεια εφαρμόστηκε cross validation όπως αναφέρθηκε παραπάνω και κρατήθηκε ο συνδυασμός υπερπαραμέτρων με το καλύτερο μέσο cross - validated AUROC για το εκάστοτε μοντέλο. Τα αποτελέσματα των διαφορετικών μοντέλων συνδυάστηκαν με τη μέθοδο ψηφοφορίας για μοντέλα συλλογικής μάθησης, weighted average. Ο τελικός αλγόριθμος αξιολογήθηκε με την μετρική AUROC με 0.88%, με την μετρική της ευαισθησίας με 77.7% και με την μετρική της ακρίβειας με 79.9%. Επιπλέον, για τον υπολογισμό της σημασίας του κάθε χαρακτηριστικού του συνόλου δεδομένου, αναπτύχθηκαν logistic regression μοντέλα που προπονήθηκαν σε σύνολο δεδομένων με ένα μοναδικό χαρακτηριστικό.

Οι M. Velazquez κ.α. [37] ανέπτυξαν ένα ισορροπημένο μοντέλο τυχαίων δασών (random forest) για την πρόβλεψη της εξέλιξης του MCI σε AD. Χρησιμοποίησαν δεδομένα από το ADNI, 383 ασθενείς με πρόωρο MCI, 49 εκ των οποίων εξελίχθηκαν σε AD ασθενείς (EMCI_C). Οι υπόλοιποι 334 ασθενείς παρέμειναν MCI (EMCI_NC). Τα δεδομένα 93 ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για το σύνολο αξιολόγησης και στη συνέχεια εφαρμόστηκε η τεχνική oversampling για να εξισορροπηθούν οι κλάσεις. Τα δεδομένα αυτά τροφοδοτήθηκαν σε ένα μοντέλο random forest, το οποίο αποτελούνταν από δέντρα απόφασης. Οι αποφάσεις των επιμέρους δέντρων συγκεντρώθηκαν ώστε να υπολογιστεί το συνολικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, για περαιτέρω αξιολόγηση του μοντέλου προπονήθηκαν 3 μοντέλα, SVM, XG-Boost και Logistic Regression. Τα αποτελέσματα των μοντέλων αυτών συγκρίθηκαν με το

αποτέλεσμα του Random Forest. Αποδείχθηκε ότι το Random Forest πέτυχε μεγαλύτερη ακρίβεια από τις υπόλοιπες μεθόδους συγκεκριμένα αξιολογήθηκε με ακρίβεια με 93.6%.

Κεφάλαιο 2

Θεωρητικό Υπόβαθρο

2.1 Μηχανική Μάθηση

Η μηχανική μάθηση είναι ένας κλάδος της τεχνητής νοημοσύνης που επικεντρώνεται στην ανάπτυξη αλγορίθμων και μοντέλων με την ικανότητα εκμάθησης, πρόβλεψης ή και λήψης αποφάσεων με τη χρήση δεδομένων. Η τεχνητή νοημοσύνη ορίζεται ως η ικανότητα μίας μηχανής να μιμείται την ανθρώπινη νοημοσύνη και χρησιμοποιείται για την εκτέλεση πολύπλοκων εργασιών. Σύμφωνα με τον ορισμό της μηχανικής μάθησης από τον Arthur Samuel το 1959, η μηχανική μάθηση ορίζεται ως «ο τομέας της επιστήμης που προσδίδει στους υπολογιστές την ικανότητα να μαθαίνουν χωρίς να προγραμματίζονται ρητά» [38]. Τα μοντέλα που αναπτύσσονται έχουν τη δυνατότητα να «μαθαίνουν» από σύνολα δεδομένων και μέσω αυτών επιτυγχάνεται η αναγνώριση και η εύρεση κρυφών μοτίβων στα δεδομένα.

2.1.1 Είδη Μηχανικής Μάθησης

- **Επιβλεπόμενη Μάθηση**

Επιβλεπόμενη μάθηση είναι το είδος της μηχανικής μάθησης κατά την οποία ο αλγόριθμος κατασκευάζει μία συνάρτηση για την απεικόνιση δεδομένων εισόδων -σύνολο εκπαίδευσης- σε γνωστές επιθυμητές εξόδους. Ο στόχος της επιβλεπόμενης μάθησης είναι να εκπαιδεύσει το μοντέλο να γενικεύει από τα δεδομένα εκπαίδευσης και να παράγει σωστές προβλέψεις για νέα, προηγουμένως άγνωστα δεδομένα. Δύο από τα πιο συνηθισμένα προβλήματα επιβλεπόμενης μάθησης είναι τα προβλήματα ταξινόμησης (classification problems) και τα προβλήματα παλινδρόμησης (regression problems).

Για τα προβλήματα ταξινόμησης στόχος είναι η εύρεση μίας συνάρτησης για το διαχωρισμό του συνόλου δεδομένων σε κλάσεις βάσει διαφορετικών παραμέτρων. Το μοντέλο εκπαιδεύεται στο σύνολο εκπαίδευσης και στη συνέχεια, κατηγοριοποιεί τα δεδομένα σε διάφορες κλάσεις. Ουσιαστικά, το μοντέλο πρέπει να βρει τη συνάρτηση

αυτή που αντιστοιχεί την είσοδο (x) στη διακριτή έξοδο (y). Ένα παράδειγμα προβλήματος ταξινόμησης είναι η ταξινόμηση κυττάρων σε καρκινικά και μη καρκινικά.

Για τα προβλήματα παλινδρόμησης στόχος είναι ο εντοπισμός των συσχετίσεων μεταξύ των εξαρτημένων και ανεξάρτητων μεταβλητών. Ουσιαστικά ο αλγόριθμος παλινδρόμησης βρίσκει τη συνάρτηση αυτή που αντιστοιχεί την ανεξάρτητη μεταβλητή (x) στη συνεχή εξαρτημένη μεταβλητή (y). Ένα παράδειγμα προβλήματος ταξινόμησης είναι η μελέτη της σχέσης μεταξύ της δοσολογίας ενός φαρμάκου και της πίεσης των ασθενών.

- **Μη Επιβλεπόμενη Μάθηση**

Η μη επιβλεπόμενη μάθηση κατέχει καθοριστικό ρόλο στον τομέα της μηχανικής μάθησης, επιτρέποντας την ανακάλυψη κρυφών μοτίβων και δομών μέσα σε δεδομένα χωρίς ετικέτες. Σε αντίθεση με την επιβλεπόμενη μάθηση που βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε επισημασμένα παραδείγματα, η μη επιβλεπόμενη μάθηση λειτουργεί χωρίς ρητή καθοδήγηση, καθιστώντας την ένα ισχυρό εργαλείο για διερευνητική ανάλυση. Μέσω τεχνικών όπως η ομαδοποίηση, η μείωση της διαστατικότητας και η ανίχνευση ανωμαλιών, οι αλγόριθμοι αποκαλύπτουν αυτόνομα υποκείμενες δομές και ομαδοποιήσεις.

- **Ενισχυτική Μάθηση**

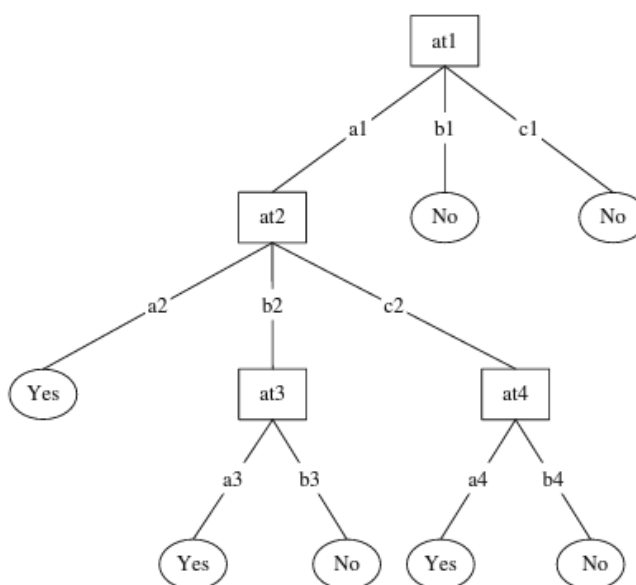
Η ενισχυτική μάθηση είναι ένα σημαντικό πεδίο στον τομέα της μηχανικής μάθησης, το οποίο χαρακτηρίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ ενός πράκτορα και του περιβάλλοντός του. Αυτή η μοναδική προσέγγιση περιλαμβάνει έναν πράκτορα που μαθαίνει να λαμβάνει αποφάσεις και δράσεις προκειμένου να μεγιστοποιεί την απόδοση με την πάροδο του χρόνου. Ως πράκτορας εννοείται μια αυτόνομη οντότητα που αλληλεπιδρά με το περιβάλλον της. Μπορεί να είναι ένα πρόγραμμα λογισμικού, ένα ρομπότ ή οποιοδήποτε άλλο ευφυές σύστημα ικανό να αντιλαμβάνεται το περιβάλλον του και να ενεργεί σε αυτό. Σε αντίθεση με άλλα είδη μηχανικής μάθησης που βασίζονται σε επισημασμένα σύνολα δεδομένων, η ενισχυτική μάθηση λειτουργεί μέσω μιας διαδικασίας δοκιμής και σφάλματος, όπου ο πράκτορας εξερευνά το περιβάλλον του, λαμβάνει ανατροφοδότηση με τη μορφή ανταμοιβών ή ποινών και προσαρμόζει τη συμπεριφορά του ανάλογα.

2.2 Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης

2.2.1 Decision Trees

Τα Δέντρα Απόφασης (Decision Trees - DT) αποτελούνται από κόμβους που σχηματίζουν ένα κατευθυνόμενο δέντρο με έναν κόμβο ως «ρίζα» που δεν έχει εισερχόμενες ακμές. Οι υπόλοιποι κόμβοι έχουν ακριβώς μία εισερχόμενη ακμή, ενώ οι κόμβοι με εξερχόμενες ακμές ονομάζονται εσωτερικοί κόμβοι. Τα φύλλα του δέντρου είναι οι κόμβοι τερματισμού

ή απόφασης. Σε ένα δέντρο απόφασης, κάθε εσωτερικός κόμβος χωρίζει το χώρο των περιπτώσεων σε δύο ή περισσότερους υπο-χώρους ανάλογα με μια συγκεκριμένη διακριτή συνάρτηση των τιμών εισόδου. Στην πιο απλή χρήση ενός δέντρου απόφασης, σε μία επανάληψη του αλγορίθμου λαμβάνεται υπόψη ένα χαρακτηριστικό τέτοιο ώστε ο χώρος περιπτώσεων να διαχωρίζεται με βάση την τιμή του χαρακτηριστικού αυτού. Συγκεκριμένα, κάθε φύλλο εκπροσωπεί μία κλάση και είτε χαρακτηρίζεται από μία συγκεκριμένη τιμή, είτε από την πιθανότητα το υπό εξέταση χαρακτηριστικό να έχει μία συγκεκριμένη τιμή. Για την ταξινόμηση ενός στοιχείου, διατρέχεται το δέντρο από τη ρίζα μέχρι την κατάληξη σε ένα μοναδικό φύλλο [39]. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα δέντρου απόφασης. Για το παράδειγμα $at1 = a1, at2 = b2, at3 = a3, at4 = b4$ το παρακάτω δέντρο απόφασης θα έδινε θετική απάντηση [8].



ΕΙΚΟΝΑ 2.1: Παράδειγμα δέντρου απόφασης [8]

Υπάρχουν δύο βασικές φάσεις του αλγορίθμου, η φάση ανάπτυξης και η φάση κλαδέματος. Η φάση της ανάπτυξης περιλαμβάνει τον αναδρομικό διαχωρισμό του συνόλου εκπαίδευσης, διαδικασία που οδηγεί σε ένα δέντρο όπου είτε κάθε φύλλο είναι συσχετισμένο με μία μόνο κλάση είτε η περαιτέρω διαίρεση του συγκεκριμένου φύλλου θα οδηγούσε τα παιδιά του να βρίσκονται κάτω από ένα καθορισμένο κατώφλι τιμής. Η φάση κλαδέματος στοχεύει στο να γενικεύσει το δέντρο απόφασης που δημιουργήθηκε στη φάση ανάπτυξης, δημιουργώντας ένα υπο-δέντρο που αποφεύγει την υπερ-προσαρμογή στα δεδομένα εκπαίδευσης. Οι ενέργειες της φάσης αυτής συχνά αναφέρονται ως μετα-δακτυλίωση (post-pruning) σε αντίθεση με την προ-δακτυλίωση (pre-pruning) που συμβαίνει κατά τη φάση ανάπτυξης και στοχεύει στην αποφυγή διαίρεσεων που δεν ικανοποιούν ορισμένα καθορισμένα κατώφλια. Σε κάθε επανάληψη του αλγορίθμου εξετάζεται ο διαχωρισμός του συνόλου εκπαίδευσης χρησιμοποιώντας το αποτέλεσμα μίας συγκεκριμένης συνάρτησης με είσοδο τα χαρακτηριστικά εισόδου του προβλήματος. Η επιλογή της συνάρτησης αυτής πραγματοποιείται με βάση συγκεκριμένες

μετρικές διαχωρισμού. Μετά την επιλογή του διαχωρισμού κάθε κόμβος διαχωρίζει το σύνολο εκπαίδευσης σε υποσύνολα μέχρι να μην είναι δυνατός ο ορισμός ικανοποιητικής μετρικής διαχωρισμού ή την ικανοποίηση συγκεκριμένης συνθήκης τερματισμού. Από το διαχωρισμό είναι δυνατόν να προκύψουν είτε υποσύνολα που χαρακτηρίζονται από μία μοναδική κλάση, καθαρά υποσύνολα, είτε από πολλές κλάσεις, μη καθαρά υποσύνολα. Όσο πιο καθαρά σύνολα προκύπτουν από ένα διαχωρισμό, τόσο καλύτερος είναι ο διαχωρισμός αυτός [8].

2.2.2 Random Forests

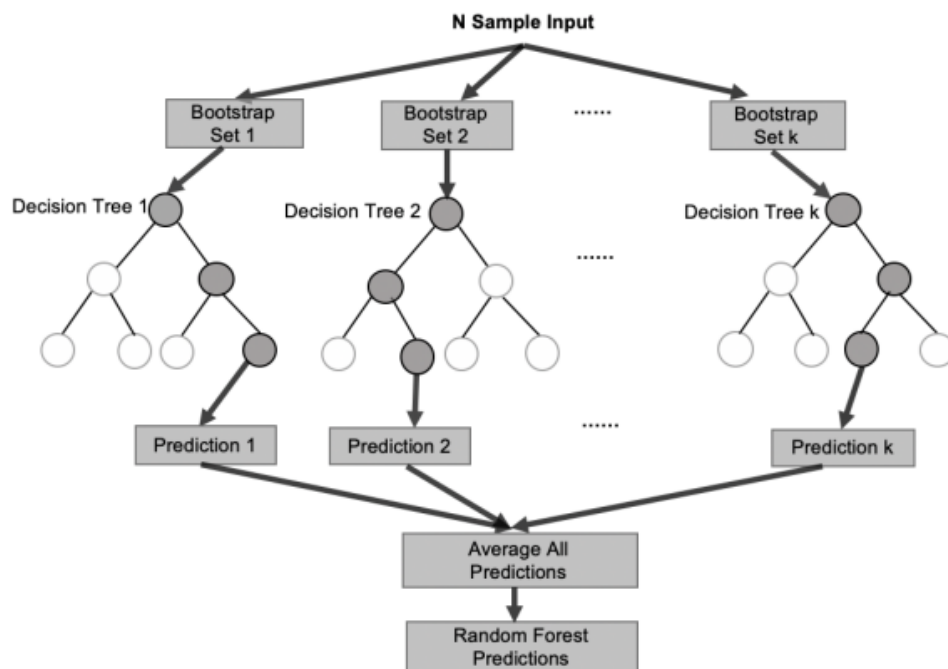
Τα Τυχαία Δάση (Random Forests - RF) [40] αποτελούνται από πλήθος ξεχωριστών δέντρων απόφασης και λειτουργούν συνδυαστικά (ensemble method). Μία από τις πιο γνωστές συνδυαστικές μεθόδους, το bagging, γνωστό και ως bootstrap aggregation προτάθηκε από τον Leo Breiman το 1996. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, δημιουργούνται τυχαία σύνολα δεδομένων που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση των μοντέλων με τη δυνατότητα πολλαπλής επιλογής κάθε στοιχείου. Το κάθε μοντέλο εκπαιδεύεται ξεχωριστά με ένα από τα σύνολα δεδομένων και ανάλογα με το αν το πρόβλημα είναι πρόβλημα παλινδρόμησης ή κατηγοριοποίησης το συνολικό αποτέλεσμα υπολογίζεται είτε από το μέσο όρο,

$$\hat{y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i \quad (2.1)$$

ή από την πλειοψηφία των επιμέρους απαντήσεων,

$$\hat{y} = \operatorname{argmax}_c \sum_{i=1}^N \mathbb{I}(y_i = c) \quad (2.2)$$

Ο αλγόριθμος των τυχαίων δασών είναι επέκταση της bagging μεθόδου και χρησιμοποιεί τόσο τη bagging μέθοδο όσο και τυχαία επιλογή χαρακτηριστικών για να δημιουργήσει ένα ασυσχέτιστο δάσος από δέντρα απόφασης. Η τεχνική της τυχειότητας των χαρακτηριστικών χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενός τυχαίου υποσυνόλου χαρακτηριστικών που θα τροφοδοτηθεί σε κάθε δέντρο ώστε να εξασφαλιστεί όσο το δυνατό μικρότερη συσχέτιση μεταξύ των επιμέρους δέντρων του δάσους [41], [42]. Ο αλγόριθμος τυχαίων δασών έχει τρεις βασικές υπερπαραμέτρους που ορίζονται πριν την εκπαίδευσης, το μέγεθος των κόμβων, το πλήθος των δέντρων και το πλήθος των χαρακτηριστικών που θα χρησιμοποιηθούν. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε προβλήματα ταξινόμησης όσο και σε προβλήματα παλινδρόμησης.



ΕΙΚΟΝΑ 2.2: Τυχαίο δάσος με χρήση μέσου όρου για υπολογισμό του τελικού αποτελέσματος [9]

2.2.3 Gradient Boosting

Η μέθοδος Gradient Boosting (GB) [43] είναι μια τεχνική μηχανικής μάθησης που δημιουργεί ένα προγνωστικό μοντέλο προσθέτοντας επαναληπτικά επιμέρους αδύναμα μοντέλα, με κάθε νέο τέτοιο μοντέλο να προσπαθεί να διορθώσει τα σφάλματα των προηγούμενων.

Για να επιτευχθεί αυτό, ο αλγόριθμος, σε κάθε επανάληψη, υπολογίζει το σφάλμα του τρέχοντος μοντέλου στα δεδομένα εκπαίδευσης. Στη συνέχεια προσπαθεί να βρει ένα νέο μοντέλο που μπορεί να διορθώσει τα σφάλματα του προηγούμενου μοντέλου. Για να το κάνει αυτό, αναζητά την κατεύθυνση της πιο απότομης καθόδου της συνάρτησης σφάλματος, δηλαδή την κατεύθυνση προς την οποία το σφάλμα μειώνεται ταχύτερα.

Μόλις βρεθεί η κατεύθυνση της πιο απότομης καθόδου, ο αλγόριθμος προπονεί ένα νέο μοντέλο σε αυτή την κατεύθυνση. Αυτό το νέο μοντέλο προστίθεται στη συνέχεια στο προηγούμενο μοντέλο για να δημιουργηθεί ένα νέο, βελτιωμένο μοντέλο. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα ή να ικανοποιηθεί ένα κριτήριο διακοπής.

Η μεθοδολογία αυτή μπορεί να περιγραφεί από τις παρακάτω εξισώσεις.

Έστω ένα σύνολο δεδομένων με δεδομένα εισόδου X και μεταβλητή-στόχου y , ο αλγόριθμος Gradient Boosting έχει ως εξής:

1. Αρχικοποίηση του μοντέλου:

Το αρχικό μοντέλο, που συμβολίζεται ως $f_0(X)$, προβλέπει το μέσο όρο της μεταβλητής-στόχου για όλα τα παραδείγματα εκπαίδευσης. Αυτό χρησιμεύει ως το πρώτο "αδύναμο" μοντέλο.

2. Υπολογισμός σφάλματος:

Τα σφάλματα των προβλέψεων του τρέχοντος μοντέλου υπολογίζονται με την αφαίρεση των πραγματικών τιμών στόχου από τις προβλέψεις του μοντέλου:

$$r_{0,i} = y_i - f_0(X_i)$$

Εδώ, το $r_{0,i}$ αντιπροσωπεύει το σφάλμα για το i -οστό παράδειγμα εκπαίδευσης.

3. Εκπαίδευση αδύναμου μοντέλου:

Εκπαιδεύεται ένα νέο αδύναμο μοντέλο, το οποίο συμβολίζεται ως $h_t(X)$, για να προβλέψει τα σφάλματα του τρέχοντος μοντέλου. Το αδύναμο μοντέλο εκπαιδεύεται για να προσαρμόσει τις τιμές των σφαλμάτων:

$$h_t(X) = \operatorname{argmin}_h \sum_{i=1}^N L(y_i, f_{t-1}(X_i) + h(X_i))$$

Εδώ, το L αντιπροσωπεύει τη συνάρτηση απωλειών που μετρά τη διαφορά μεταξύ των πραγματικών τιμών στόχου και των προβλεπόμενων τιμών.

4. Ενημέρωση του συνόλου: Το πρόσφατα εκπαιδευμένο αδύναμο μοντέλο προστίθεται στο σύνολο και η πρόβλεψη του συνόλου ενημερώνεται ως εξής:

$$f_t(X) = f_{t-1}(X) + \alpha h_t(X)$$

Εδώ, $f_t(X)$ αντιπροσωπεύει την ενημερωμένη πρόβλεψη του συνόλου και α είναι ο ρυθμός μάθησης που ελέγχει τη συμβολή του νέου αδύναμου μοντέλου στο συνολικό μοντέλο. Λειτουργεί ως παράμετρος κανονικοποίησης.

5. Επανάληψη των βημάτων 2-4: Επαναλαμβάνονται τα βήματα 2-4 για έναν καθορισμένο αριθμό επαναλήψεων ή μέχρι να επιτευχθεί ένα επιθυμητό επίπεδο απόδοσης. Σε κάθε επανάληψη, υπολογίζονται τα σφάλματα, εκπαιδεύεται ένα νέο ασθενές μοντέλο σε αυτά και ενημερώνεται το συνολικό μοντέλο.**6. Τελική πρόβλεψη:** Η τελική πρόβλεψη γίνεται συνδυάζοντας τις προβλέψεις όλων των αδύναμων μοντέλων του συνόλου:

$$\hat{y} = f_T(X) = f_0(X) + \alpha \sum_{t=1}^T h_t(X)$$

Εδώ, το \hat{y} αντιπροσωπεύει την προβλεπόμενη μεταβλητή-στόχο με βάση το τελικό σύνολο.

2.2.4 Support Vector Machines

Οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines - SVM) [44], είναι ένας αλγόριθμος μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιείται για προβλήματα ταξινόμησης και παλινδρόμησης. Ο αλγόριθμος SVM δημιουργεί ένα υπερεπίπεδο στον χώρο των χαρακτηριστικών που διαχωρίζει τις κλάσεις των δεδομένων. Τα δείγματα δεδομένων που βρίσκονται πλησιέστερα στο υπερεπίπεδο (support vectors) επηρεάζουν τη θέση και τον προσανατολισμό του υπερεπιπέδου. Ο στόχος του SVM είναι να επιλέξει το υπερεπίπεδο που μεγιστοποιεί το περιθώριο διαχωρισμού μεταξύ των κλάσεων.

Έστω ένα πρόβλημα δυαδικής ταξινόμησης όπου έχουμε δύο κλάσεις: θετική (+1) και αρνητική (-1). Ας υποθέσουμε ότι έχουμε ένα σύνολο εκπαίδευσης με ετικετοποιημένα παραδείγματα:

- Θετικά παραδείγματα: $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_m, y_m)$
- Αρνητικά παραδείγματα: $(x_{m+1}, y_{m+1}), (x_{m+2}, y_{m+2}), \dots, (x_n, y_n)$

Εδώ, το x_i αναπαριστά το διάνυσμα χαρακτηριστικών του i -οστού παραδείγματος και το y_i είναι η αντίστοιχη ετικέτα κλάσης (+1 ή -1). Στόχος είναι η εύρεση υπερεπιπέδου που διαχωρίζει αυτές τις δύο κλάσεις όσο το δυνατόν καλύτερα.

Ας ορίσουμε ένα υπερεπίπεδο ως μια γραμμική εξίσωση:

$$w \cdot x + b = 0$$

Για ένα θετικό παράδειγμα $(x_i, y_i = +1)$, θέλουμε να ισχύει:

$$w \cdot x_i + b \geq 1$$

Αντίστοιχα, για ένα αρνητικό παράδειγμα $(x_i, y_i = -1)$, θέλουμε να ισχύει:

$$w \cdot x_i + b \leq -1$$

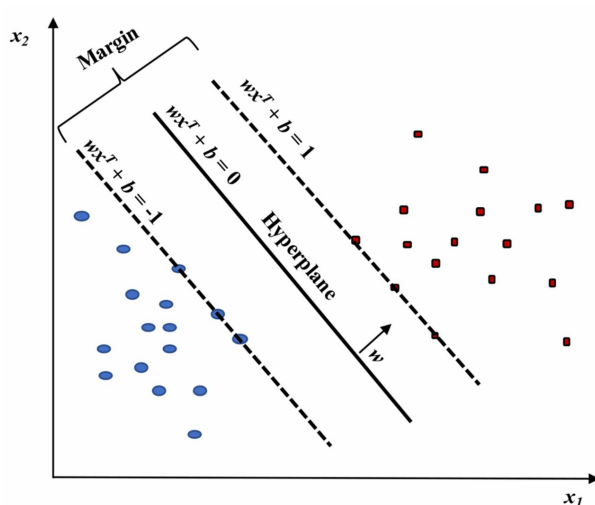
Για την εύρεση του βέλτιστου υπερεπιπέδου, το SVM αποσκοπεί να μεγιστοποιήσει το περιθώριο δηλαδή την απόσταση μεταξύ του υπερεπιπέδου και των πλησιέστερων παραδειγμάτων από κάθε κλάση. Αυτά τα παραδείγματα ονομάζονται διανύσματα υποστήριξης.

Ας ορίσουμε την απόσταση μεταξύ ενός σημείου (x, y) και του υπερεπιπέδου ως:

$$d = \frac{w \cdot x + b}{\|w\|}$$

Ο στόχος μας είναι να μεγιστοποιήσουμε το περιθώριο, που δίνεται από $2/\|w\|$. Αυτό μπορεί να αναδιατυπωθεί ως πρόβλημα βελτιστοποίησης, όπου ελαχιστοποιούμε το $\|w\|$ υπό τους παρακάτω περιορισμούς: $w \cdot x_i + b \geq 1$ για όλα τα θετικά παραδείγματα $w \cdot x_i + b \leq -1$ για όλα τα αρνητικά παραδείγματα

Για τη λύση αυτού του προβλήματος βελτιστοποίησης, εισάγεται η έννοια των πολλαπλασιαστών Lagrange (α_i) για κάθε παράδειγμα εκπαίδευσης. Ο πολλαπλασιαστής Lagrange αντιπροσωπεύει τη σημασία κάθε παραδείγματος στον προσδιορισμό του υπερεπιπέδου. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση μη διαχωρίσιμων δεδομένων χρησιμοποιούνται συναρτήσεις πυρήνα (kernel functions) για την επίλυση του προβλήματος.



ΕΙΚΟΝΑ 2.3: Γραμμικό SVM μοντέλο για δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης [10]

2.2.5 Partial Least Squares Discriminant Analysis

Ο αλγόριθμος Partial Least Squares Discriminant Analysis (PLSDA) είναι μια επιβλεπόμενη μέθοδος ταξινόμησης. Λειτουργεί με την εύρεση ενός συνόλου λανθάνουσας μεταβλητής -επίσης γνωστής ως συνιστώσας- που μπορεί να εξηγήσει τη διακύμανση στις μεταβλητές πρόβλεψης (\mathbf{X}), ενώ παράλληλα μεγιστοποιεί το διαχωρισμό μεταξύ των κλάσεων στη μεταβλητή απόκρισης (\mathbf{Y}). Οι λανθάνουσες μεταβλητές κατασκευάζονται ως γραμμικοί συνδυασμοί των αρχικών μεταβλητών πρόβλεψης. Οι συντελεστές αυτών των γραμμικών συνδυασμών επιλέγονται με τέτοιο τρόπο ώστε να μεγιστοποιούν τη συνδιακύμανση μεταξύ των μεταβλητών πρόβλεψης και της μεταβλητής απόκρισης [45].

Ο αλγόριθμος PLSDA μπορεί να συνοψιστεί ως εξής:

1. Επξεργασία των μεταβλητών πρόβλεψης (\mathbf{X}) και των μεταβλητών απόκρισης (\mathbf{Y}) ώστε να έχουν μηδενική μέση τιμή και μοναδιαία διακύμανση:

$$\mathbf{X}' = \frac{\mathbf{X} - \text{mean}(\mathbf{X})}{\text{std}(\mathbf{X})}$$

$$\mathbf{Y}' = \frac{\mathbf{Y} - \text{mean}(\mathbf{Y})}{\text{std}(\mathbf{Y})}$$

2. Αρχικοποίηση της πρώτης λανθάνουσας μεταβλητής ως τον γραμμικό συνδυασμό των μεταβλητών πρόβλεψης που έχει τη μεγαλύτερη συνδιακύμανση με τη μεταβλητή απόκρισης:

$$\mathbf{t}_1 = \mathbf{X}'\mathbf{w}_1$$

όπου \mathbf{t}_1 αντιπροσωπεύει την απόδοση της πρώτης λανθάνουσας μεταβλητής και \mathbf{w}_1 αντιπροσωπεύει τα βάρη για τη μεταβλητή αυτή.

3. Υπολογισμός της απόδοσης της πρώτης λανθάνουσας μεταβλητής για κάθε στιγμιότυπο στο σύνολο δεδομένων:

$$\mathbf{u}_1 = \mathbf{X}'\mathbf{w}_1$$

όπου \mathbf{u}_1 αντιπροσωπεύει την απόδοση της πρώτης λανθάνουσας μεταβλητής για κάθε στιγμιότυπο.

4. Επανάληψη των βημάτων 1, 2 έως ότου προκύψει ο επιθυμητός αριθμός λανθάνουσας μεταβλητής.
5. Χρήση των αποδόσεων των λανθάνουσων μεταβλητών για την κατηγοριοποίηση των νέων στιγμιότυπων.

2.3 Μετρικές Αξιολόγησης

Οι μετρικές αξιολόγησης παρέχουν πληροφορίες για το πόσο καλά λειτουργεί ένα μοντέλο και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιλογή του καλύτερου μοντέλου ή τη ρύθμιση των υπερπαραμέτρων του [46].

- **Ορθότητα (Accuracy):** Η ορθότητα υπολογίζεται ως το ποσοστό των σωστών προβλέψεων συνολικά.

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{True Positives} + \text{True Negatives}}{\text{Total number of instances}}$$

- **Ακρίβεια (Precision):** Η ακρίβεια εκφράζει το ποσοστό των σωστών θετικών προβλέψεων ανάμεσα στις πραγματικές θετικές περιπτώσεις.

$$\text{Precision} = \frac{\text{True Positives}}{\text{True Positives} + \text{False Positives}}$$

- **Ανάκληση (Recall):** Η ανάκληση εκφράζει το ποσοστό των σωστών θετικών προβλέψεων ανάμεσα στις πραγματικές θετικές περιπτώσεις.

$$\text{Recall} = \frac{\text{True Positives}}{\text{True Positives} + \text{False Negatives}}$$

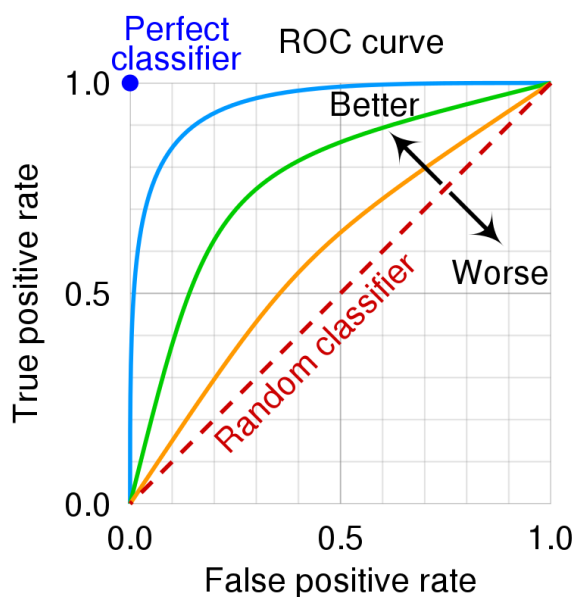
- **Εξειδίκευση (Specificity):** Η εξειδίκευση εκφράζει το ποσοστό των σωστών αρνητικών προβλέψεων ανάμεσα στις πραγματικές αρνητικές περιπτώσεις.

$$\text{Specificity} = \frac{\text{True Negatives}}{\text{True Negatives} + \text{False Positives}}$$

- **F1-score:** Το F1-score συνδυάζει την ακρίβεια (precision) και την ανάκληση (recall) σε έναν μετρικό αριθμό που εκτιμά την ισορροπία μεταξύ της ακρίβειας και της εξάπλωσης των θετικών περιπτώσεων.

$$F1 = 2 \cdot \frac{\text{Precision} \cdot \text{Recall}}{\text{Precision} + \text{Recall}}$$

- **ROC AUC:** Η μετρική ROC AUC είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μετρική απόδοσης σε προβλήματα δυαδικής ταξινόμησης. Παρέχει μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση της ικανότητας ενός μοντέλου να διακρίνει μεταξύ θετικών και αρνητικών κλάσεων, μετρώντας το συμβιβασμό μεταξύ του αληθούς θετικού ποσοστού και του ψευδώς θετικού ποσοστού σε διάφορα κατώφλια ταξινόμησης. Η βαθμολογία ROC AUC κυμαίνεται από 0 έως 1, με υψηλότερη τιμή να υποδηλώνει καλύτερη προγνωστική απόδοση. Μια βαθμολογία ROC AUC 0,5 υποδηλώνει ένα μοντέλο με τυχαία εικασία, ενώ μια βαθμολογία 1 αντιπροσωπεύει έναν τέλειο ταξινομητή.



ΕΙΚΟΝΑ 2.4: Καμπύλη ROC για αποδοτικό και μη αποδοτικό ταξινομητή [11]

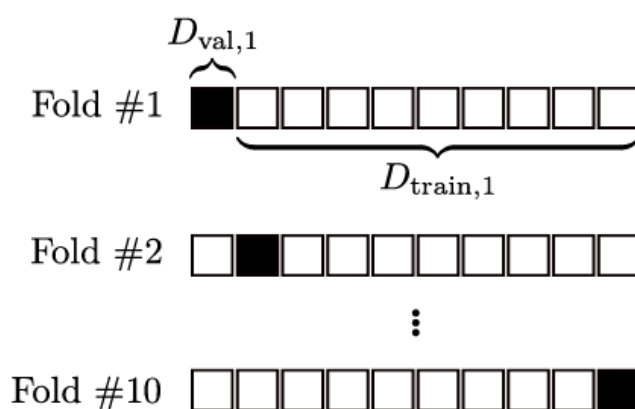
2.4 Διασταυρωμένη Επικύρωση

Η διασταυρωμένη επικύρωση (cross validation) είναι μία μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση στατιστικών μοντέλων και μοντέλων μηχανικής μάθησης. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται για να αποφευχθεί η χρήση ίδιων δεδομένων για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων του μοντέλου, κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικό αποτέλεσμα (overfitting). Επιπλέον, με την διασταυρωμένη επικύρωση επιτυγχάνεται η εκπαίδευση και η αξιολόγηση του μοντέλου σε ποικίλα και διαφορετικά μέρη του συνόλου δεδομένων ώστε το τελικό αποτέλεσμα της αξιολόγησης να είναι όσο το δυνατό ορθότερο. Συνολικά, μέσω της τεχνικής αυτής ελέγχεται η απόδοση του μοντέλου σε άγνωστα γι' αυτό δεδομένα.

2.4.1 K-fold Διασταυρωμένη Επικύρωση

Η πιο συνηθισμένη μορφή της τεχνικής αυτής, η k-fold Cross Validation, περιλαμβάνει το διαχωρισμό του συνόλου δεδομένων σε k υποσύνολα. Σε κάθε επανάληψη το πρώτο από τα υποσύνολα αυτά χρησιμοποιείται ως σύνολο αξιολόγησης ενώ τα υπόλοιπα χρησιμοποιούνται συνολικά ως σύνολο εκπαίδευσης. Το μοντέλο προπονείται και αξιολογείται με τη χρήση των δύο αυτών συνόλων και υπολογίζεται η απόδοσή του με μία μετρική αξιολόγησης. Στην επόμενη επανάληψη, τα βήματα αυτά επαναλαμβάνονται με μοναδική διαφορά τη χρήση διαφορετικού υποσυνόλου για το σύνολο αξιολόγησης. Τελικά, υπολογίζεται ο μέσος όρος της απόδοσης των k μοντέλων που προπονήθηκαν και με αυτόν τον τρόπο παράγεται η τελική συνολική απόδοση. Η διαδικασία αυτή παρουσιάζεται σχηματικά στην εικόνα 1, όπου

το σύνολο δεδομένων χωρίζεται τυχαία σε 10 διακριτά υποσύνολα, κάθε ένα από τα οποία περιλαμβάνει περίπου το 10% των συνολικών δεδομένων. Σε κάθε επανάληψη το μοντέλο προπονείται στο σύνολο εκπαίδευσης D_{train} και αξιολογείται στο σύνολο επικύρωσης D_{val} [47].



ΕΙΚΟΝΑ 2.5: Παράδειγμα 10-fold Διασταυρωμένης Επικύρωσης

Η τεχνική αυτή είναι κατάλληλη για χρήση τόσο για τον υπολογισμό των βέλτιστων υπερπαραμέτρων όσο και για την επιλογή του αποδοτικότερου μοντέλου. Ωστόσο, η χρήση της μεθόδου αυτής και για τα δύο αυτά ερωτήματα είναι πιθανό να οδηγήσει σε λανθασμένη και υπεραισιόδοξη απόδοση του μοντέλου [48]. Πιο συγκεκριμένα, το πρόβλημα είναι ότι εάν αυτή η μετρική αυτή χρησιμοποιηθεί για να επιλεγεί ένα μοντέλο και στη συνέχεια το ίδιο σύνολο δεδομένων χρησιμοποιηθεί για να αξιολογηθεί το βελτιστοποιημένο μοντέλο είναι πολύ πιθανό να οδηγηθούμε σε overfitting.

2.4.2 Nested Cross Validation

Το πρόβλημα αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με την τεχνική Nested Cross Validation. Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει δύο φωλιασμένους βρόχους επικύρωσης. Αναλυτικότερα, ο εξωτερικός βρόχος εκτελεί k -fold cross validation, όπου το σύνολο δεδομένων χωρίζεται σε k ίσα σύνολα. Σε κάθε επανάληψη του βρόχου αυτού ένα από τα υποσύνολα χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση και τα υπόλοιπα $k-1$ υποσύνολα για εκπαίδευση και επικύρωση. Ο εσωτερικός βρόχος εκτελείται σε κάθε επανάληψη του εξωτερικού και διαχωρίζει επιπλέον το σύνολο εκπαίδευσης και επικύρωσης σε υποσύνολα. Ο εσωτερικός βρόχος υλοποιείται συνήθως με τεχνικές όπως η αναζήτηση πλέγματος ή η τυχαία αναζήτηση ώστε να επιτευχθεί η δοκιμή ποικίλων συνδυασμών υπερπαραμέτρων και να αξιολογηθεί η απόδοσή τους. Η διαδικασία αυτή στον εσωτερικό βρόχο επαναλαμβάνεται για κάθε διαχωρισμό του εξωτερικού βρόχου, με αποτέλεσμα να προκύπτουν k μοντέλα, καθένα εκπαιδευμένο σε ένα διαφορετικό σύνολο εκπαίδευσης και επικύρωσης. Έπειτα, αυτά τα μοντέλα αξιολογούνται στο αντίστοιχο σύνολο αξιολόγησης του εξωτερικού βρόχου. Η τελική εκτίμηση της απόδοσης λαμβάνεται

μέσω του μέσου όρου της απόδοσης όλων των μοντέλων που προέκυψαν στον εξωτερικό βρόχο. Αυτή η προσέγγιση παρέχει μια πιο αξιόπιστη και αμερόληπτη αξιολόγηση της απόδοσης του μοντέλου, καθώς κάθε μέρος των δεδομένων χρησιμοποιείται τόσο για εκπαίδευση όσο και για δοκιμή και η βελτιστοποίηση των υπερπαραμέτρων γίνεται ανεξάρτητα σε κάθε επανάληψη.

2.4.3 Διαχείριση Μη Ισορροπημένων Δεδομένων

Το πρόβλημα των μη ισορροπημένων δεδομένων προκύπτει όταν η αναλογία των μεγεθών των κατηγοριών σε ένα σύνολο δεδομένων διαφέρει σημαντικά. Πιο συγκεκριμένα, μία κατηγορία εμφανίζεται με σχετικά λίγα δείγματα στο σύνολο δεδομένων – μειοψηφία- ενώ η άλλη κατηγορία ανήκει στην πλειοψηφία. Η ανισορροπία αυτή οδηγεί σε προδιάθεση του ταξινομητή να επιλέγει μεροληπτικά μία κατηγορία. Στην περίπτωση της κλάσης της πλειοψηφίας το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται με την τάση του ταξινομητή να πετυχαίνει υψηλότερη ακρίβεια ενώ για την κλάση της μειοψηφίας χαμηλότερη ακρίβεια [49]. Στη συνέχεια θα αναλυθούν κάποιες από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες τεχνικές.

2.4.3.1 Υπερδειγματοληψία

Η υπερδειγματοληψία (over-sampling) είναι μία μέθοδος που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του προβλήματος της ανισορροπίας των δεδομένων. Η βασική ιδέα της υπερδειγματοληψίας είναι να αυξηθούν τα δείγματα της μειοψηφίας ώστε να επιτευχθεί ισορροπία μεταξύ των κλάσεων. Αυτό επιτυγχάνεται δημιουργώντας αντιγράφα των υπαρχόντων δειγμάτων της μειοψηφίας. Στην τυχαία υπερδειγματοληψία (random over-sampling), τα δείγματα της μειοψηφίας επιλέγονται τυχαία και αντιγράφονται για να αυξηθεί ο αριθμός τους. Με αυτόν τον τρόπο, η κλάση της μειοψηφίας μεγαλώνει λόγω της δημιουργίας αντιγράφων των δειγμάτων. Ωστόσο, ένα πιθανό πρόβλημα που προκύπτει με την υπερδειγματοληψία είναι η υπερ-προσαρμογή (over fitting). Η υπερ-προσαρμογή συμβαίνει όταν το μοντέλο ταξινόμησης μάθει τα δείγματα της μειοψηφίας πολύ καλά, αλλά δυσκολεύεται να γενικεύσει και να αποδώσει καλά σε νέα, μη ισορροπημένα δεδομένα.

2.4.3.2 Υποδειγματοληψία

Η υπο-δειγματοληψία (under-sampling) είναι μία μέθοδος προεπεξεργασίας που επιλέγει τυχαία ένα υποσύνολο δειγμάτων από την κλάση της πλειοψηφίας για να επιτευχθεί ισορροπία μεταξύ των κλάσεων και τα υπόλοιπα δείγματα αγνοούνται [50]. Συγκεκριμένα, ορίζεται ένας συγκεκριμένος αριθμός δειγμάτων που θα επιλεγούν από την κλάση της πλειοψηφίας για να επιτευχθεί η επιθυμητή αναλογία κατανομής των κλάσεων. Έτσι, η υπο-δειγματοληψία βοηθά στην επίτευξη ίσου αριθμού δειγμάτων ανά κλάση και καθιστά τη φάση εκπαίδευσης πιο γρήγορη. Ωστόσο, ένα πρόβλημα που προκύπτει με την υπο-δειγματοληψία είναι η πιθανή

απώλεια πληροφοριών από ενδεχομένως ενδιαφέρουσες περιπτώσεις της κλάσης της πλειοψηφίας. Κατά τη διαγραφή των δειγμάτων, υπάρχει ο κίνδυνος να χαθούν πληροφορίες που θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για την ταξινόμηση [51].

2.4.3.3 Bagging

Η βασική ιδέα πίσω από το bagging [52] είναι η δημιουργία πολλών υποσυνόλων των αρχικών δεδομένων με τυχαία δειγματοληψία και αντικατάσταση. Για κάθε υποσύνολο εκπαιδεύεται ένας ξεχωριστός ταξινομητής. Η τελική πρόβλεψη προκύπτει από τη συγχώνευση των προβλέψεων όλων των επιμέρους ταξινομητών. Η συγχώνευση μπορεί να γίνει με πλειοψηφική ψηφοφορία (για προβλήματα κατηγοριοποίησης) ή με μέσο όρο (για προβλήματα παλινδρόμησης). Αυτή η συνδυασμένη προσέγγιση συνεισφέρει στη δημιουργία ενός πιο αξιόπιστου και ακριβούς ταξινομητή [53].

2.4.3.4 Boosting

Ο στόχος του boosting είναι να δημιουργήσει έναν ισχυρό ταξινομητή από ένα σύνολο απλών ταξινομητών, γνωστοί και ως αδύναμων ταξινομητών. Η διαδικασία του boosting λειτουργεί ως εξής: Αρχικά, ο πρώτος αδύναμος ταξινομητής εκπαιδεύεται στα αρχικά δεδομένα και παράγει μια πρόβλεψη. Στη συνέχεια, το βάρος των δειγμάτων του συνόλου εκπαίδευσης αλλάζει έτσι ώστε τα δείγματα που προβλέπονται λανθασμένα να έχουν μεγαλύτερο βάρος. Έπειτα, ο επόμενος αδύναμος ταξινομητής εκπαιδεύεται στα ενημερωμένα δεδομένα βάρους και παράγει μια νέα πρόβλεψη. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται για πολλούς αδύναμους ταξινομητές και οι προβλέψεις τους συνδυάζονται για την τελική πρόβλεψη. Ο συνδυασμός των αδύναμων ταξινομητών με το boosting μπορεί να οδηγήσει σε έναν ισχυρό ταξινομητή που έχει καλύτερη απόδοση από τους αδύναμους ταξινομητές μόνο τους.

2.4.4 Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών

Η επιλογή χαρακτηριστικών (feature selection) είναι η διαδικασία επιλογής ενός υποσυνόλου σχετικών χαρακτηριστικών από ένα μεγαλύτερο σύνολο διαθέσιμων χαρακτηριστικών σε ένα σύνολο δεδομένων. Σκοπός της είναι να βελτιώσει την απόδοση και την ερμηνευσιμότητα των μοντέλων μηχανικής μάθησης μειώνοντας τη διαστατικότητα των δεδομένων εισόδου. Η βασική ιδέα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν συμβάλλουν όλα τα χαρακτηριστικά εξίσου στην προβλεπτική ικανότητα ενός μοντέλου. Ορισμένα χαρακτηριστικά μπορεί να είναι περιττά ή θορυβώδη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ζητήματα όπως η υπερπροσαρμογή, η αυξημένη υπολογιστική πολυπλοκότητα και η μειωμένη απόδοση του μοντέλου.

Μία μέθοδος που χρησιμοποιείται για ως τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών είναι η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών - Principal Component Analysis (PCA). Συγκεκριμένα, η PCA είναι μια στατιστική τεχνική που χρησιμοποιείται για τη μείωση της διαστατικότητας και την

επιλογή χαρακτηριστικών σε μεγάλα σύνολα δεδομένων. Αποσκοπεί στη μετατροπή ενός συνόλου συσχετιζόμενων μεταβλητών σε ένα νέο σύνολο ασυσχέτιστων μεταβλητών που ονομάζονται κύριες συνιστώσες. Αυτές οι κύριες συνιστώσες είναι γραμμικοί συνδυασμοί των αρχικών μεταβλητών και ταξινομούνται με βάση το ποσό της διακύμανσής τους στα δεδομένα.

Η PCA χρησιμοποιείται ως μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών επιλέγοντας ένα υποσύνολο των κύριων συνιστωσών που συλλαμβάνουν την πιο σημαντική πληροφορία ή μεταβλητότητα στο σύνολο δεδομένων. Η επιλογή αυτή βασίζεται στις ιδιοτιμές που σχετίζονται με κάθε κύρια συνιστώσα. Όσο υψηλότερη είναι η ιδιοτιμή, τόσο μεγαλύτερη διακύμανση εξηγείται από τη συγκεκριμένη κύρια συνιστώσα. Επιλέγοντας τις κορυφαίες k κύριες συνιστώσες με τις υψηλότερες ιδιοτιμές, μπορεί να μειωθεί αποτελεσματικά η διαστατικότητα του συνόλου δεδομένων, διατηρώντας παράλληλα τις περισσότερες σημαντικές πληροφορίες.

Οι επιλεγμένες κύριες συνιστώσες μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν ως χαρακτηριστικά σε επακόλουθες εργασίες ανάλυσης ή μοντελοποίησης. Παρέχουν μια χαμηλότερης διάστασης αναπαράσταση του αρχικού συνόλου δεδομένων, διευκολύνοντας την οπτικοποίηση, την ερμηνεία και την ανάλυση. Επιπλέον, η PCA μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό και την αφαίρεση περιττών χαρακτηριστικών, οδηγώντας σε βελτιωμένη υπολογιστική απόδοση και καλύτερη απόδοση γενίκευσης σε αλγόριθμους μηχανικής μάθησης [54], [55].

2.5 Μέθοδοι Ερμηνευσιμότητας

Η ερμηνευσιμότητα των μοντέλων είναι ένας σημαντικός τομέας της μηχανικής μάθησης που στοχεύει στην κατανόηση της εσωτερικής λειτουργίας των πολύπλοκων μοντέλων και στον προσδιορισμό των παραγόντων που επηρεάζουν τις προβλέψεις τους.

2.5.1 Τιμές Shapley

Οι τιμές Shapley, προερχόμενες από τη θεωρία συνεργατικών παιγνίων, προσφέρουν μια μέθοδο για την ποσοτικοποίηση της σημασίας των χαρακτηριστικών εισόδου. Συγκεκριμένα, η θεωρία των τιμών Shapley έγκειται στην αξιολόγηση της μοναδικής συμβολής κάθε χαρακτηριστικού εξετάζοντας την επίδρασή του όταν συμπεριλαμβάνεται σε διαφορετικούς συνδυασμούς χαρακτηριστικών. Στο πλαίσιο της απόδοσης χαρακτηριστικών, οι τιμές Shapley ποσοτικοποιούν την αλλαγή στην πρόβλεψη του μοντέλου που προκαλείται από τη συμπερίληψη ενός συγκεκριμένου χαρακτηριστικού, σε σύγκριση με την περίπτωση που το εν λόγω χαρακτηριστικό αποκλείεται. Εξετάζονται όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί χαρακτηριστικών και υπολογίζεται η μέση συνεισφορά, η οποία αποτυπώνει τόσο τη μεμονωμένη σημασία κάθε χαρακτηριστικού όσο και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών [56], [57].

Αυτό μπορεί να παρομοιαστεί με ένα συνεργατικό παιχνίδι, όπου κάθε χαρακτηριστικό είναι ένας παίκτης που συνεργάζεται για να κάνει μια πρόβλεψη. Η τιμή Shapley ενός χαρακτηριστικού αντιπροσωπεύει τη μέση συνεισφορά του στην πρόβλεψη σε όλους τους πιθανούς σχηματισμούς ομάδων. Αξιολογείται η διαφορά μεταξύ των προβλέψεων με και χωρίς το χαρακτηριστικό σε διάφορες συνθέσεις ομάδων, αποτυπώνοντας την πραγματική αξία κάθε χαρακτηριστικού στη συνολική διαδικασία πρόβλεψης.

Η προσέγγιση αυτή λαμβάνει υπόψη το γεγονός ότι ορισμένα χαρακτηριστικά μπορεί να έχουν μεγαλύτερη επιρροή όταν συνδυάζονται με συγκεκριμένα υποσύνολα χαρακτηριστικών, ενώ άλλα μπορεί να έχουν σταθερή επίδραση ανεξάρτητα από το συνδυασμό των χαρακτηριστικών. Υπολογίζονται οι μέσες συνεισφορές σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς, παρέχοντας ένα ολοκληρωμένο μέτρο της σημασίας των χαρακτηριστικών.

Για τον υπολογισμό των τιμών Shapley για την απόδοση χαρακτηριστικών, θεωρούμε την πρόβλεψη ενός μοντέλου ως το αποτέλεσμα ενός συνεργατικού παιχνιδιού στο οποίο τα χαρακτηριστικά εισόδου είναι οι παίκτες. Έστω $v(S)$ που υποδηλώνει την πρόβλεψη του μοντέλου όταν υπάρχει ένα υποσύνολο χαρακτηριστικών S , και N το σύνολο όλων των χαρακτηριστικών. Η τιμή Shapley ϕ_i για το χαρακτηριστικό i ορίζεται ως η μέση οριακή συνεισφορά του χαρακτηριστικού i σε όλες τις πιθανές μεταθέσεις συνδυασμών χαρακτηριστικών. Μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:

$$\phi_i = \frac{1}{N!} \sum_{S \subseteq N \setminus \{i\}} \binom{N-1}{|S|}^{-1} [v(S \cup \{i\}) - v(S)]$$

όπου $v(S \cup \{i\})$ η πρόβλεψη του μοντέλου όταν το χαρακτηριστικό i προστίθεται στον συνδυασμό S και $v(S)$ η πρόβλεψη όταν το χαρακτηριστικό i απουσιάζει.

2.5.2 Αντιφατικά Παραδείγματα Permute Attack

Τα αντιφατικά παραδείγματα παρέχουν υποθετικά και εναλλακτικά σενάρια όπου η πρόβλεψη ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης αλλάζει. Αυτές οι εξηγήσεις διευκολύνουν την κατανόηση της σχέσης μεταξύ των χαρακτηριστικών εισόδου και εξόδου του μοντέλου.

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης πιστώσεων στον κλάδο των χρηματοοικονομικών, ας εξετάσουμε ένα παράδειγμα από την έρευνα των Slack κ.α. [58]. Έστω ότι ένα μοντέλο μηχανικής μάθησης προβλέπει μια αίτηση δανείου ως υψηλού κινδύνου. Μια αντιφατική εξήγηση θα παρουσίαζε μια τροποποιημένη περίπτωση όπου η αίτηση δανείου προβλέπεται ως χαμηλού κινδύνου. Με την ανάλυση των διαφορών μεταξύ της αρχικής και της τροποποιημένης περίπτωσης, μπορούν να παραχθούν συμπεράσματα σχετικά με τα χαρακτηριστικά και τις απαραίτητες αλλαγές που απαιτούνται για να αλλάξει το μοντέλο την πρόβλεψή του.

Για τη δημιουργία νέων σεναρίων, μια κοινή προσέγγιση περιλαμβάνει την προσθήκη μικρού θορύβου εντός ενός συγκεκριμένου εύρους που εφαρμόζεται σε δείγματα του συνόλου δεδομένων με στόχο τη διαταραχή των δειγμάτων αυτών (perturbation). Ωστόσο, η προσθήκη τυχαίου θορύβου εντός μπορεί να οδηγήσει σε μη ρεαλιστικές ή απίθανες τιμές, ιδιαίτερα για δεδομένα σε μορφή πίνακα.

Το πρόβλημα αυτό λύνει ο αλγόριθμος Permute Attack, που προτάθηκε από τους Slack κ.α. [58]. Συγκεκριμένα ο αλγόριθμος Permute Attack ακολουθεί μια διαφορετική προσέγγιση διαταραχής. Αντί να προσθέτει θόρυβο, χρησιμοποιεί μια τεχνική βασισμένη στην αντιμετάθεση. Αυτή περιλαμβάνει την τυχαία ανακατανομή των τιμών συγκεκριμένων χαρακτηριστικών εντός των δειγμάτων δεδομένων. Έτσι εξασφαλίζεται ότι οι επιλεγμένες τιμές είναι πάντα έγκυρες και πιθανές, διατηρώντας την κατανομή πιθανότητας των χαρακτηριστικών.

Παρακάτω περιγράφονται τα βασικά βήματα του αλγορίθμου.

1. **Αρχικοποίηση:** Επιλογή μιας αρχικής περίπτωσης από το σύνολο δεδομένων.
2. **Παραγωγή Διαταραχής:** Τυχαία μεταβολή των τιμών των χαρακτηριστικών της αρχικής περίπτωσης διατηρώντας την ετικέτα της κλάσης. Αυτή η διαταραχή διερευνά εναλλακτικούς συνδυασμούς χαρακτηριστικών που έχουν τη δυνατότητα να αλλάξουν την πρόβλεψη του μοντέλου.
3. **Αξιολόγηση:** Αξιολόγηση του διαταραγμένου δείγματος μέσω ταξινομητή μηχανικής μάθησης και λήψη της εξόδου.
4. **Υπολογισμός καταλληλότητας:** Αξιολόγηση της καταλληλότητας της διαταραγμένης περίπτωσης χρησιμοποιώντας μια συνάρτηση που ποσοτικοποιεί τη διαφορά μεταξύ της αρχικής και της διαταραγμένης πρόβλεψης.
5. **Βελτιστοποίηση γενετικού αλγορίθμου:** Χρήση μιας τεχνικής βελτιστοποίησης γενετικού αλγορίθμου για την επαναληπτική δημιουργία νέων διαταραγμένων περιπτώσεων συνδυάζοντας και μεταλλάσσοντας τις διαταραχές με τις καλύτερες επιδόσεις από τις προηγούμενες επαναλήψεις. Η διαδικασία βελτιστοποίησης συνεχίζεται έως ότου ικανοποιηθεί ένα κριτήριο τερματισμού, όπως ένας μέγιστος αριθμός επαναλήψεων.
6. **Παραγωγή Αντιφατικών Παραδειγμάτων:** Επιλογή διαταραγμένου δείγματος με τις καλύτερες επιδόσεις. Αυτό το δείγμα αντιπροσωπεύει μια τροποποιημένη περίπτωση όπου, όταν λαμβάνεται από τον ταξινομητή, παράγεται διαφορετική πρόβλεψη.

Συνοψίζοντας, ο αλγόριθμος Permute Attack παρέχει ένα μέσο για τη δημιουργία αντιφατικών παραδειγμάτων που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις αποφάσεις των ταξινομητών μηχανικής μάθησης.

Κεφάλαιο 3

Υλικό και Μέθοδοι

3.1 Σύνολο Δεδομένων

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιούμε το διαχρονικό σύνολο δεδομένων σε μορφή πίνακα του Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) [59]. Το ADNI είναι μια πρωτοποριακή ερευνητική πρωτοβουλία που ιδρύθηκε από μια συνεργατική προσπάθεια για να διευκολύνει την ολοκληρωμένη έρευνα στη νόσο του Alzheimer (AD) μέσω της συλλογής και της ανταλλαγής δεδομένων. Έχει συμβάλει σημαντικά στον τομέα της έρευνας για την AD και έχει κερδίσει ευρεία αναγνώριση για τους πόρους του. Η πρωτοβουλία αποσκοπεί στην προώθηση της συνεργασίας και στην επιτάχυνση της αντιμετώπισης της παθολογείας της AD, της έγκαιρης ανίχνευσης της και θεραπείας.

3.1.1 Περιγραφή δεδομένων

Το σύνολο δεδομένων ADNI που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη περιλαμβάνει τις μεταβλητές της ηλικίας, του φύλου και των περιφερειακών όγκων του εγκεφάλου. Οι μεταβλητές αυτές παρέχουν ουσιαστικές πληροφορίες για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τις δομικές αλλαγές που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου.

- **Ηλικία:**

Η στήλη ηλικία αντιπροσωπεύει την ηλικία κάθε συμμετέχοντα κατά τη στιγμή της συλλογής δεδομένων. Αυτή η μεταβλητή επιτρέπει τη διερεύνηση των επιδράσεων που σχετίζονται με την ηλικία στην εξέλιξη της AD και παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον αντίκτυπο της ηλικίας στην έναρξη και τη σοβαρότητα της νόσου.

- **Φύλο:**

Η στήλη φύλο αποτυπώνει το φύλο κάθε συμμετέχοντα. Αυτή η κατηγορική μεταβλητή επιτρέπει την εξέταση πιθανών διαφορών στην εξέλιξη της AD μεταξύ ανδρών και γυναικών.

- **Περιοχές ενδιαφέροντος του εγκεφάλου (ROIs):**

Η στήλες αυτές περιέχουν μετρήσεις των περιφερειακών όγκων του εγκεφάλου που αντλήθηκαν από T1-σταθμισμένες εικόνες μαγνητικής τομογραφίας του εγκεφάλου. Αυτές οι μετρήσεις παρέχουν πληροφορίες για τις δομικές αλλαγές που σχετίζονται με την εξέλιξη της AD. Η ανάλυση των περιφερειακών όγκων του εγκεφάλου μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου που επηρεάζονται από τη νόσο και των αντίστοιχων ποσοστών ατροφίας τους.

3.1.2 Προεπεξεργασία Δεδομένων

Το σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη αποτελούνταν αρχικά από δεδομένα 1567 διαφορετικών ασθενών με διάφορες γνωστικές παθήσεις. Κάθε ασθενής χαρακτηρίζεται από ένα μοναδικό αναγνωριστικό ασθενούς. Η κατανομή των ασθενών στις διάφορες διαγνωστικές κατηγορίες εντός του αρχικού συνόλου δεδομένων παρουσιάζεται παρακάτω:

Διάγνωση	Πλήθος Ασθενών
Alzheimer's Disease	130
CN	537
Cognitively Normal	131
Dementia	664
Early MCI	165
Late MCI	152
MCI	904
Significant Memory Concern	80

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1: Πλήθος ασθενών ανά κατηγορία διάγνωσης

Το επόμενο βήμα περιελάμβανε την αφαίρεση των μηδενικών τιμών. Αυτό έγινε για να διασφαλιστεί η ποιότητα και η ακεραιότητα των δεδομένων. Οι μηδενικές τιμές, οι οποίες αντιπροσωπεύουν ελλιπείς πληροφορίες, μπορούν να εισάγουν μεροληψία και να επηρεάσουν την εγκυρότητα της ανάλυσης. Αφαιρώντας τις μηδενικές γραμμές από το σύνολο δεδομένων, εξασφαλίσαμε ότι τα εναπομείναντα δεδομένα αποτελούνταν μόνο από πλήρη και αξιόπιστα

στιγμιότυπα. Το νέο σύνολο δεδομένων που προέκυψε παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.2. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο συνολικός αριθμός των ασθενών δε μειώθηκε.

Στη συνέχεια, προκειμένου να απλοποιήσουμε την ανάλυση και να παράσχουμε μια σαφέστερη αναπαράσταση των γνωστικών καταστάσεων, αποφασίσαμε να συγχωνεύσουμε τις αρχικές κατηγορίες σε τρεις ευρύτερες κατηγορίες: **Cognitively Normal (CN)**, **Mild Cognitive Impairment (MCI)** και **Dementia (DEM)**.

- Η κατηγορία **CN** (Γνωστικά Υγιής) περιλαμβάνει άτομα που παρουσιάζουν φυσιολογική γνωστική λειτουργία χωρίς σημαντικές ανησυχίες για τη μνήμη. Αυτή η ομάδα χρησιμεύει ως κατηγορία αναφοράς για σύγκριση.
- Η κατηγορία **MCI** (Ήπιας Μορφής Νοητική Εξασθένηση) αποτελείται από άτομα που παρουσιάζουν ήπια γνωστική μείωση αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση της άνοιας. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει άτομα με πρώιμο και όψιμο στάδιο MCI.
- Η κατηγορία **DEM** (Άνοια) περιλαμβάνει άτομα με διάγνωση άνοιας, νόσου Alzheimer και σημαντική απώλεια μνήμης η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντική γνωστική εξασθένηση που επηρεάζει πολλαπλούς τομείς της λειτουργικότητας.

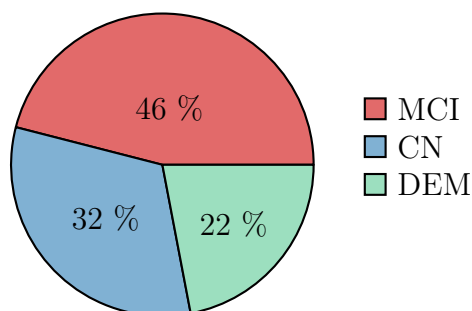
Με τη συγχώνευση των κατηγοριών με αυτόν τον τρόπο, στοχεύουμε να καταγράψουμε τις γενικότερες γνωστικές καταστάσεις, διατηρώντας παράλληλα επαρκή λεπτομέρεια για την κατανόηση της εξέλιξης από τη φυσιολογική νόσηση στην MCI και τελικά στην άνοια.

Διάγνωση	Επιμέρους Διαγνώσεις	Πλήθος Ασθενών
CN	CN	528
	Cognitively Normal	4
MCI	Early MCI	7
	MCI	890
	Late MCI	1
DEM	Significant Memory Concern	2
	Alzheimer's Disease	3
	Dementia	629

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2: Συγχώνευση διαγνώσεων και πλήθος ασθενών ανά διάγνωση

Τελικά, το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει κλινικές πληροφορίες ασθενών με διαφορετικές γνωστικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI), των φυσιολογικών γνωστικά ασθενών (CN) και της άνοιας (DEM). Συνολικά, το σύνολο δεδομένων αποτελείται από 1567 ασθενείς. Επιπλέον στο σύνολο δεδομένων υπάρχουν 8991 στιγμιότυπα. Η κατανομή των στιγμιότυπων στις τρεις διαγνωστικές κατηγορίες έχει ως

εξής: MCI (46%), CN (32%) και DEM (22%).



Συνολικός Αριθμός Στιγμιότυπων: 8991

ΕΙΚΟΝΑ 3.1: Κατανομή των στιγμιότυπων ανά κατηγορία διάγνωσης

Αξίζει να σημειωθεί ότι για την εξαγωγή αριθμητικών δεδομένων όγκου των ROIs, προηγήθηκε μια διαδικασία προεπεξεργασίας. Κάθε εικόνα μαγνητικής τομογραφίας υποβλήθηκε σε διόρθωση ανομοιογένειας εντάσεων και στη συνέχεια εφαρμόστηκε αλγόριθμος αφαίρεσης του κρανίου [60].

Στη συνέχεια, για να αντιμετωπιστεί η πιθανή επιρροή της ηλικίας, του φύλου και του όγκου των περιοχών του εγκεφάλου στη γνωστική εξασθένηση, εφαρμόστηκε ένα στάδιο προεπεξεργασίας με τη χρήση τεχνικών γραμμικής παλινδρόμησης και κανονικοποίησης z-score. Ο στόχος ήταν να αμβλυνθούν οι επιδράσεις αυτών των παραγόντων και να δημιουργηθεί ένα πιο ομοιόμορφο σύνολο δεδομένων για τη μετέπειτα ανάλυση.

3.1.2.1 Γραμμική Διόρθωση

Στη φάση της γραμμικής διόρθωσης, το σύνολο δεδομένων υποβλήθηκε σε ένα μοντέλο που χρησιμοποίησε τους όγκους εγκεφαλικών περιοχών ως προγνωστικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, για την εκπαίδευση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τους ασθενείς CN. Αυτή η επιλογή βασίστηκε στο ότι τα άτομα CN παρουσιάζουν σταθερότερη γνωστική λειτουργία, αποτελώντας κατάλληλη ομάδα αναφοράς για σύγκριση. Εφαρμόζοντας γραμμική παλινδρόμηση, επιδιώξαμε να αποκαλύψουμε τυχόν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ηλικίας, του φύλου, του όγκου των περιοχών του εγκεφάλου και της γνωστικής εξασθένησης. Η εξίσωση γραμμικής παλινδρόμησης δίνεται από:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p + \epsilon$$

όπου, η Y αντιπροσωπεύει την εξαρτημένη μεταβλητή (γνωστικές επιδόσεις ή έκπτωση), η β_0 αντιπροσωπεύει τον όρο διακοπής, η $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ αντιπροσωπεύει τους συντελεστές παλινδρόμησης και η X_1, X_2, \dots, X_p αντιπροσωπεύει τις μεταβλητές πρόβλεψης (όπως η ηλικία, το φύλο και ο όγκος της περιοχής του εγκεφάλου). Ο όρος σφάλματος ϵ αποτυπώνει την ανεξήγητη διακύμανση της Y που δεν εξηγείται από τους προγνωστικούς παράγοντες.

3.1.2.2 Κανονικοποίηση z-score

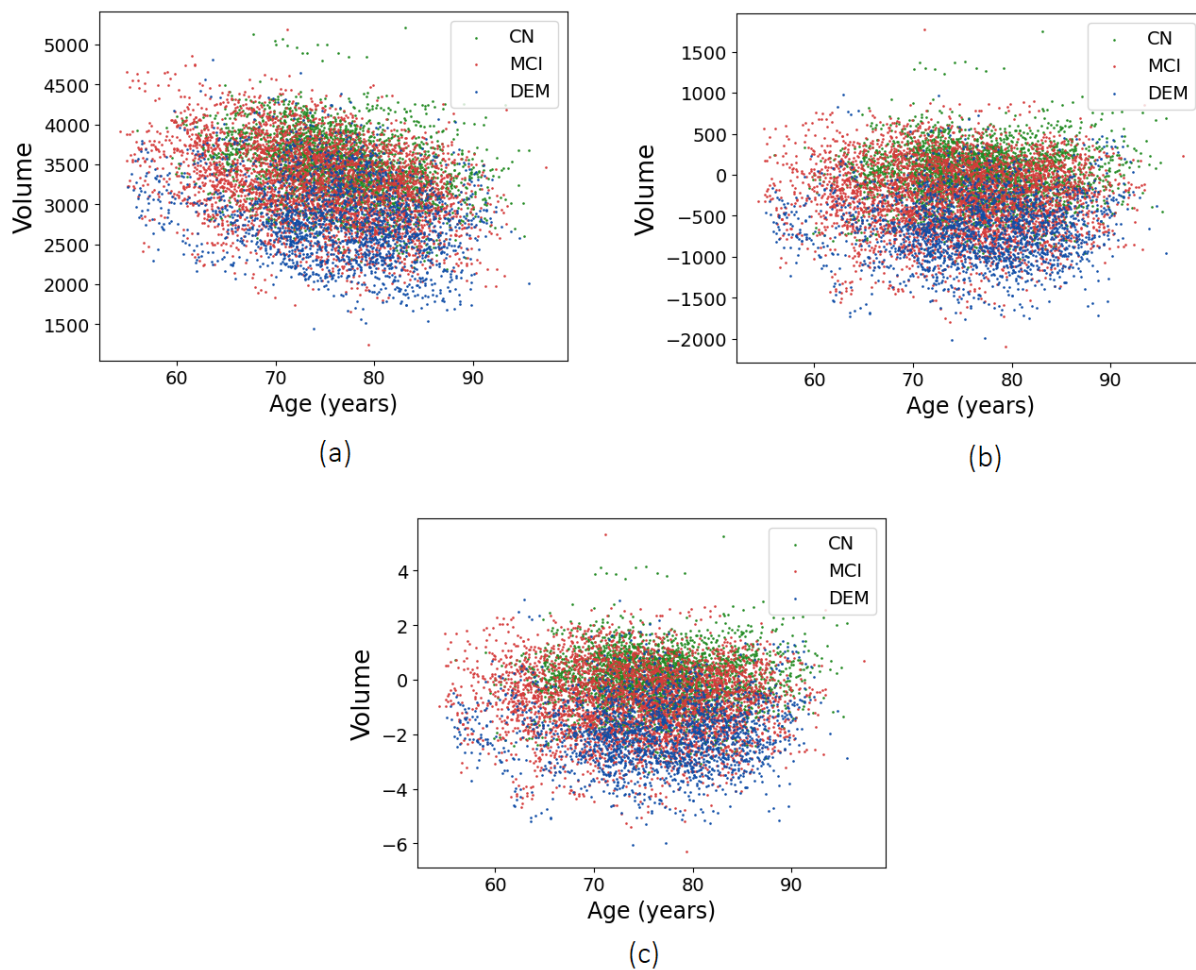
Μετά το βήμα της γραμμικής διόρθωσης, χρησιμοποιήθηκε η κανονικοποίηση των z-score. Αυτή η τεχνική τυποποίησε τις τιμές κάθε μεταβλητής, φέρνοντάς τις σε μια κοινή κλίμακα. Αυτό επιτεύχθηκε με την αφαίρεση του μέσου όρου και τη διαίρεση με την τυπική απόκλιση κάθε μεταβλητής. Η κανονικοποίηση του z-score διευκολύνει τη συγκρισιμότητα των μεταβλητών, αφαιρώντας τις διακυμάνσεις που προκύπτουν από διαφορετικές κλίμακες ή μονάδες μέτρησης.

Ο τύπος z-score δίνεται από:

$$z = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

όπου, z το z-score μιας μεταβλητής, X η αρχική τιμή, μ η μέση τιμή της μεταβλητής και σ η τυπική απόκλιση της μεταβλητής.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα διαγράμματα διασποράς που απεικονίζουν την εξέλιξη των μετρήσεων πριν και μετά την εφαρμογή της γραμμικής παλινδρόμησης και της κανονικοποίησης z-score. Το πρώτο διάγραμμα απεικονίζει τις αρχικές μετρήσεις όγκου σε σχέση με την ηλικία. Στη συνέχεια, το επόμενο διάγραμμα παρουσιάζει τις μετρήσεις μετά τη γραμμική παλινδρόμηση, όπου η επίδραση της ηλικίας έχει απομακρυνθεί. Τέλος, το τελευταίο διάγραμμα απεικονίζει τις μετρήσεις μετά την κανονικοποίηση z-score. Αυτή η προεπεξεργασία επιτρέπει μια πιο ακριβή και συγκρίσιμη ανάλυση των μετρήσεων.

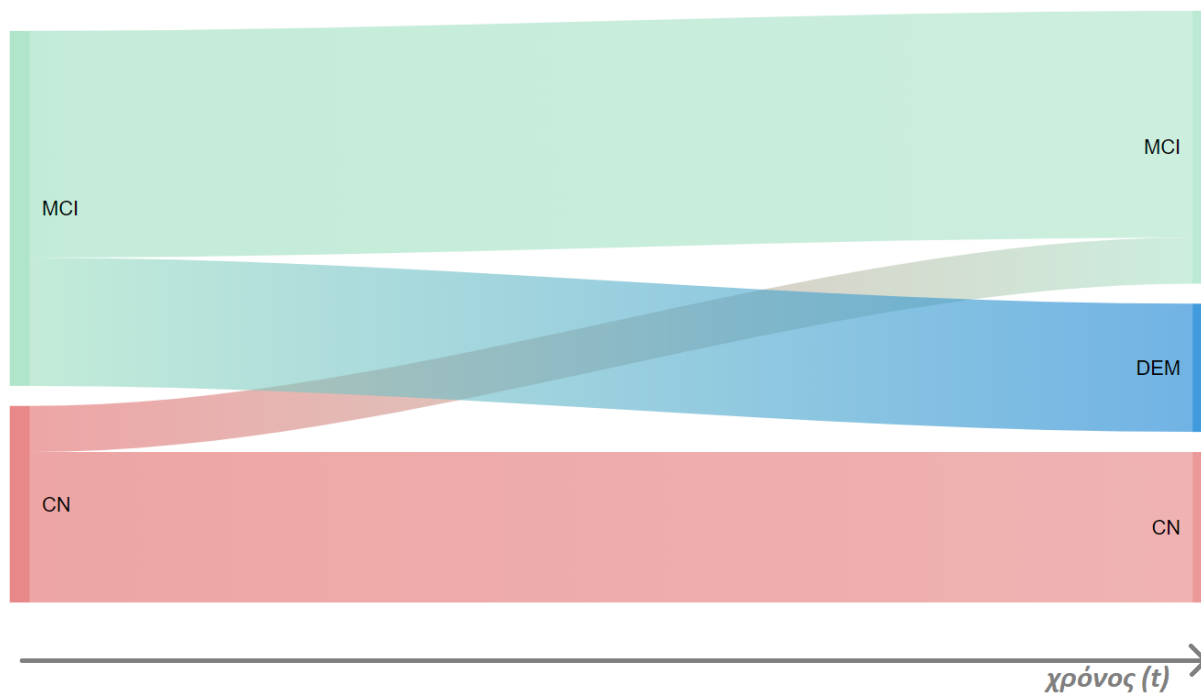


ΕΙΚΟΝΑ 3.2: Σύγκριση Διαγραμμάτων Διασποράς: (a) Αρχικές μετρήσεις όγκου - ηλικίας, (b) Μετρήσεις μετά την εφαρμογή γραμμικής παλινδρόμησης, (c) Μετρήσεις μετά την κανονικοποίηση z-score

3.1.2.3 Μετατροπή σε Σύνολο Δεδομένων MCIp-MCIs

Στη συνέχεια, με βάση το αρχικό σύνολο δεδομένων, αναλύσαμε περαιτέρω την εξέλιξη των ασθενών από την MCI στην άνοια. Από την ανάλυση αυτή, η οποία παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.2. παρουσιάζονται οι εξής εξελίξεις:

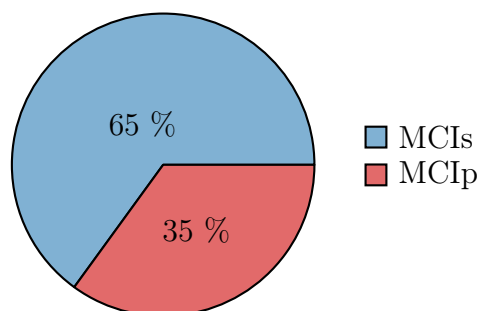
- CN - CN: 365 άτομα
- MCI - MCI: 573 ασθενείς
- CN - MCI: 116 ασθενείς
- MCI - DEM: 319 ασθενείς



ΕΙΚΟΝΑ 3.3: Μεταβάσεις μεταξύ διαφορετικών διαγνωστικών ομάδων με την πάροδο του χρόνου

Δημιουργήσαμε ένα νέο σύνολο δεδομένων που επικεντρώνεται σε δύο συγκεκριμένες ομάδες: Ασθενείς με MCI που εξελίχθηκαν σε DEM -αναφέρονται ως MCIp- και ασθενείς με MCI που παρέμειναν στο στάδιο MCI -αναφέρονται ως MCIs.

Σε αυτό το νέο σύνολο δεδομένων, εντοπίσαμε συνολικά 319 ασθενείς MCIp, γεγονός που υποδεικνύει εξέλιξη της ασθένειας. Επιπλέον, εντοπίσαμε 573 ασθενείς MCIs, γεγονός που υποδεικνύει μια σταθερή γνωστική κατάσταση με την πάροδο του χρόνου.



Συνολικός Αριθμός Ασθενών: 892

ΕΙΚΟΝΑ 3.4: Κατανομή ασθενών σε MCIp και MCIs

Εξετάζοντας συγκεκριμένα τη μετάβαση από MCI σε άνοια, στοχεύουμε στην κατανόηση των παραγόντων που συμβάλλουν στην εξέλιξη της γνωστικής εξασθένησης. Για να διασφαλίσουμε ότι η εστίαση παραμένει στην ομάδα-στόχο, αποκλείσαμε τους ασθενείς CN που δεν εμφανίζουν σημεία γνωστικής εξασθένησης. Αυτό μας επιτρέπει να δημιουργήσουμε ένα πιο ομοιογενές δείγμα μελέτης, μειώνοντας τις πιθανές συγχυτικές μεταβλητές και αυξάνοντας την ειδικότητα των ευρημάτων μας που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου.

Το επόμενο βήμα αφορά την αντιμετώπιση του ζητήματος των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις εμφανίζονται όταν λαμβάνονται πολλαπλές μετρήσεις από τα ίδια άτομα, εισάγοντας εξαρτήσεις και συσχετίσεις στα δεδομένα. Για την αντιμετώπιση αυτού το προβλήματος, χρησιμοποιήθηκε μια προσέγγιση συνάθροισης δεδομένων.

3.1.2.4 Αντιμετώπιση Επαναλαμβανόμενων Μετρήσεων

Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή για τη συγκέντρωση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για κάθε ασθενή. Με τον υπολογισμό της μέσης τιμής, οι πολλαπλές σειρές ανά ασθενή συμπυκνώθηκαν σε ένα μόνο αντιπροσωπευτικό σημείο δεδομένων. Αυτή η τεχνική συνάθροισης μείωσε τη διαστατικότητα του συνόλου δεδομένων. Οι συγκεντρωτικές τιμές παρείχαν μια σαφέστερη εικόνα των συνολικών τάσεων στα δεδομένα, εξαλείφοντας τη μεταβλητότητα που σχετίζεται με τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

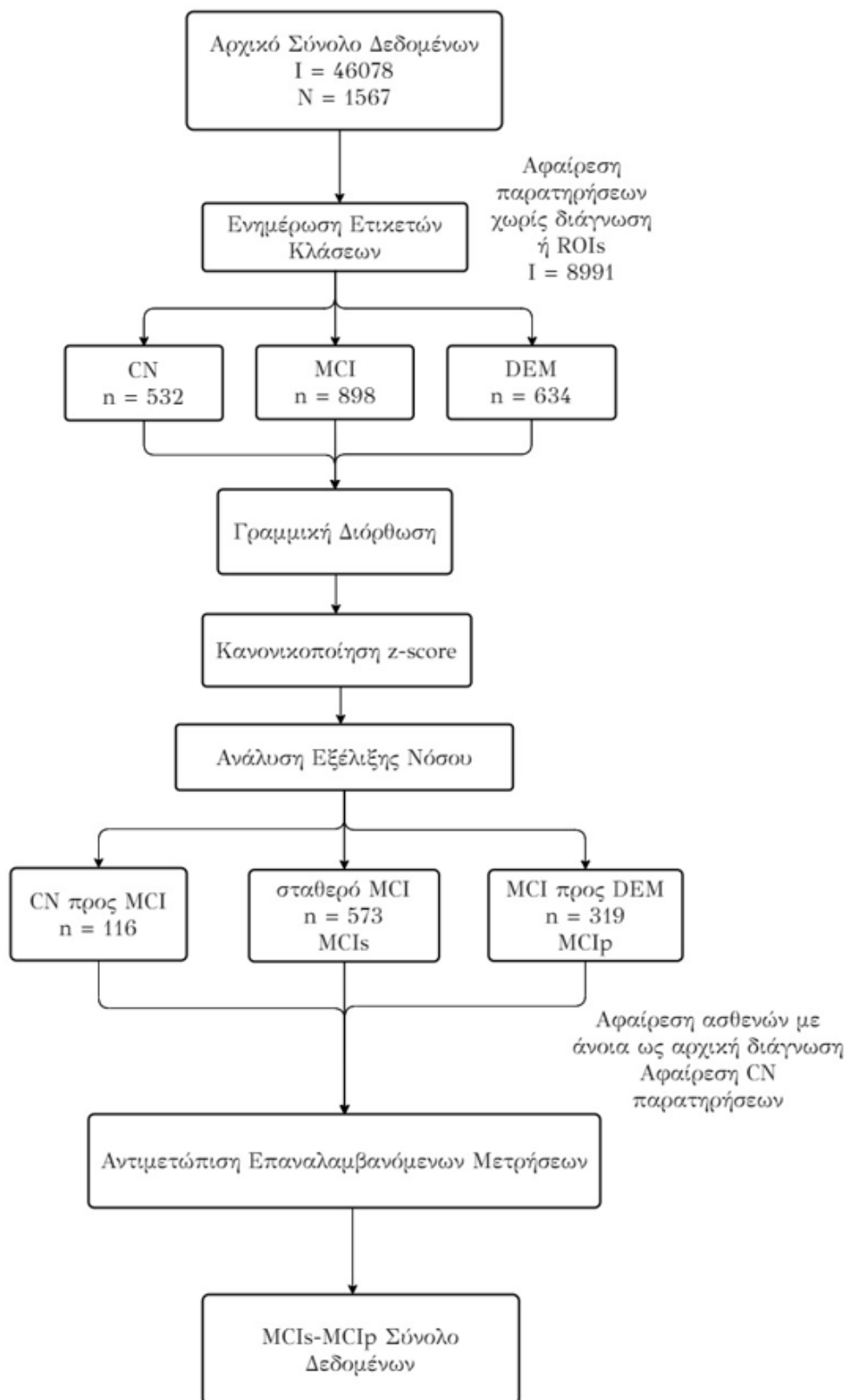
Για τον υπολογισμό της μέσης τιμής για κάθε ασθενή χρησιμοποιήθηκε ο ακόλουθος τύπος:

$$\mu = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (3.1)$$

όπου μ η μέση τιμή, n ο συνολικός αριθμός των μετρήσεων για έναν συγκεκριμένο ασθενή και x_i οι μεμονωμένες τιμές μέτρησης.

Επιπλέον, εκτός από τη μέση τιμή, χρησιμοποιήθηκε και η διάμεσος ως μέτρο για την αντιμετώπιση του προβλήματος των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων [61], [62]. Η διάμεσος είναι ένα στατιστικό μέτρο που αντιπροσωπεύει τη μεσαία τιμή σε ένα σύνολο δεδομένων. Είναι λιγότερο ευαίσθητη σε ακραίες τιμές σε σύγκριση με το μέσο όρο. Η προσέγγιση αυτή βοήθησε να μετριαστεί ο αντίκτυπος των ακραίων τιμών στο σύνολο δεδομένων. Τα δεδομένα ταξινομήθηκαν σε αύξουσα σειρά και επιλέχθηκε η μεσαία τιμή ως διάμεσος. Στις περιπτώσεις όπου υπήρχε άρτιος αριθμός τιμών, η μέση τιμή των δύο μεσαίων τιμών λήφθηκε ως διάμεσος.

Στο παρακάτω διάγραμμα απεικονίζεται η ροή εργασιών προεπεξεργασίας για το σύνολο δεδομένων. Παρουσιάζονται τα διαδοχικά βήματα που εμπλέκονται, συμπεριλαμβανομένης της γραμμικής παλινδρόμησης, της κανονικοποίησης των z-score και της επιλογής των ασθενών MCIp και MCIs, που οδηγούν στη δημιουργία του τελικού συνόλου δεδομένων.



ΕΙΚΟΝΑ 3.5: Προεπεξεργασία του αρχικού συνόλου δεδομένων για την κατηγοριοποίηση MCIp-MCIs. Ο εκάστοτε συνολικός αριθμός στιγμιστύπων συμβολίζεται με I και ο συνολικός αριθμός ασθενών με n.

3.2 Αλγόριθμοι Ταξινόμησης

Για τη διαδικασία ταξινόμησης, χρησιμοποιήθηκαν αλγόριθμοι οι οποίοι επιλέχθηκαν για την αποτελεσματικότητά τους στον χειρισμό προβλημάτων ταξινόμησης και τη συμβατότητά τους με το σύνολο δεδομένων μας. Στην έρευνά μας χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι αλγόριθμοι ταξινόμησης οι οποίοι παρουσιάζονται αναλυτικότερα στο Κεφάλαιο 2:

- **Δέντρο Απόφασης:** Το Δέντρο Απόφασης είναι μια ιεραρχική δομή που μοιάζει με δέντρο και χωρίζει τα δεδομένα με βάση διαφορετικά χαρακτηριστικά για να κάνει προβλέψεις.
- **Τυχαία Δάση:** Τα Τυχαία Δάση είναι μια μέθοδος συνόλου που συνδυάζει πολλαπλά δέντρα απόφασης για να κάνει προβλέψεις. Μειώνει την υπερπροσαρμογή και βελτιώνει την ικανότητα γενίκευσης του μοντέλου.
- **Gradient Boosting:** Το Gradient Boosting είναι μια επαναληπτική μέθοδος συνόλου που δημιουργεί ένα ισχυρό μοντέλο προσθέτοντας διαδοχικά αδύναμους εκπαιδευόμενους και εστιάζοντας στα λανθασμένα δείγματα.
- **Μηχανές Διανυσμάτων υποστήριξης (SVM):** Το SVM στοχεύει στην εύρεση ενός βέλτιστου υπερεπιπέδου για το διαχωρισμό των διαφορετικών κλάσεων στο σύνολο δεδομένων.
- **Partial Least Squares-Discriminant Analysis (PLSDA):** Η PLSDA είναι μια πολυμεταβλητή τεχνική που συνδυάζει την εξαγωγή χαρακτηριστικών και την ταξινόμηση. Βρίσκει γραμμικούς συνδυασμούς χαρακτηριστικών που μεγιστοποιούν το διαχωρισμό μεταξύ διαφορετικών κλάσεων.

3.2.1 Μέθοδοι Επιλογής Χαρακτηριστικών

Η επιλογή χαρακτηριστικών (feature selection) παίζει καθοριστικό ρόλο στη βελτίωση της απόδοσης και της ερμηνευσιμότητας των μοντέλων ταξινόμησης. Με τον εντοπισμό των πιο σχετικών χαρακτηριστικών από το σύνολο δεδομένων μειώνεται η διαστατικότητα. Στην παρούσα μελέτη, για την επιλογή χαρακτηριστικών και τη μείωση της διαστατικότητας, χρησιμοποιήθηκε η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA).

- **Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA):** Η PCA είναι μια τεχνική μείωσης της διαστατικότητας που μετατρέπει τα αρχικά χαρακτηριστικά σε ένα νέο σύνολο ασυσχέτιστων χαρακτηριστικών που ονομάζονται κύριες συνιστώσες. Διατηρεί τις πιο σημαντικές πληροφορίες, ενώ μειώνει τη διαστατικότητα των δεδομένων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μέθοδος PLSDA, η οποία επίσης χρησιμοποιήθηκε, δεν απαιτεί την επιλογή χαρακτηριστικών μέσω της PCA. Η PLSDA σχεδιάστηκε με τρόπο που εξάγει κρυφές μεταβλητές που μεγιστοποιούν τον διαχωρισμό μεταξύ των κατηγοριών. Επομένως, για την PLSDA, η χρήση της PCA ως βήμα επιλογής χαρακτηριστικών δεν ήταν απαραίτητη, εξασφαλίζοντας μια πιο άμεση και αποδοτική ανάλυση των δεδομένων.

3.2.2 Αξιολόγηση και Προσδιορισμός Βέλτιστων Υπερπαραμέτρων

Για να διασφαλιστεί η αξιόπιστη εκτίμηση των επιδόσεων των μοντέλων ταξινόμησης, χρησιμοποιήσαμε μια προσέγγιση διασταυρωμένης επικύρωσης. Η προσέγγιση αυτή περιελάμβανε δύο επίπεδα διασταυρωμένης επικύρωσης: έναν εξωτερικό βρόχο και έναν εσωτερικό βρόχο.

Στον εξωτερικό βρόχο, το σύνολο δεδομένων χωρίστηκε σε πολλαπλές αναδιπλώσεις, με κάθε αναδίπλωση να χρησιμεύει ως σύνολο δοκιμής μία φορά, ενώ οι υπόλοιπες αναδιπλώσεις χρησιμοποιήθηκαν για εκπαίδευση. Ο αριθμός των αναδιπλώσεων στον εξωτερικό βρόχο καθορίστηκε με βάση το μέγεθος του συνόλου δεδομένων και την επιθυμητή ισορροπία μεταξύ υπολογιστικής πολυπλοκότητας και ακρίβειας αξιολόγησης. Στα πειράματά μας, χρησιμοποιήσαμε διασταυρωμένη επικύρωση k -πτυχών, όπου το k αντιπροσωπεύει τον αριθμό των αναδιπλώσεων. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήσαμε διασταυρωμένη επικύρωση 5 πτυχών, η οποία χώρισε το σύνολο δεδομένων σε πέντε ισόποσες αναδιπλώσεις και η αξιολόγηση εκτελέστηκε πέντε φορές, με κάθε αναδίπλωση να χρησιμεύει ως σύνολο δοκιμής.

Μέσα σε κάθε επανάληψη του εξωτερικού βρόχου, εκτελούνταν ο εσωτερικός βρόχος της διασταυρωμένης επικύρωσης. Σκοπός του εσωτερικού βρόχου ήταν η ρύθμιση των υπερπαραμέτρων των αλγορίθμων ταξινόμησης και των μεθόδων επιλογής χαρακτηριστικών. Ο εσωτερικός βρόχος χρησιμοποιούσε επίσης τη διασταυρωμένη επικύρωση k -πτυχών και ο αριθμός των αναδιπλώσεων στον εσωτερικό βρόχο μπορούσε να οριστεί ανεξάρτητα από τον εξωτερικό βρόχο. Στα δικά μας πειράματα, χρησιμοποιήσαμε διασταυρωμένη επικύρωση 4 πτυχών για τον εσωτερικό βρόχο.

Κατά την εκτέλεση του εσωτερικού βρόχου, πραγματοποιήθηκε μια αναζήτηση πλέγματος, για τη διερεύνηση διαφορετικών συνδυασμών υπερπαραμέτρων, για κάθε αλγόριθμο ταξινόμησης και για τη μέθοδο επιλογής χαρακτηριστικών. Η διαδικασία αναζήτησης πλέγματος περιελάμβανε τη συστηματική δοκιμή διαφορετικών τιμών παραμέτρων εντός προκαθορισμένων εύρων και την αξιολόγηση της απόδοσης του μοντέλου χρησιμοποιώντας τις μετρικές αξιολόγησης. Ως βέλτιστες τιμές επιλέχθηκαν οι υπερπαραμέτροι που απέδωσαν την καλύτερη απόδοση.

3.3 Μέθοδοι Ερμηνευσιμότητας

Για την ενσωμάτωση μεθόδων ερμηνευσιμότητας στην ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν δύο τεχνικές για τους ταξινομητές με την καλύτερη απόδοση: οι τιμές Shapley για τον ταξινομητή PLSDA και η μέθοδος Permute Attack για τον ταξινομητή SVM.

Οι Shapley Values επιτρέπουν την αξιολόγηση της σημασίας των χαρακτηριστικών στις προβλέψεις του ταξινομητή. Με τη βοήθεια της βιβλιοθήκης "shap", υπολογίστηκαν οι Shapley τιμές για το σύνολο των δεδομένων και παρουσιάστηκαν με τη μορφή γραφήματος περίληψης (summary plot), τόσο σε μορφή ραβδογράμματος όσο και μορφή διαγράμματος σύνοψης.

Για την εφαρμογή της μεθόδου Permute Attack, χρησιμοποιήθηκε μια υπάρχουσα υλοποίηση από ένα αποθετήριο του GitHub [63]. Ειδικότερα, από τον φάκελο src του αποθετηρίου, ενσωματώθηκαν οι συναρτήσεις `GAdvExample`, `alibi_ord_to_ohe`, `alibi_ohe_to_ord`, `GA_Counterfactual`, και `plot_graph`. Αυτές οι συναρτήσεις διευκόλυναν την εκτέλεση της μεθόδου Permute Attack, δίνοντας τη δυνατότητα δημιουργίας αντιπαραδειγμάτων αντιστροφής και παρέχοντας οπτικές αναπαραστάσεις της διαδικασίας επίθεσης.

Κεφάλαιο 4

Αποτελέσματα

4.1 Αποτελέσματα Μοντέλων Ταξινόμησης

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την αξιολόγηση των μοντέλων ταξινόμησης στο σύνολο δεδομένων.

Συγκεκριμένα, στους Πίνακες 4.1 και 4.2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των ταξινομητών με χρήση της μέσης τιμής και της διαμέσου αντίστοιχα, ως τεχνικές για την αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων του συνόλου δεδομένου.

Ταξινομητής	Accuracy	Precision	F1-score	AUC-ROC
Decision Tree	0.6704	0.5409	0.5309	0.6391
Random Forest	0.7354	0.6773	0.5756	0.6838
Gradient Boosting	0.7242	0.6404	0.5698	0.6781
SVM	0.7522	0.7054	0.6040	0.7022
PLS-DA	0.7981	0.7020	0.6237	0.7142

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1: Αποτελέσματα ταξινομητών με χρήση της μέσης τιμής για την αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Ταξινομητής	Accuracy	Precision	F1-score	AUC-ROC
Decision Tree	0.6244	0.4776	0.4825	0.5953
Random Forest	0.7198	0.6508	0.5504	0.6662
Gradient Boosting	0.7175	0.6389	0.5472	0.6645
SVM	0.7343	0.6690	0.5774	0.6840
PLSDA	0.7885	0.6908	0.6056	0.7024

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.2: Αποτελέσματα ταξινομητών με χρήση της διαμέσου για την αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων

Για τα αποτελέσματα των ταξινομητών που χρησιμοποιούν τη μέση τιμή για το χειρισμό επαναλαμβανόμενων μετρήσεων προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα. Όσον αφορά την ακρίβεια, ο ταξινομητής PLSDA επιτυγχάνει την υψηλότερη ακρίβεια 0.7981 ενώ ο ταξινομητής SVM έχει επίσης καλές επιδόσεις, με ακρίβεια 0.7522. Παρατηρούμε ότι οι τιμές ακρίβειας που λαμβάνονται με τη χρήση της μέσης τιμής είναι γενικά υψηλότερες σε σύγκριση με τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με χρήση της διαμέσου (Πίνακας 4.2). Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η διαφορά αυτή είναι σχετικά μικρή. Επιλέον, αναφορικά με τη μετρική AUC-ROC, ο ταξινομητής PLSDA λαμβάνει την υψηλότερη βαθμολογία 0.7142.

Συμπερασματικά, με βάση την παραπάνω σύγκριση θα επιλέξουμε τον ταξινομητή PLSDA ως τον καλύτερο ταξινομητή λόγω της σταθερά ανώτερης απόδοσής του σε όλες τις μετρικές που χρησιμοποιήθηκαν, ενώ ο ταξινομητής SVM έχει την αμέσως καλύτερη απόδοση.

Ταξινομητής	Accuracy	Precision	F1-score	AUC-ROC
PLSDA	0.7981	0.7020	0.6237	0.7142
SVM	0.7522	0.7054	0.6040	0.7022

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.3: Βέλτιστα αποτελέσματα ταξινόμησης

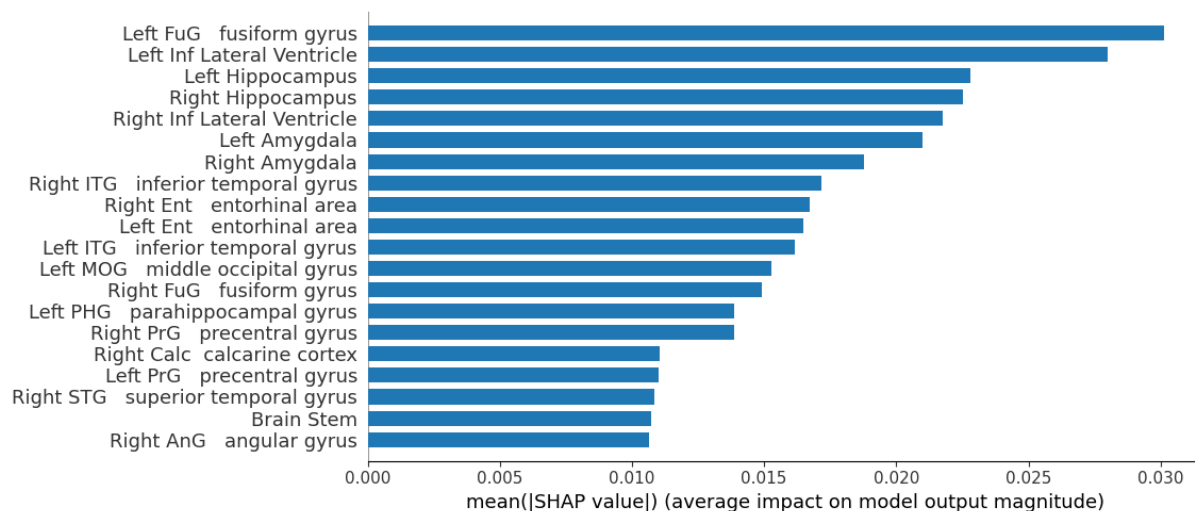
4.2 Αποτελέσματα Μεθόδων Ερμηνευσιμότητας

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μεθόδων ερμηνευσιμότητας που εφαρμόστηκαν στα μοντέλα με βέλτιστη επίδοση όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 2.

4.2.1 Τιμές Shapley

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής των τιμών Shapley. Οι τιμές Shapley απεικονίζονται με τη χρήση τόσο ενός ραβδογράμματος όσο και ενός διαγράμματος σύνοψης Shapley.

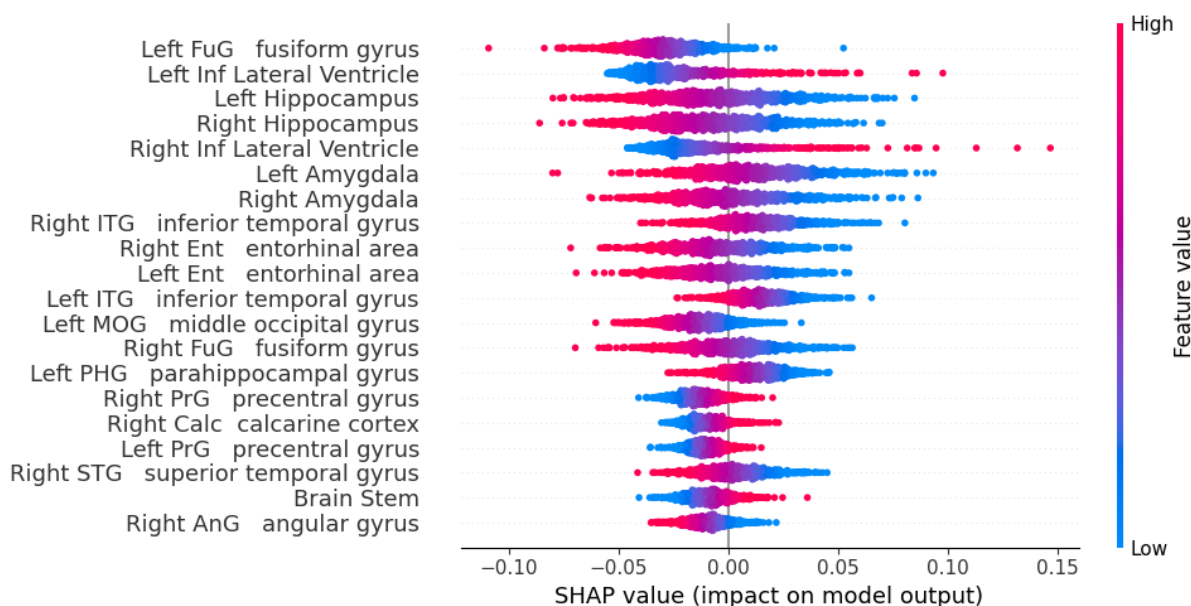
Το ραβδόγραμμα παρέχει μια σαφή επισκόπηση των χαρακτηριστικών που κατατάσσονται με βάση την απόλυτη συμβολή τους στις προβλέψεις, όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.1.



ΕΙΚΟΝΑ 4.1: Ραβδόγραμμα αποτελεσμάτων των τιμών Shapley

Συγκεκριμένα, μέσω της ανάλυσης των τιμών Shapley αντλούνται πληροφορίες για την ταξινόμηση των ασθενών MCIp και MCIs. Μεταξύ των σημαντικότερων χαρακτηριστικών, η περιοχή Left Fusiform Gyrus (Αριστερή Ατρακτώδης Έλικα) αναδεικνύεται ως βασικό χαρακτηριστικό. Οι υψηλότερες τιμές Shapley που σχετίζονται με αυτήν την περιοχή υποδεικνύουν τον κρίσιμο ρόλο της στη διάκριση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Επιπλέον, οι περιοχές Lateral Ventricle (Πλάγια Κοιλία), Hippocampus (Ιππόκαμπος), Amygdala (Αμυγδαλή), Inferior Temporal Gyrus (Κατώτερη Κροταφική Έλικα) και Entorhinal Area (Ενδορινική Περιοχή) αποδείχθηκαν κρίσιμες για την εξέλιξη της νόσου MCI σε άνοια.

Στη συνέχεια παρουσιάζεται το διάγραμμα σύνοψης με τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που συνέβαλαν στο αποτέλεσμα της ταξινόμησης, τα οποία ταυτίζονται με αυτά που παρουσιάστηκαν στο ραβδόγραμμα της Εικόνας 4.1.



ΕΙΚΟΝΑ 4.2: Διάγραμμα σύνοψης αποτελεσμάτων των τιμών Shapley

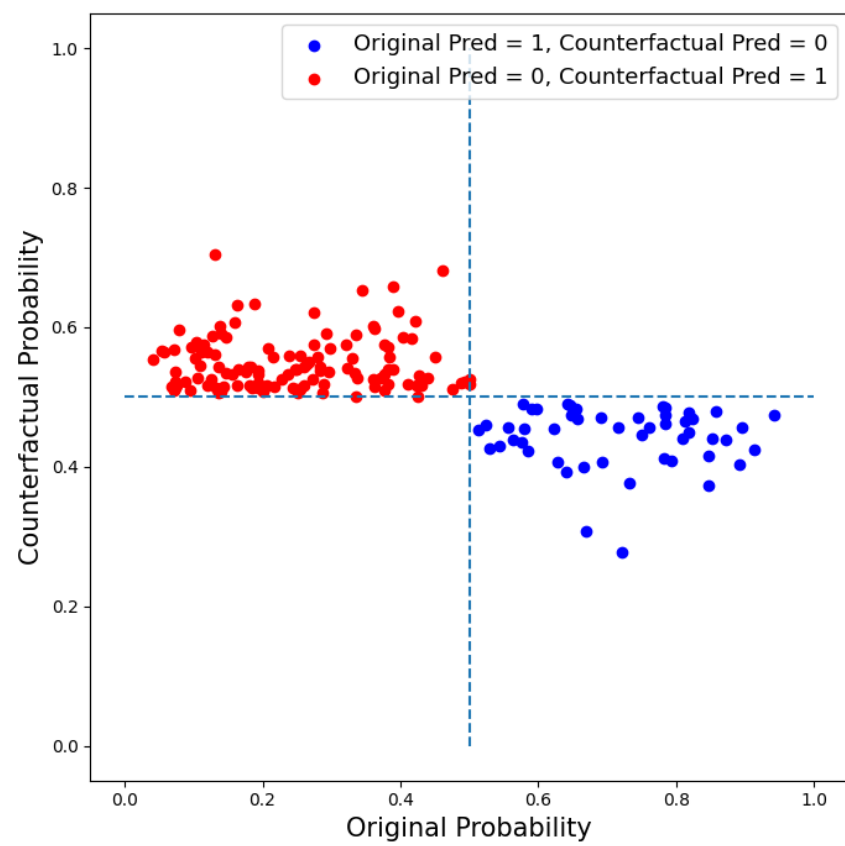
Σε σύγκριση με το ραβδόγραμμα, το διάγραμμα σύνοψης Shapley προσφέρει πρόσθετες πληροφορίες που ενισχύουν περαιτέρω την κατανόηση της σημασίας των χαρακτηριστικών. Αρχικά, το διάγραμμα σύνοψης Shapley ενσωματώνει τη χρήση κουκίδων κατά μήκος του οριζόντιου άξονα για την αναπαράσταση των χαρακτηριστικών και των αντίστοιχων τιμών Shapley. Το χρώμα των κουκίδων αυτών επιτρέπει την απεικόνιση της έντασης ή του μεγέθους των τιμών των χαρακτηριστικών. Οι υψηλότερες τιμές χαρακτηριστικών αναπαρίστανται με κόκκινο χρώμα, ενώ οι χαμηλότερες τιμές χαρακτηριστικών αναπαρίστανται με μπλε χρώμα. Αυτές οι πρόσθετες πληροφορίες βοηθούν στην ερμηνεία του διαγράμματος και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την κατανομή και το εύρος της σημασίας των χαρακτηριστικών. Αναλυτικότερα, παρατηρούμε ότι οι υψηλές τιμές των χαρακτηριστικών της ατρακτώδους έλικας, του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής ωθούν την απόφαση του ταξινομητή προς την κλάση MCIs ενώ οι υψηλές τιμές των πλαγίων κοιλίων προωθούν την κλάση MCIp.

4.2.2 Αντιφατικά Παραδείγματα Permute Attack

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των αντιφατικών παραδειγμάτων Permute Attack. Αυτή η μέθοδος ερμηνευσιμότητας εφαρμόστηκε όπως εξηγήθηκε στην Ενότητα 2.5.2.

Στην Εικόνα 4.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής του αλγορίθμου Permute Attack στο SVM μοντέλου που υλοποιήθηκε. Ο άξονας x αναπαριστά τις αρχικές προβλέψεις του μοντέλου, ενώ ο άξονας y αναπαριστά τις προβλέψεις για τα αντιπαραδείγματα αντίφασης που δημιουργήθηκαν από τον αλγόριθμο. Όπως φαίνεται στην εικόνα, σχεδόν

όλα τα παραδείγματα εμπίπτουν στις περιοχές της πάνω αριστερής και κάτω δεξιάς περιοχής, υποδεικνύοντας ένα υψηλό ποσοστό επιτυχίας στη δημιουργία αντιπαραδειγμάτων με διαφορετικές κλάσεις πρόβλεψης. Αυτό υποδηλώνει ότι τα αντιπαραδείγματα αντιστροφής που δημιουργούνται από το Permute Attack είναι αποτελεσματικά στην αλλαγή των προβλέψεων του μοντέλου και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να κατανοήσουμε τη συμπεριφορά του [?].



ΕΙΚΟΝΑ 4.3: Αποτελέσματα αντιφατικών παραδειγμάτων Permute Attack για τον ταξινομητή SVM

Στη συνέχεια, εξετάστηκαν αντιφατικά παραδείγματα για συγκεκριμένα δείγματα του συνόλου δεδομένων. Συγκεκριμένα στην Εικόνα 4.4 παρουσιάζονται τα αντιφατικά παραδείγματα που παρήγαγε ο αλγόριθμος Permute Attack για ένα συγκεκριμένο άτομο. Στην πρώτη γραμμή του πίνακα παρουσιάζονται οι αρχικές τιμές των χαρακτηριστικών και οι πιθανότητες κατηγοριοποίησης του ασθενούς είτε στην κλάση MCI_s είτε στην κλάση MCI_p. Στις επόμενες τρεις γραμμές παρουσιάζονται τα αντιφατικά παραδείγματα. Οι πιθανότητες κατηγοριοποίησης στις κλάσεις MCI_s και MCI_p έχουν αλλάξει και οι τιμές των χαρακτηριστικών που οδήγησαν στην αλλαγή αυτή επισημαίνονται με πορτοκαλί χρώμα. Η πιθανότητα κατηγοριοποίησης του ασθενή στην κλάση MCI_s είναι περίπου 0.7 ενώ τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που είναι ικανά να τροποποιήσουν την απόφαση αυτή είναι μεταξύ άλλων η δεξιά πλάγια κοιλία και η δεξιά ατρακτοειδής έλικα.

	Right Inf Lateral Ventricle	Left Inf Lateral Ventricle	Right FuG fusiform gyrus	Right SOG superior occipital gyrus	MCI _s Probability	MCI _p Probability
Original Value	0.711626	0.551484	-0.399245	0.401234	0.704554	0.295446
1st Counterfactual Value	4.072428	0.551484	-3.526023	0.401234	0.395166	0.604834
2nd Counterfactual Value	0.711626	6.393483	-0.399245	-1.787660	0.429701	0.570299
3rd Counterfactual Value	5.649868	0.551484	-0.399245	0.401234	0.449801	0.550199

ΕΙΚΟΝΑ 4.4: Παράδειγμα 1ο: Αντιφατικά παραδείγματα για τυχαίο δείγμα του συνόλου δεδομένων

Παρατηρώντας επιπλέον δείγματα του συνόλου δεδομένου μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι όσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ενός ασθενή να ανήκει σε μία συγκεκριμένη κλάση τόσο εντονότερες είναι και οι τροποποιήσεις των χαρακτηριστικών για την παραγωγή αντιπαραδειγμάτων αντίφασης. Η παρατήρηση αυτή γίνεται αντιληπτή μέσω της σύγκρισης της Εικόνας 4.5 και της Εικόνας 4.6. Όταν η πιθανότητα κατηγοριοποίησης ενός ασθενή στην κλάση MCI_s είναι υψηλή, απαιτούνται περισσότερα χαρακτηριστικά για να αλλάξει η πρόβλεψη, όπως φαίνεται από τη διαφοροποίηση των τιμών των χαρακτηριστικών μεταξύ των αρχικών δειγμάτων και των αντιπαραδειγμάτων αντίφασης. Στην αντίθετη περίπτωση της Εικόνας 4.5, που το μοντέλο αντιστοιχεί τον ασθενή με σχετικά μικρή πιθανότητα κατηγοριοποίησης στην κλάση MCI_p, παρατηρείται ότι αρκεί η αλλαγή μόνο ενός χαρακτηριστικού για την αλλαγή της απόφασης του μοντέλου.

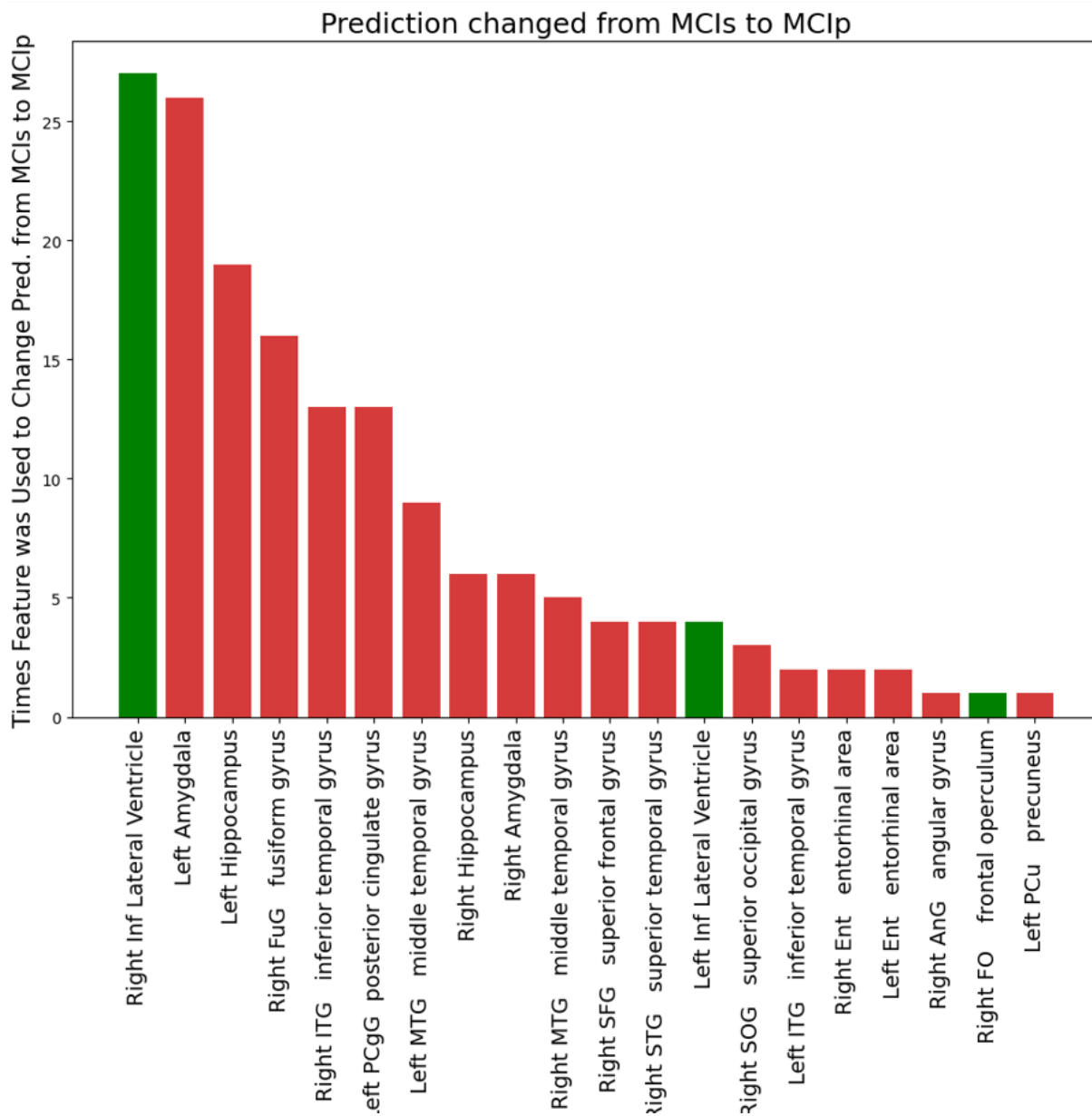
	Right Inf Lateral Ventricle	Left PCgG posterior cingulate gyrus	Right TrIFG triangular part of the inferior frontal gyrus	MCI _s Probability	MCI _p Probability
Original Value	0.673522	-1.550871	-0.955083	0.476812	0.523188
1st Counterfactual Value	0.673522	-0.411068	-0.955083	0.515278	0.484722
2nd Counterfactual Value	-0.376841	-1.550871	-0.955083	0.505492	0.494508
3rd Counterfactual Value	0.673522	-1.550871	-2.395942	0.513517	0.486483

ΕΙΚΟΝΑ 4.5: Παράδειγμα 2ο: Αντιφατικά παραδείγματα για τυχαίο δείγμα του συνόλου δεδομένων

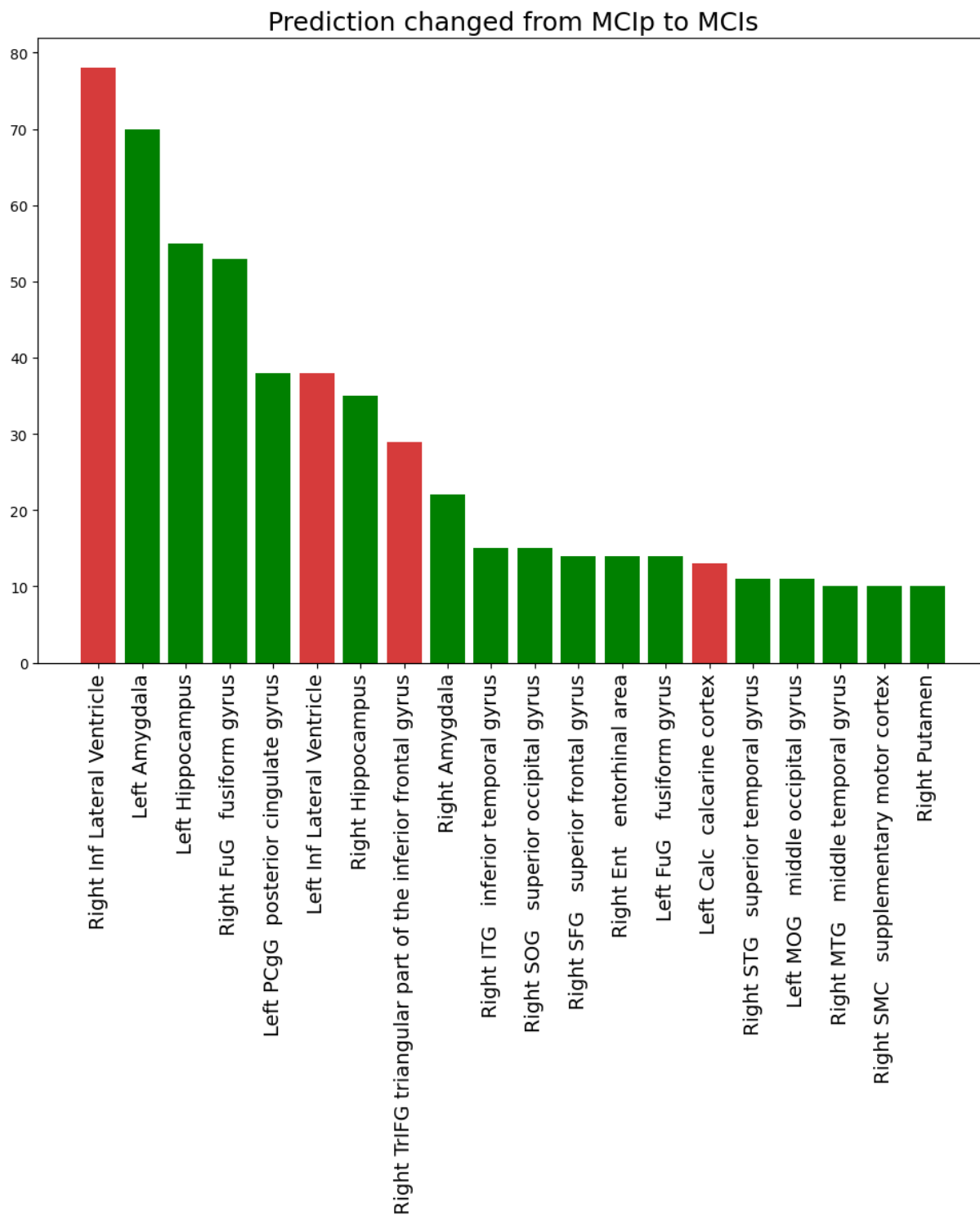
	Left Amygdala	Right Hippocampus	Left Hippocampus	Right Inf Lateral Ventricle	Left Inf Lateral Ventricle	Left Thalamus Proper	Right TriIFG triangular part of the inferior frontal gyrus	MCI _s Prob	MCI _p Prob
Original Value	-0.456179	0.362470	0.437741	-0.089103	-0.357073	1.822357	-1.282801	0.869251	0.130749
1st Counterfactual Value	-4.376935	0.362470	0.437741	7.426019	-0.357073	1.822357	0.034678	0.461287	0.538713
2nd Counterfactual Value	-2.477649	0.362470	-1.887407	3.283016	5.175712	1.822357	-1.282801	0.493985	0.506015
3rd Counterfactual Value	-2.062345	-3.111781	-2.907229	3.306195	-0.357073	-1.083317	1.824936	0.397694	0.602306

ΕΙΚΟΝΑ 4.6: Παράδειγμα 3ο: Αντιφατικά παραδείγματα για τυχαίο δείγμα του συνόλου δεδομένων

Τα παρακάτω γραφήματα παρουσιάζουν τη συχνότητα με την οποία επιλέγεται κάθε χαρακτηριστικό για να μεταβληθεί στα αντιπαραδείγματα αντίφασης, που δημιουργήθηκαν για την ταξινόμηση των κλάσεων MCI_s και MCI_p. Τα χαρακτηριστικά έχουν ταξινομηθεί σε φθίνουσα σειρά συχνότητας. Μία πράσινη ράβδος αντιπροσωπεύει μια συνολικά θετική μεταβολή του συγκεκριμένου χαρακτηριστικού, ενώ μία κόκκινη ράβδος αντιπροσωπεύει μια συνολικά αρνητική μεταβολή. Η συχνότητα με την οποία επιλέγεται ένα χαρακτηριστικό υποδηλώνει τον αριθμό των φορών που το χαρακτηριστικό επιλέχθηκε για να αλλάξει η πρόβλεψη από MCI_s σε MCI_p και από MCI_p σε MCI_s, στις Εικόνες 4.7 και 4.8 αντίστοιχα. Το γράφημα μας δίνει πληροφορίες σχετικά με τη σημασία και τη συνεισφορά κάθε χαρακτηριστικού στην αλλαγή των προβλέψεων του μοντέλου μας. Παρατηρούμε ότι οι περιοχές της δεξιάς πλάγιας κοιλίας, της αριστερής αμυγδαλής, του αριστερού ιπποκάμπου, της δεξιάς ατρακτοειδούς έλικας και της δεξιάς κάτω κροταφικής έλικας επηρεάζουν σημαντικά την απόφαση του μοντέλου, εφόσον επιλέχθηκαν τις περισσότερες φορές από τον αλγόριθμο Permute Attack.



ΕΙΚΟΝΑ 4.7: Πλήθος φορών επιλογής κάθε χαρακτηριστικού για την αλλαγή διάγνωσης από MCIs σε MCIp



ΕΙΚΟΝΑ 4.8: Πλήθος φωνών επιλογής κάθε χαρακτηριστικού για την αλλαγή διάγνωσης από MCIp σε MCIs

Ακόμα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση των δύο μεθόδων ερμηνευσιμότητας

που χρησιμοποιήθηκαν. Τα αποτελέσματα από την ανάλυση τιμών Shapley που εφαρμόστηκε στο μοντέλο PLSDA είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης Permute Attack που εφαρμόστηκε στο μοντέλο SVM. Συγκεκριμένα, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δύο μέθοδοι ερμηνευσιμότητας εξετάζουν με διαφορετικό τρόπο τα χαρακτηριστικά του συνόλου δεδομένων και ότι εφαρμόστηκαν σε διαφορετικούς ταξινομητές παρουσιάζεται σημαντική ομοιότητα αποτελεσμάτων. Η ομοιότητα αυτή γίνεται εμφανής στον Πίνακα 4.4 όπου παρουσιάζονται τα σημαντικότερα αποτελέσματα των δύο μεθόδων ερμηνευσιμότητας. Τα κοινά αποτελέσματα επισημαίνονται με έντονους χαρακτήρες.

Permute Attack	Shapley Values
Right Inf Lateral Ventricle	Left FuG Fusiform Gyrus
Left Amygdala	Left Inf Lateral Ventricle
Left Hippocampus	Left Hippocampus
Right FuG Fusiform Gyrus	Right Hippocampus
Right ITG Inferior Temporal Gyrus	Right Inf Lateral Ventricle
Left MTG Middle Temporal Gyrus	Left Amygdala
Right Amygdala	Right ITG Inferior Temporal Gyrus

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.4: Σύγκριση αποτελεσμάτων μεθόδων ερμηνευσιμότητας

Επιπλέον, σημειώνεται ότι οι μέθοδοι συμφωνούν, τόσο στη διάκριση περιοχών του εγκεφάλου που επηρεάζουν την εξέλιξη της ασθένειας όσο και στις τιμές τους. Συγκεκριμένα για την εξέλιξη ενός ασθενή από MCIs σε MCIp, αναφορικά με τις οκτώ σημαντικότερες περιοχές που επιλέχθηκαν από τις μεθόδους ερμηνευσιμότητας, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.4, παρατηρούμε ότι μόνο η αύξηση της περιοχής Lateral Ventricle βοηθάει την εξέλιξη. Για όλες τις άλλες περιοχές παρατηρείται μείωση.

4.2.3 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων Ερμηνευσιμότητας

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην Ενότητα 4.2, καταλήγουμε ότι οι περιοχές του εγκεφάλου με τη μεγαλύτερη επιρροή στην εξέλιξη του MCI προς άνοια είναι οι πλάγιες κοιλίες, ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή, η ατρακτοειδής έλικα και η κροταφική έλικα.

Για την περαιτέρω επικύρωση και ενίσχυση αυτών των ευρημάτων, αναφέρονται σχετικές επιστημονικές εργασίες που υποστηρίζουν τη σημασία κάθε περιοχής στο πλαίσιο της εξέλιξης της νόσου. Με την εξέταση των ερευνών αυτών, είναι δυνατό να αποκτηθεί μια βαθύτερη κατανόηση του ρόλου που διαδραματίζουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του MCI προς την άνοια. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τα αποτελέσματα των μελετών αυτών συμφωνούν με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

- **Lateral Ventricles** (Πλάγιες Κοιλίες)

Οι πλάγιες κοιλίες είναι ένα ζεύγος δομών που βρίσκονται στο κέντρο του εγκεφάλου, μία σε κάθε ημισφαίριο. Είναι υπεύθυνες για την παραγωγή και την κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε όλο τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Σε σχέση με την άνοια, ερευνητές [64], [65], [66], [67] διαπίστωσαν ότι οι μεγαλύτερες κοιλίες σε υγιή άτομα μπορεί να υποδηλώνουν ευαισθησία ή εξέλιξη παθολογίας που σχετίζεται με την άνοια. Επιπλέον, η μελέτη αποκάλυψε ότι ο όγκος των κοιλιών είναι αυξημένος σε άτομα με MCI σε σύγκριση με υγιή άτομα και ακόμη υψηλότερος σε άτομα με πιθανή άνοια από τη νόσο Αλτσχάιμερ. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι ο όγκος της πλάγιας κοιλίας θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμεύσει ως παράγοντας κινδύνου για τη γνωστική έκπτωση και την εξέλιξη από τη φυσιολογική γνωστική λειτουργία σε MCI και άνοια.

- **Hippocampus** (Ιππόκαμπος)

Ο ιππόκαμπος είναι μια μικρή δομή σε σχήμα ιππόκαμπου που βρίσκεται στον κροταφικό λοβό του εγκεφάλου. Εμπλέκεται στις διαδικασίες μνήμης και μάθησης και είναι μία από τις περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται περισσότερο από το MCI και τη νόσο του Alzheimer (AD). Μελέτες έχουν δείξει ότι η ατροφία του ιππόκαμπου σχετίζεται με την ανάπτυξη του MCI και της AD [68], [69].

- **Amygdala** (Αμυγδαλή)

Η αμυγδαλή είναι μια μικρή δομή που βρίσκεται βαθιά μέσα στον κροταφικό λοβό του εγκεφάλου. Διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην επεξεργασία των συναισθημάτων, ιδίως του φόβου και του άγχους. Η αμυγδαλή εμπλέκεται επίσης στο σχηματισμό της μνήμης και στη ρύθμιση της κοινωνικής συμπεριφοράς. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αμυγδαλή μπορεί να συρρικνωθεί σε μέγεθος σε ασθενείς με άνοια. Αυτή η συρρίκνωση σχετίζεται με τις αλλαγές που παρατηρούνται στους εγκεφάλους των ατόμων με AD και μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με τη μνήμη, τα συναισθήματα και τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις στα άτομα με άνοια [70].

- **Inf Fusiform Gyrus** (Κατώτερη Ατρακτοειδής Έλικα)

Η ατρακτοειδής έλικα βρίσκεται στον κροταφικό λοβό και εμπλέκεται ευρέως στην οπτική επεξεργασία και την αναγνώριση προσώπων. Η έντονη επιρροή της στην ταξινόμηση υποδηλώνει ότι μπορεί να διαδραματίσει ουσιαστικό ρόλο στη διάκριση των ασθενών με MCIp και MCIs. Αξίζει να σημειωθεί ότι έχει ερευνηθεί η συσχέτιση της περιοχής αυτής με ασθενείς MCI. Συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί ότι τα άτομα με MCI έχουν αλλαγές στον τρόπο με τον οποίο η μεσαία ατρακτοειδής έλικα συνδέεται με άλλες περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην όραση. Αυτές οι αλλαγές στη συνδεσιμότητα μπορεί να υποδεικνύουν μεταβολές στα δίκτυα του εγκεφάλου που σχετίζονται με την εξέλιξη του MCI [71], [72].

- **Inf Temporal Gyrus** (Κατώτερη Κροταφική Έλικα)

Η κροταφική έλικα είναι μια περιοχή του εγκεφάλου που βρίσκεται στον κροταφικό λοβό. Εμπλέκεται σε μια ποικιλία λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της αναγνώρισης προσώπων και σκηνηκών. Αν και η περιοχή αυτή έχει συσχετιστεί με την εξέλιξη της

MCI, απαιτούνται περισσότερες έρευνες για την πλήρη κατανόηση της σχέσης μεταξύ της κροταφικής έλικας και της άνοιας [73].

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα και Μελλοντικές Προεκτάσεις

5.1 Σύνοψη και Συμπεράσματα

Στην παρούσα διπλωματική υλοποιήθηκε μία μέθοδος μηχανικής μάθησης με στόχο τη μελέτη της εξέλιξης της άνοιας. Συγκεκριμένα, αξιοποιώντας διαχρονικά και αριθμητικά δεδομένα του όγκου των περιοχών ενδιαφέροντος του εγκεφάλου διαχωρίσαμε τους ασθενείς σε εκείνους που από MCI ανέπτυξαν άνοια, οι οποίοι ονομάστηκαν MCIp και σε ασθενείς που παρέμειναν σταθεροί σε MCI, οι οποίοι ονομάστηκαν MCIs. Το σύνολο δεδομένων αυτό, προεπεξεργάστηκε ώστε να αφαιρεθεί η επίδραση της ηλικίας και συνεπώς της φυσιολογικής γνωστικής γήρανσης που θα είχε ο εκάστοτε ασθενής. Στη συνέχεια, για την αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ανά ασθενή, που είχε το διαχρονικό σύνολο δεδομένων, χρησιμοποιήθηκαν οι τεχνικές της μέσης τιμής και της διαμέσου. Τα δεδομένα αυτά τροφοδοτήθηκαν σε πέντε ταξινομητές, Decision Tree, Random Forest, Gradient Boosting, SVM και PLSDA. Οι ταξινομητές αυτοί εκπαιδεύτηκαν με χρήση του σχήματος Nested Cross Validation και αναλυτικότερα ο εσωτερικός βρόχος επανάληψης εκτέλεσε 4-fold Cross Validation και είχε ως στόχο τον προσδιορισμό των βέλτιστων υπερπαραμέτρων ενώ ο εξωτερικός βρόχος εκτέλεσε 5-fold Cross Validation με στόχο την εκπαίδευση του μοντέλου. Επιπλέον, συγκεκριμένα για τους ταξινομητές SVM, Decision Tree και Random Forest εφαρμόστηκε η μέθοδος PCA για τη μείωση της διαστατικότητας των δεδομένων. Οι ταξινομητές είχαν τα υψηλότερα αποτελέσματα με χρήση της τεχνικής της μέσης τιμής για την αντιμετώπιση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Αναλυτικότερα, οι ταξινομητές με τα αποδοτικότερα αποτελέσματα ήταν ο PLSDA με ακρίβεια 79.8% και AUC-ROC 71.4% και ο SVM με ακρίβεια 75.2% και AUC-ROC 70%. Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν δύο τεχνικές ερμηνευσιμότητας, οι τιμές Shapley και τα αντιφατικά παραδείγματα Permute Attack στα μοντέλα PLSDA και

SVM αντίστοιχα. Στόχος της εφαρμογής αυτής ήταν η ερμηνεία των αποτελεσμάτων και ο καθορισμός των συγκεκριμένων περιοχών ενδιαφέροντος ώστε να προσδιοριστούν συγκεκριμένα οι παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη του MCI σε άνοια. Τα αποτελέσματα της μεθόδου των τιμών Shapley σχετικά με τις περιοχές του εγκεφάλου με μεγαλύτερη επιρροή στην απόφαση του μοντέλου, με σειρά σημασίας, είναι η αριστερή ατρακτοειδής έλικα, η αριστερή πλάγια κοιλία, ο αριστερός και δεξιός ιππόκαμπος, η δεξιά πλάγια κοιλία, η αριστερή αμυγδαλή και η δεξιά κροταφική έλικα. Μέσω της μεθόδου ερμηνευσιμότητας Permute Attack επιλέχθηκαν η δεξιά πλάγια κοιλία, η αριστερή αμυγδαλή, ο αριστερός ιππόκαμπος, η δεξιά ατρακτοειδής έλικα, η κροταφική έλικα και η δεξιά αμυγδαλή. Τα αποτελέσματα αυτά διασταυρώθηκαν με ιατρικές και βιοϊατρικές μελέτες ώστε να αυξηθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

5.1.1 Μελλοντικές Προεκτάσεις

Μελλοντικές προεκτάσεις της παρούσας εργασίας θα μπορούσαν να είναι οι εξής:

- **Διερεύνηση των υποτύπων Early MCI και Late MCI:** Η περαιτέρω διερεύνηση της εξέλιξης του MCI με τη μελέτη των υποτύπων του και διερεύνηση του κατά πόσο υπάρχουν διακριτά μοτίβα γνωστικής πτώσης σε άτομα που ταξινομούνται ως πρώιμα MCI και όψιμα MCI παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η ανάλυση αυτή μπορεί να παράσχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την ετερογένεια του MCI και ενδεχομένως να βελτιώσει την ακρίβεια της πρόβλεψης της εξέλιξης προς την άνοια.
- **Πρόβλεψη μελλοντικών τιμών:** Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η διερεύνηση της δυνατότητας πρόβλεψης των μελλοντικών τιμών των γνωστικών μέτρων και της εξέλιξης της νόσου με βάση τα διαθέσιμα διαχρονικά δεδομένα. Αυτή η πρόβλεψη μπορεί να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τον ρυθμό και την πορεία της γνωστικής παρακμής, επιτρέποντας έγκαιρες παρεμβάσεις και σχεδιασμό θεραπείας [74].
- **Ανάπτυξη εξατομικευμένων μοντέλων για διαχρονική ανάλυση:** Αντί να χρησιμοποιηθεί η τεχνική του μέσου όρου ή της διαμέσου για τη συνάνθρωση των διαχρονικών δεδομένων, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο εφαρμογής εξατομικευμένων μοντέλων για κάθε ασθενή. Αυτή η προσέγγιση, γνωστή ως εξατομικευμένη μοντελοποίηση ή μοντελοποίηση ανά υποκείμενο, εκπαιδεύει ένα ξεχωριστό μοντέλο για κάθε ασθενή και συνδυάζει τα αποτελέσματα. Η εξατομικευμένη μοντελοποίηση μπορεί να συλλάβει τις διαφοροποιήσεις της εξέλιξης της νόσου ανάλογα με τον ασθενή και να βελτιώσει την προγνωστική απόδοση [75]. Η τεχνική αυτή απαιτεί μεγαλύτερο όγκο δεδομένων, επόμενως θα μπορούσε να συνδυαστεί με πρόβλεψη μελλοντικών τιμών για το σκοπό αυτό.
- **Εφαρμογή επιπλέον μεθόδων ερμηνευσιμότητας:** Ενδιαφέρουσα θα ήταν επίσης η περαιτέρω διερεύνηση και σύγκριση διαφόρων μεθόδων ερμηνευσιμότητας, όπως οι LIME (Local Interpretable Model-Agnostic Explanations) ή οι Integrated Gradients, για να αποκτηθεί βαθύτερη εικόνα των προβλέψεων του μοντέλου. Μέσω

της μελέτης αυτής είναι δυνατό να επιτευχθεί καλύτερη κατανόηση των επιδραστικών περιοχών του εγκεφάλου και των χαρακτηριστικών που συμβάλλουν στο αποτέλεσμα της ταξινόμησης.

Βιβλιογραφία

- [1] “Βασικές Λειτουργίες του Εγκεφάλου - nasos t.” [Online]. Available: <https://nasost.com/vasikes-leitourgies-egkefalou/>
- [2] “Brain anatomy and how the brain works,” <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/anatomy-of-the-brain>.
- [3] “Limbic system: Definition, parts, functions, and location,” <https://www.simplypsychology.org/limbic-system.html>.
- [4] K. A. Severson, L. M. Chahine, L. A. Smolensky, M. Dhuliawala, M. Frasier, K. Ng, S. Ghosh, and J. Hu, “Discovery of parkinson’s disease states and disease progression modelling: a longitudinal data study using machine learning,” *The Lancet Digital Health*, vol. 3, pp. e555–e564, 9 2021. [Online]. Available: [http://www.thelancet.com/article/S2589750021001011/fulltexthttp://www.thelancet.com/article/S2589750021001011/abstracthttps://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500\(21\)00101-1/abstract](http://www.thelancet.com/article/S2589750021001011/fulltexthttp://www.thelancet.com/article/S2589750021001011/abstracthttps://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(21)00101-1/abstract)
- [5] M. Nguyen, T. He, L. An, D. C. Alexander, J. Feng, and B. T. Yeo, “Predicting alzheimer’s disease progression using deep recurrent neural networks,” *NeuroImage*, vol. 222, p. 117203, 11 2020. [Online]. Available: </pmc/articles/PMC7797176//pmc/articles/PMC7797176/?report=abstracthttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797176/>
- [6] G. Gavidia-Bovadilla, S. Kanaan-Izquierdo, M. Mataroa-Serrat, and A. Perera-Lluna, “Early prediction of alzheimer’s disease using null longitudinal model-based classifiers,” *PLOS ONE*, vol. 12, p. e0168011, 1 2017. [Online]. Available: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0168011>
- [7] G. Mukhtar and S. Farhan, “Convolutional neural network based prediction of conversion from mild cognitive impairment to alzheimer’s disease: A technique using hippocampus extracted from mri,” *Advances in Electrical and Computer Engineering*, vol. 20, pp. 113–122, 2020.
- [8] S. B. Kotsiantis, “Decision trees: A recent overview,” *Artificial Intelligence Review*, vol. 39, pp. 261–283, 4 2013. [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10462-011-9272-4>

- [9] B. Wang, J. Sharma, J. Chen, and P. Persaud, “Ensemble machine learning assisted reservoir characterization using field production data—an offshore field case study,” *Energies* 2021, Vol. 14, Page 1052, vol. 14, p. 1052, 2 2021. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1996-1073/14/4/1052/htmlhttps://www.mdpi.com/1996-1073/14/4/1052>
- [10] S. Huang, C. A. Nianguang, P. P. Pacheco, S. Narandes, Y. Wang, and X. U. Wayne, “Applications of support vector machine (svm) learning in cancer genomics,” *Cancer genomics proteomics*, vol. 15, pp. 41–51, 1 2018. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275361/>
- [11] “Receiver operating characteristic - wikipedia.” [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Receiver_operating_characteristic
- [12] R. Drake, A. W. Vogl, and A. W. M. Mitchell, “Gray’s anatomy for students (google ebook),” p. 1136, 2009. [Online]. Available: https://books.google.com/books/about/Gray_s_Anatomy_for_Students_E_Book.html?id=_ozrqzzhFwC
- [13] R. Peters, “Ageing and the brain,” *Postgraduate Medical Journal*, vol. 82, p. 84, 2 2006. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2596698/>
- [14] D. C. Park and G. N. Bischof, “The aging mind: Neuroplasticity in response to cognitive training,” *Dialogues in Clinical Neuroscience*, vol. 15, pp. 109–119, 3 2013. [Online]. Available: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tdcn20>
- [15] N. D. Anderson, “State of the science on mild cognitive impairment (mci),” 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>
- [16] M. J. Angevaere, J. M. Vonk, L. Bertola, L. Zahodne, C. W.-M. Watson, A. Boehme, N. Schupf, R. Mayeux, M. I. Geerlings, and J. J. Manly, “Predictors of incident mild cognitive impairment and its course in a diverse community-based population,” 2021.
- [17] E. C. Edmonds, C. R. McDonald, A. Marshall, K. R. Thomas, J. Eppig, A. J. Weigand, L. Delano-Wood, D. R. Galasko, D. P. Salmon, M. W. Bondi, and D. N. Initiative, “Early vs. late mci: Improved mci staging using a neuropsychological approach hhs public access,” *Alzheimers Dement*, vol. 15, pp. 699–708, 2019. [Online]. Available: http://adni.loni.usc.edu/wpcontent/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf.
- [18] K. M. Langa and D. A. Levine, “The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review,” *JAMA*, vol. 312, pp. 2551–2561, 12 2014. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25514304/>
- [19] S. Duong, T. Patel, and F. Chang, “Dementia: What pharmacists need to know,” *Canadian Pharmacists Journal*, vol. 150, pp. 118–129, 3 2017. [Online]. Available: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1715163517690745>

- [20] Z. Arvanitakis, R. C. Shah, and D. A. Bennett, “Diagnosis and management of dementia: Review,” *JAMA*, vol. 322, pp. 1589–1599, 10 2019. [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2753376>
- [21] D. S. Knopman and R. C. Petersen, “Mild cognitive impairment and mild dementia: A clinical perspective,” *Mayo Clinic proceedings*, vol. 89, p. 1452, 10 2014. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC4185370/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4185370/)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4185370/?report=abstract>
- [22] “Mild cognitive impairment (mci).”
- [23] R. Rajmohan and P. H. Reddy, “Amyloid beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of alzheimer’s disease neurons,” *Journal of Alzheimer’s disease : JAD*, vol. 57, p. 975, 2017. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC5793225/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793225/)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793225/?report=abstract>
- [24] Y. Lu, T. Fülöp, X. Gwee, T. S. Lee, W. S. Lim, M. S. Chong, P. L. K. Yap, K. B. Yap, F. Pan, and T. P. Ng, “Cardiometabolic and vascular disease factors and mild cognitive impairment and dementia,” *Gerontology*, vol. 68, 2022. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35081540/>
- [25] G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, C. Brayne, A. Burns, J. Cohen-Mansfield, C. Cooper, S. G. Costafreda, A. Dias, N. Fox, L. N. Gitlin, R. Howard, H. C. Kales, M. Kivimäki, E. B. Larson, A. Ogunniyi, V. Orgeta, K. Ritchie, K. Rockwood, E. L. Sampson, Q. Samus, L. S. Schneider, G. Selbæk, L. Teri, and N. Mukadam, “Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission,” *Lancet (London, England)*, vol. 396, pp. 413–446, 8 2020. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738937/>
- [26] Y. Yamazaki, N. Zhao, T. R. Caulfield, C. C. Liu, and G. Bu, “Apolipoprotein e and alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies,” *Nature reviews. Neurology*, vol. 15, pp. 501–518, 9 2019. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367008/>
- [27] S. F. Cook and R. R. Bies, “Disease progression modeling: Key concepts and recent developments,” *Current pharmacology reports*, vol. 2, pp. 221–230, 10 2016. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28936389/>
- [28] J. McDonnell, W. K. Redekop, N. van der Roer, E. Goes, A. Ruitenber, J. J. Busschbach, M. M. Breteler, and F. F. Rutten, “The cost of treatment of alzheimer’s disease in the netherlands,” *PharmacoEconomics*, vol. 19, pp. 379–390, 2012.
- [29] X. Wang, J. Qi, Y. Yang, and P. Yang, “A survey of disease progression modeling techniques for alzheimer’s diseases,” *IEEE International Conference on Industrial Informatics (INDIN)*, vol. 2019-July, pp. 1237–1242, 7 2019.

- [30] G. Martí-Juan, G. Sanroma-Guell, and G. Piella, “A survey on machine and statistical learning for longitudinal analysis of neuroimaging data in alzheimer’s disease,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 189, 6 2020. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/338705979_A_survey_on_machine_and_statistical_learning_for_longitudinal_analysis_of_neuroimaging_data_in_Alzheimer's_Disease
- [31] J. Zhou, J. Liu, V. A. Narayan, and J. Ye, “Modeling disease progression via multi-task learning,” *NeuroImage*, vol. 78, pp. 233–248, 2013. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913003261>
- [32] “Home - grand challenge.” [Online]. Available: <https://tadpole.grand-challenge.org/>
- [33] B. K. Karaman, E. C. Mormino, and M. R. Sabuncu, “Machine learning based multi-modal prediction of future decline toward alzheimer’s disease: An empirical study,” *PLOS ONE*, vol. 17, 11 2022.
- [34] A. Akhtar, S. Minhas, N. Sabahat, and A. Khanum, “A deep longitudinal model for mild cognitive impairment to alzheimer’s disease conversion prediction in low-income countries,” *Applied Computational Intelligence and Soft Computing*, vol. 2022, 2022.
- [35] S. Minhas, A. Khanum, F. Riaz, S. A. Khan, and A. Alvi, “Trajectory based predictive modeling of conversion from mild cognitive impairment to alzheimer’s disease,” *2017 IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics, BHI 2017*, pp. 385–388, 4 2017.
- [36] M. Grassi, N. Rouleaux, D. Caldirola, D. Loewenstein, K. Schruers, G. Perna, and M. Dumontier, “A novel ensemble-based machine learning algorithm to predict the conversion from mild cognitive impairment to alzheimer’s disease using socio-demographic characteristics, clinical information, and neuropsychological measures,” *Frontiers in neurology*, vol. 10, 2019. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31379711/>
- [37] M. Velazquez and Y. Lee, “Random forest model for feature-based alzheimer’s disease conversion prediction from early mild cognitive impairment subjects,” *PloS one*, vol. 16, 4 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914757/>
- [38] A. L. Samuel, “Some studies in machine learning using the game of checkers,” *IBM Journal of Research and Development*, vol. 44, pp. 207–219, 2000.
- [39] L. Rokach and O. Maimon, *Decision Trees*. Boston, MA: Springer US, 2005, pp. 165–192. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/0-387-25465-X_9
- [40] L. Breiman, “Random forests,” *Machine Learning*, vol. 45, pp. 5–32, 10 2001. [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010933404324>
- [41] K. Dalakleidi, K. Zarkogianni, A. Thanopoulou, and K. Nikita, “Comparative assessment of statistical and machine learning techniques towards estimating the risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular complications,” *Expert Systems*, 2017.

- [42] K. Kostoglou, K. P. Michmizos, P. Stathis, D. Sakas, K. S. Nikita, and G. D. Mitsis, “Classification and prediction of clinical improvement in deep brain stimulation from intraoperative microelectrode recordings,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2016.
- [43] J. H. Friedman, “Greedy function approximation: A gradient boosting machine,” 1999. [Online]. Available: <http://www.salford-systems.com/treenet.html>
- [44] C. Cortes, V. Vapnik, and L. Saitta, “Support-vector networks,” *Machine Learning 1995 20:3*, vol. 20, pp. 273–297, 9 1995. [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00994018>
- [45] M. Barker and W. Rayens, “Partial least squares for discrimination,” *Journal of Chemometrics*, vol. 17, pp. 166–173, 3 2003. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/227509219_Partial_Least_Squares_For_Discrimination_Journal_of_Chemometrics
- [46] E. S. Adamidi, K. Mitsis, and K. S. Nikita, “Artificial intelligence in clinical care amidst covid-19 pandemic: A systematic review,” *Computational and Structural Biotechnology Journal*, vol. 19, pp. 2833–2850, 2021.
- [47] D. Berrar, “Cross-validation call for papers for machine learning journal: Machine learning for soccer view project cross-validation.” [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20349-X>
- [48] G. C. Cawley and N. L. C. Talbot, “On over-fitting in model selection and subsequent selection bias in performance evaluation,” *Journal of Machine Learning Research*, vol. 11, pp. 2079–2107, 2010.
- [49] H. Kaur, H. S. Pannu, and A. K. Malhi, “A systematic review on imbalanced data challenges in machine learning,” *ACM Computing Surveys (CSUR)*, vol. 52, 8 2019. [Online]. Available: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/3343440>
- [50] H. M. Nguyen, E. W. Cooper, and K. Kamei, “A comparative study on sampling techniques for handling class imbalance in streaming data,” *6th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems, and 13th International Symposium on Advanced Intelligence Systems, SCIS/ISIS 2012*, pp. 1762–1767, 2012.
- [51] K. Zarkogianni, M. Athanasiou, A. C. Thanopoulou, and K. S. Nikita, “Comparison of machine learning approaches towards assessing the risk of developing cardiovascular disease as a long-term diabetes complication,” *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. PP, pp. 1–1, 2018.
- [52] L. Breiman, “Bagging predictors,” *Machine Learning*, vol. 24, pp. 123–140, 1996. [Online]. Available: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00058655>

- [53] T. Ganitidis, M. Athanasiou, K. Dalakleidi, N. Melanitis, S. Golemati, and K. S. Nikita, “Stratification of carotid atheromatous plaque using interpretable deep learning methods on b-mode ultrasound images,” in *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine Biology Society (EMBC)*, 2021, conference, pp. 3902–3905.
- [54] I. T. Jolliffe and J. Cadima, “Principal component analysis: a review and recent developments,” *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 374, 4 2016. [Online]. Available: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsta.2015.0202>
- [55] A. G. Tzalavra, I. Andreadis, K. V. Dalakleidi, F. Constantinidis, E. I. Zacharaki, and K. S. Nikita, “Dynamic contrast enhanced-magnetic resonance imaging radiomics combined with a hybrid adaptive neuro-fuzzy inference system-particle swarm optimization approach for breast tumour classification,” *Expert Systems*, vol. 39, p. e12895, 2022. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/exsy.12895>
- [56] M. Athanasiou, K. Sfrintzeri, K. Zarkogianni, A. C. Thanopoulou, and K. S. Nikita, “An explainable xgboost-based approach towards assessing the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus,” *arXiv*, 2020. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/2009.06629>
- [57] P. Karatza, K. Dalakleidi, M. Athanasiou, and K. Nikita, “Interpretability methods of machine learning algorithms with applications in breast cancer diagnosis,” in *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine Biology Society (EMBC)*, 2021, conference, pp. 2310–2313.
- [58] M. Hashemi and A. Fathi, “Permuteattack: Counterfactual explanation of machine learning credit scorecards,” 2020.
- [59] “Adni | alzheimer’s disease neuroimaging initiative.” [Online]. Available: <https://adni.loni.usc.edu/>
- [60] Z. Yang, I. M. Nasrallah, H. Shou, J. Wen, J. Doshi, M. Habes, G. Erus, A. Abdulkadir, S. M. Resnick, D. Wolk, and C. Davatzikos, “Disentangling brain heterogeneity via semi-supervised deep-learning and mri: dimensional representations of alzheimer’s disease,” 2021.
- [61] P. Schober and T. R. Vetter, “Special article: Repeated measures designs and analysis of longitudinal data: If at first you do not succeed—try, try again,” *Anesthesia and Analgesia*, vol. 127, p. 569, 2018. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC6072386//pmc/articles/PMC6072386/?report=abstracthttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6072386/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36072386/)
- [62] S. Minhas, A. Khanum, F. Riaz, A. Alvi, and S. A. Khan, “Early alzheimer’s disease prediction in machine learning setup: Empirical analysis with missing value

- computation,” *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, vol. 9375 LNCS, pp. 424–432, 2015. [Online]. Available: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-24834-9_49
- [63] “Github - masoudhashemi/permuteattack: Adversarial attack for tabular data.” [Online]. Available: <https://github.com/masoudhashemi/PermuteAttack>
- [64] O. T. Carmichael, L. H. Kuller, O. L. Lopez, P. M. Thompson, R. A. Dutton, A. Lu, S. E. Lee, J. Y. Lee, H. J. Aizenstein, C. C. Meltzer, Y. Liu, A. W. Toga, and J. T. Becker, “Ventricular volume and dementia progression in the cardiovascular health study nih public access,” *Neurobiol Aging*, vol. 28, pp. 389–397, 2007.
- [65] S. M. Nestor, R. Rupsingh, M. Borrie, M. Smith, V. Accomazzi, J. L. Wells, J. Fogarty, and R. Bartha, “Ventricular enlargement as a possible measure of alzheimer’s disease progression validated using the alzheimer’s disease neuroimaging initiative database,” *Brain : a journal of neurology*, vol. 131, pp. 2443–2454, 9 2008. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18669512/>
- [66] A. L. Manera, M. Dadar, D. L. Collins, S. Ducharme, F. L. D. N. Initiative, and A. D. N. Initiative, “Ventricular features as reliable differentiators between bvftd and other dementias,” *NeuroImage : Clinical*, vol. 33, 2022.
- [67] L. G. Apostolova, S. Babakchanian, K. S. Hwang, A. E. Green, D. Zlatev, Y. Y. Chou, C. Decarli, C. R. Jack, R. C. Petersen, P. S. Aisen, J. L. Cummings, A. W. Toga, and P. M. Thompson, “Ventricular atrophy and its clinical correlates in the imaging cohort from the adcs mci donepezil/vitamin e study,” *Alzheimer disease and associated disorders*, vol. 27, p. 174, 4 2013. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811112/>
- [68] M. Dang, C. Yang, K. Chen, P. Lu, H. Li, and Z. Zhang, “Hippocampus-centred grey matter covariance networks predict the development and reversion of mild cognitive impairment,” *Alzheimer’s research therapy*, vol. 15, 12 2023. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36732782/>
- [69] M. I. Miller, L. Younes, J. T. Ratnanather, T. Brown, T. Reigel, H. Trinh, X. Tang, P. Barker, S. Mori, and M. Albert, “Amygdala atrophy in mci/alzheimer’s disease in the biocard cohort based on diffeomorphic morphometry,” *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, vol. 2012, p. 155, 10 2012. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811112/>
- [70] J. Song, “Amygdala activity and amygdala-hippocampus connectivity: Metabolic diseases, dementia, and neuropsychiatric issues,” *Biomedicine Pharmacotherapy*,

- vol. 162, p. 114647, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223004353>
- [71] A. L. Bokde, P. Lopez-Bayo, T. Meindl, S. Pechler, C. Born, F. Faltraco, S. J. Teipel, H. J. Möller, and H. Hampel, “Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment,” *Brain : a journal of neurology*, vol. 129, pp. 1113–1124, 2006. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520329/>
- [72] S. Cai, T. Chong, Y. Zhang, J. Li, K. M. von Deneen, J. Ren, M. Dong, and L. Huang, “Altered functional connectivity of fusiform gyrus in subjects with amnesic mild cognitive impairment: A resting-state fmri study,” *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 9, 8 2015. [Online]. Available: <https://www.readcube.com/articles/10.3389%2Ffnhum.2015.00471><https://www.readcube.com/articles/10.3389/fnhum.2015.00471>
- [73] S. W. Scheff, D. A. Price, F. A. Schmitt, M. A. Scheff, and E. J. Mufson, “Synaptic loss in the inferior temporal gyrus in mild cognitive impairment and alzheimer’s disease,” *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 24, pp. 547–557, 1 2011.
- [74] S. Minhas, A. Khanum, A. Alvi, F. Riaz, S. A. Khan, F. Alsolami, and M. A. Khan, “Early mci-to-ad conversion prediction using future value forecasting of multimodal features,” *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2021, 2021. [Online]. Available: <https://dl.acm.org/doi/10.1155/2021/6628036>
- [75] A. Osotsi, Z. Oravec, Q. Li, J. Smyth, and T. R. Brick, “Individualized modeling to distinguish between high and low arousal states using physiological data,” *Journal of Healthcare Informatics Research*, vol. 4, pp. 91–109, 3 2020. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/338755554_Individualized_Modeling_to_Distinguish_Between_High_and_Low_Arousal_States_Using_Physiological_Data