



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

Ανάπτυξη μοντέλων μηχανικής μάθησης για την ανίχνευση νευροεκφυλιστικών παθήσεων σε νευροαπεικονιστικά δεδομένα

Κανονιστική μοντελοποίηση με χρήση αυτοκαθικοποιητών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του

ΠΑΠΑΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2024



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

**Ανάπτυξη μοντέλων μηχανικής μάθησης για την
ανίχνευση νευροεκφυλιστικών παθήσεων σε
νευροαπεικονιστικά δεδομένα**

Κανονιστική μοντελοποίηση με χρήση αυτοκαδικοποιητών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του

ΠΑΠΑΖΑΦΕΙΡΟΠΟΥΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ

Επιβλέπουσα: Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 8η Ιουλίου 2024.

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

.....
.....
.....
Κωνσταντίνα Νικήτα Γεώργιος Στάμου Αθανάσιος Βουλόδημος
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π. Καθηγητής Ε.Μ.Π. Επίκουρος Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2024



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

Copyright © - All rights reserved. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

Αναστάσιος Παπαζαφειρόπουλος, 2024.

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.

ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΗΨΗΣ ΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ

Με πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων, δηλώνω ενυπογράφως ότι είμαι αποκλειστικός συγγραφέας της παρούσας Πτυχιακής Εργασίας, για την ολοκλήρωση της οποίας κάθε βοήθεια είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται λεπτομερώς στην εργασία αυτή. Έχω αναφέρει πλήρως και με σαφείς αναφορές, όλες τις πιγές χρήστης δεδομένων, απόψεων, θέσεων και προτάσεων, ιδεών και λεκτικών αναφορών, είτε κατά κυριολεξία είτε βάσει επιστημονικής παράφρασης. Αναλαμβάνω την προσωπική και ατομική ευθύνη ότι σε περίπτωση αποτυχίας στην υλοποίηση των ανωτέρω δηλωθέντων στοιχείων, είμαι υπόλογος έναντι λογοκλοπής, γεγονός που σημαίνει αποτυχία στην Πτυχιακή μου Εργασία και κατά συνέπεια αποτυχία απόκτησης του Τίτλου Σπουδών, πέραν των λοιπών συνεπειών του νόμου περί πνευματικών δικαιωμάτων. Δηλώνω, συνεπώς, ότι αυτή η Πτυχιακή Εργασία προετοιμάστηκε και ολοκληρώθηκε από εμένα προσωπικά και αποκλειστικά και ότι, αναλαμβάνω πλήρως όλες τις συνέπειες του νόμου στην περίπτωση κατά την οποία αποδειχθεί, διαχρονικά, ότι η εργασία αυτή ή τμήμα της δεν μου ανήκει διότι είναι προϊόν λογοκλοπής άλλης πνευματικής ιδιοκτησίας.

(Υπογραφή)

.....
Αναστάσιος Παπαζαφειρόπουλος

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

Περίληψη

Η αναγνώριση εγκεφαλικών παθήσεων είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση και την αντιμετώπιση των αλλαγών που επηρεάζουν την ανθρώπινη συνείδηση και συμπεριφορά. Η κανονιστική μοντελοποίηση αποτελεί μια επαναστατική προσέγγιση σε αυτή την προσπάθεια, επιτρέποντας την ανίχνευση παθολογιών μέσω της σύγκρισης με πρότυπα φυσιολογικής εγκεφαλικής λειτουργίας. Η χρήση τεχνητής νοημοσύνης και μηχανικής μάθησης, ειδικά αυτοκαδικοποιητών, βελτιώνει σημαντικά την ακρίβεια και την αποδοτικότητα αυτής της τεχνικής. Σε αυτή τη διπλωματική εργασία, αναπτύχθηκαν δύο μοντέλα κανονιστικής μοντελοποίησης: ένα βασισμένο σε αρχιτεκτονική αυτοκαδικοποιητή και ένα σε αυτοκαδικοποιητή μεταβολών. Τα μοντέλα εκπαιδεύτηκαν χρησιμοποιώντας ένα σύνολο υγιών ατόμων από το UK Biobank. Μετά τη γραμμική διόρθωση για εξάλειψη συσχετίσεων των χαρακτηριστικών από μεταβλητές που δε σχετίζονται με το υπό μελέτη πρόβλημα και την z-score κανονικοποίηση των δεδομένων, δημιουργήθηκε ένα κανονιστικό πρότυπο βάσει των υγιών ατόμων. Στη συνέχεια, τα μοντέλα εφαρμόστηκαν σε ημιουνθετικά δεδομένα με προσομοιωμένη ατροφία για την αξιολόγηση των αποκλίσεων μέσω του σφάλματος ανακατασκευής. Επιπλέον, τα μοντέλα δοκιμάστηκαν στο σύνολο δεδομένων ADNI, το οποίο περιλαμβάνει άτομα με φυσιολογική γνωστική ικανότητα, ήπια γνωστική διαταρραχή και νόσο του Alzheimer. Τα αποτελεσματα έδειξαν ότι τα μοντέλα αυτά μπορούν να διακρίνουν αποτελεσματικά μεταξύ υγιών και παθολογικών εγκεφαλικών καταστάσεων, ανοίγοντας νέους δρόμους για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία εγκεφαλικών παθήσεων. Ακόμη μπορεί να επιτύχει ταξινόμηση των παθήσεων απαιτώντας ελάχιστα επισημασμένα δεδομένα για την εκπαίδευση, προσφέροντας σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των παραδοσιακών μεθόδων που απαιτούν εκτεταμένα επισημασμένα σύνολα δεδομένων.

Λέξεις Κλειδιά

Αυτοκαδικοποιητές, Αυτοκαδικοποιητές Μεταβολών, Κανονιστική Μοντελοποίηση, Νευροεκφυλιστικές Παθήσεις, Ήπια Γνωστική Διαταραχή, Νόσος του Alzheimer, Ατροφία, Εγκέφαλος, Μηχανική Μάθηση, Νευρωνικά Δίκτυα, Υπολογιστική Νευροεπιστήμη

Abstract

Detecting brain disorders is critical to understanding and managing changes that affect human consciousness and behavior. Normative modeling offers a breakthrough approach by enabling the detection of pathologies through comparison with normal brain functional patterns. The integration of artificial intelligence and machine learning, in particular autoencoders, greatly enhances the accuracy and efficiency of this technique. This thesis presents the development of two normative modeling frameworks: one using an autoencoder architecture and the other using a variational autoencoder. These models were trained on data from healthy individuals in the UK Biobank. After adjustment for confounders using linear regression and standard scaling, a normative pattern was established. The normative pattern was based on healthy subjects. The models were then tested on semi-synthetic data with simulated atrophy to assess deviations using reconstruction error. Furthermore, the models were evaluated on the ADNI dataset, which includes individuals with normal cognitive function, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. The results showed that these models can effectively discriminate between healthy and pathological brain states, paving the way for early diagnosis and treatment of brain disorders. In addition, the models can classify diseases with minimal labeled data for training, providing significant advantages over traditional methods that require extensive labeled datasets.

Keywords

Normative Modeling, Autoencoders, Variational Autoencoders, Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's disease, Computational Neuroscience, Atrophy, Brain, Neurodegenerative Diseases, Machine Learning

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια και Κωνσταντίνα Νικήτα για την επίβλεψη αυτής της διπλωματικής εργασίας και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερα την υποψήφια διδάκτορα Ιωάννα Σκαμπαρδώνη για την καθοδήγησή της και τη συνολική βοήθεια που μου παρείχε κατά την πορεία αυτής της εργασίας. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, τον αδελφό μου και τους φίλους μου για τη στήριξή τους, την ηθική συμπαράσταση και τις όμορφες στιγμές που μου έχουν προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια.

Αθήνα, Ιούνιος 2024

Αναστάσιος Παπαζαφειρόπουλος

Περιεχόμενα

Περίληψη	1
Abstract	3
Ευχαριστίες	5
1 Εισαγωγή	15
I Θεωρητικό Μέρος	17
2 Εγκέφαλος και Νευροαπεικονιστικές Τεχνικές	19
2.1 Ανατομία του Εγκεφάλου	19
2.2 Γήρανση του Εγκεφάλου	22
2.3 Νευροαπεικονιστικές Τεχνικές	24
3 Μηχανική Μάθηση	29
3.1 Είδη Μηχανικής Μάθησης	29
3.1.1 Επιβλεπόμενη Μάθηση (Supervised Learning)	29
3.1.2 Μη Επιβλεπόμενη Μάθηση (Unsupervised Learning)	31
3.1.3 Ενιοχυτική Μάθηση (Reinforcement Learning)	31
3.2 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα - TNΔ	32
3.2.1 Νευρώνας (Perceptron)	32
3.2.2 Πολυεπίπεδα Νευρωνικά Δίκτυα (MultiLayer Perceptron - MLP)	33
3.2.3 Αυτοκωδικοποιητές - Autoencoders (AE)	37
4 Κανονιστική Μοντελοποίηση - Normative Modeling	43
4.1 Περιγραφή Μεθόδου	43
4.2 Πλεονεκτήματα και Προκλήσεις	45
II Πρακτικό Μέρος	49
5 Υλικό και Μέθοδοι	51
5.1 Εισαγωγή	51
5.2 Πείραμα I: Ανίχευση προσομοιωμένης ατροφίας σε ημι-συνθετικά δεδομένα . .	51
5.2.1 Περιγραφή Δεδομένων	51
5.2.2 Προεπεξεργασία Δεδομένων	52

5.2.3 Ανάπτυξη Μοντέλων	54
5.3 Πείραμα II : Ανίχνευση ατροφίας όγκων εξαιτίας νευροεκφυλιστικών παθήσεων και ταξινόμησή τους	55
5.3.1 Περιγραφή Δεδομένων	55
5.3.2 Προεπεξεργασία Δεδομένων	55
5.3.3 Εφαρμογή Μοντέλων	58
6 Παρουσίαση Αποτελεσμάτων	59
6.1 Μετρικές	59
6.2 Αποτελέσματα	59
6.2.1 Πείραμα I : Ανίχνευση προσομοιωμένης ατροφίας σε ημι-συνθετικά δεδομένα	59
6.2.2 Πείραμα II : Ανίχνευση ατροφίας όγκων εξαιτίας νευροεκφυλιστικών παθήσεων και ταξινόμησή τους	62
6.3 Σχολιασμός	66
III Επίλογος	67
7 Επίλογος	69
7.1 Σύνοψη και Συμπεράσματα	69
7.2 Μελλοντικές Προεκτάσεις	70
Βιβλιογραφία	75

Κατάλογος Σχημάτων

2.1	Ανατομία του Εγκεφάλου	20
2.2	Κύριες Περιοχές εντός του Εγκεφάλου	22
2.3	Δομική Μαγνητική Τομογραφία με T1-σταθμισμένη και T2-σταθμισμένη ακολουθία	25
3.1	Καμπύλη ROC για αποδοτικούς και μη αποδοτικούς ταξινομητές	31
3.2	Βιολογικό (αριστερά) και μαθηματικό (δεξιά) μοντέλο ενός νευρώνα	32
3.3	Αρχιτεκτονική βαθέος πολυεπίπεδου νευρωνικού δικτύου	33
3.4	Συνάρτηση Ενεργοποίησης ReLU	34
3.5	Συνάρτηση Ενεργοποίησης Sigmoid	35
3.6	Συνάρτηση Ενεργοποίησης SELU	35
3.7	Προσαρμογή συνάρτησης στα δεδομένα εκπαίδευσης	36
3.8	Απεικόνιση διαδικασίας Αυτοκωδικοποιητή	38
3.9	Απεικόνιση τυπικής αρχιτεκτονικής βαθέος αυτοκωδικοποιητή	39
3.10	Απεικόνιση τυπικής αρχιτεκτονικής Variational Autoencoder, όπου μ : η μέση τιμή και σ : η τυπική απόκλιση της κατανομής από την οποία δειγματοληπτείται το λανθάνον διάνυσμα και e : μια επιπλέον είσοδος που χρησιμοποιείται για την αναπαράστη του λανθάνοντα χώρου z	41

5.13	ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από τον συνολικό ενδοκρανιακό όγκο μετά τη διόρθωση (MCI, AD)	57
5.14	ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από την ηλικία πριν την κανονικοποίηση z-score	57
5.15	ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από την ηλικία μετά την κανονικοποίηση z-score	57
6.1	Σφάλμα ανακατασκευής αυτοκωδικοποιητή για περιοχές στους τεσσερις εγκεφαλικούς λοβούς	60
6.2	Σφάλμα ανακατασκευής αυτοκωδικοποιητή μεταβολών (VAE) για περιοχές στους τεσσερις εγκεφαλικούς λοβούς	61
6.3	(Σφάλμα ανακατασκευής από αυτοκωδικοποιητή (AE)	63
6.4	Σφάλμα ανακατασκευής από αυτοκωδικοποιητή μεταβολών(VAE)	64

Κατάλογος Πινάκων

6.1	Μέσο σφάλμα ανακατασκευής για τον αυτοκωδικοποιητή	62
6.2	Μέσο σφάλμα ανακατασκευής για τον αυτοκωδικοποιητή μεταβολών	62
6.3	Συγκεντρωτικός Πίνακας Αποτελεσμάτων ταξινόμησης (AUC-ROC)	65

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Ο εγκέφαλος αποτελεί το πιο περίπλοκο και μυστηριώδες όργανο του ανθρώπινου σώματος, το κέντρο της συνείδησης, της σκέψης, και της αντίληψης. Είναι το όργανο μέσω του οποίου αντιλαμβανόμαστε, επεξεργαζόμαστε και αλληλεπιδρούμε με τον κόσμο γύρω μας. Οι λειτουργίες του εγκεφάλου καθορίζουν όχι μόνο τις φυσιολογικές μας λειτουργίες, αλλά και τον τρόπο που αισθανόμαστε, σκεφτόμαστε και συμπεριφερόμαστε. Αυτή η πολυπλοκότητα καθιστά την κατανόηση των εγκεφαλικών παθήσεων μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στη σύγχρονη επιστήμη. Η φιλοσοφική διάσταση αυτής της προσέγγισης έγκειται στο γεγονός ότι, μελετώντας τον εγκέφαλο και τις παθήσεις του, ουσιαστικά μελετάμε τον εαυτό μας και την ίδια την ύπαρξή μας. Η ικανότητά μας να αναγνωρίζουμε και να αντιμετωπίζουμε ανωμαλίες στη λειτουργία του εγκεφάλου δεν είναι μόνο ένα επιστημονικό επίτευγμα, αλλά και μια βαθιά ανθρώπινη ανάγκη να κατανοήσουμε και να προστατεύσουμε την ουσία της ύπαρξής μας.

Συνεπώς, μελέτη των εγκεφαλικών παθήσεων αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους τομείς της νευροεπιστήμης και της βιοϊατρικής τεχνολογίας. Οι κλασικές διαγνωστικές μέθοδοι συχνά βασίζονται σε παρατηρήσιμα συμπτώματα και γνωστικά τεστ, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερημένη διάγνωση. Αυτός ο περιορισμός υπογραμμίζει την ανάγκη για νέες προσεγγίσεις που επιτρέπουν την έγκαιρη ανίχνευση των παθολογιών του εγκεφάλου. Η κανονιστική μοντελοποίηση (normative modeling) προσφέρει μια καινοτόμο προσέγγιση για την κατανόηση των αποκλίσεων στη λειτουργία του εγκεφάλου. Δημιουργώντας ένα πρότυπο αναφοράς της φυσιολογικής λειτουργίας, μπορούμε να αναγνωρίσουμε αλλοιώσεις που μπορεί να υποδηλώνουν την παρουσία παθολογιών πολύ πριν αυτές γίνουν εμφανείς μέσω κλινικών συμπτωμάτων. Αυτή η δυνατότητα έχει τεράστια σημασία, καθώς η έγκαιρη ανίχνευση των εγκεφαλικών παθήσεων επιτρέπει την πρώιμη παρέμβαση και τη δυνατότητα επιβράδυνσης ή ακόμα και αναστροφής της εξέλιξης της νόσου.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, εξετάστηκε η εφαρμογή της κανονιστικής μοντελοποίησης σε νευροαπεικονιστικά δεδομένα με τη χρήση δύο μοντέλων: ένα βασισμένο σε αρχιτεκτονική αυτοκωδικοποιητή και ένα σε αρχιτεκτονική αυτοκωδικοποιητή μεταβολών. Τα μοντέλα αυτά εφαρμόστηκαν σε δεδομένα από τα σύνολα δεδομένων UK Biobank και ADNI για την ανίχνευση νευροεκφυλιστικών παθήσεων και ταξινόμησή τους. Σε πρώτη φάση αναλύεται το απαιτούμενο θεωρητικό υπόβαθρο που αφορά τον εγκέφαλο, τις νευροαπεικονιστικές τεχνικές και τις τεχνικές και αλγορίθμους μηχανικής μάθησης που θα χρησιμοποιηθούν στην εργασία. Στη συνέχεια, αφού γίνει μια εκτενής παρουσίαση του πλαισίου

της κανονιστικής μοντελοποίησης, περιγράφονται οι μέθοδοι και αναπτύσσονται τα μοντέλα. Τέλος, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μαζί με τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τη συνολική πορεία της εργασίας.

Μέρος Ι

Θεωρητικό Μέρος

Κεφάλαιο 2

Εγκέφαλος και Νευροαπεικονιστικές Τεχνικές

Ο εγκέφαλος, το πιο περίπλοκο όργανο του ανθρώπινου σώματος, ελέγχει κάθε σκέψη, συναίσθημα και κίνηση. Η κατανόηση της δομής και της λειτουργίας του εγκεφάλου αποτελεί θεμελιώδη στόχο της επιστήμης. Παράλληλα, η ατροφία στον ανθρώπινο εγκέφαλο ορίζεται ως η μείωση του όγκου υποπεριοχών του εγκεφάλου που συχνά σχετίζεται με γνωστικές λειτουργίες και η μελέτη της απαιτεί κατανόηση των θεμελιωδών αρχών ανατομίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Για το σκοπό αυτό, παρουσιάζονται ακολούθως οι βασικές ανατομικές δομές του εγκεφάλου.

2.1 Ανατομία του Εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος είναι ένα από τα πιο σημαντικά όργανα του ανθρώπινου σώματος και έχει κρίσιμο ρόλο στη λειτουργία του. Είναι το κέντρο του νευρικού συστήματος, ελέγχει και συντονίζει πολλές σύνθετες διεργασίες που επηρεάζουν την ανθρώπινη συμπεριφορά και τις απαραίτητες για την επιβίωση λειτουργίες. Αποτελείται από τον εγκέφαλο, την παρεγκεφαλίδα και το στέλεχος του εγκεφάλου.

Εγκέφαλος (Cerebrum). Ο εγκέφαλος (υπερεγκεφαλικός ή μπροστινός τομέας του εγκεφάλου) αποτελείται από το δεξί και το αριστερό ημισφαίριο. Πιο συγκεκριμένα, τα εγκεφαλικά ημισφαίρια αποτελούνται από ένα εξωτερικό στρώμα (φαιά ουσία) που περιέχει κυτταρικά σώματα, ένα εσωτερικό στρώμα (λευκή ουσία) που αποτελείται από νευρικές ίνες, και τις κοιλίες που είναι γεμάτες 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 τμήμα του εγκεφάλου, τα εγκεφαλικά ημισφαίρια εκκινούν και συντονίζουν την κίνηση και επιτρέπουν την ομιλία, τη λογική, την επίλυση προβλημάτων, τα συναισθήματα και τη μάθηση. Η λειτουργία τους συνδέεται με την όραση, την ακοή, την αφή και τις άλλες αισθήσεις. Επιπρόσθετα, τα εγκεφαλικά ημισφαίρια μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις λοβούς, οι οποίοι αναλύονται παρακάτω:

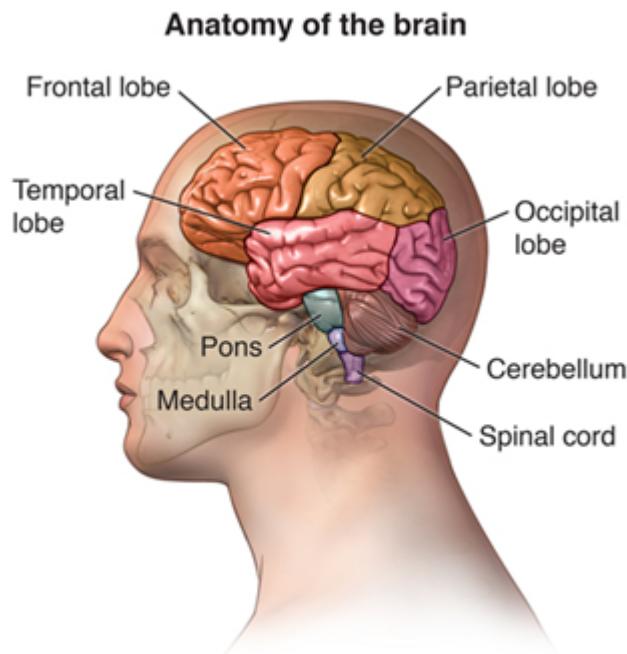
1. Μετωπιαίος (Frontal): Είναι υπεύθυνος για τη λήψη αποφάσεων, τον έλεγχο της συμπεριφοράς και της κίνησης του σώματος.
2. Ινιακός (Occipital): Ασχολείται με την αντίληψη και την επεξεργασία οπτικών ερεθισμάτων.

3. Βρεγματικός (Parietal): Είναι υπεύθυνος για την αντίληψη της γλώσσας, την όραση, την αφή, την κιναισθησία και τη μνήμη ερεθισμάτων.
4. Κροταφικός (Temporal): Ασχολείται με την κατανόηση της γλώσσας, την ακοή, τη μνήμη και την οργάνωση πληροφοριών. Επίσης, περιλαμβάνει τρεις έλικες: την κατώτερη, τη μέση και την ανώτερη κροταφική έλικα. Η κατώτερη κροταφική έλικα σχετίζεται με την αναγνώριση προσώπων και σκηνικών, καθώς και την αναγνώριση αριθμών και λέξεων. Η ατρακτοειδής έλικα, που βρίσκεται στην επιφάνεια του κροταφικού και του ινιακού λοβού σχετίζεται με την αναγνώριση αντικειμένων, την ανάγνωση και την αντίληψη προσώπων.

Εγκεφαλικό στέλεχος (Brain stem). Το εγκεφαλικό στέλεχος (μέση γραμμή ή μέση του εγκεφάλου) περιλαμβάνει τον μέσο εγκέφαλο, τη γέφυρα (pons) και τον μυελό. Είναι υπεύθυνο για τις παρακάτω αυτόματες λειτουργίες: κίνηση των ματιών και του στόματος, αναμετάδοση αισθητηριακών μηνυμάτων (όπως ζέστη και πόνος), πείνα, συνείδηση, αναπνοές, καρδιακή λειτουργία, θερμοκρασία σώματος, ακούσιες μυϊκές κινήσεις, φτέρνισμα, βήχας, εμετός και κατάποση.

Παρεγκεφαλίδα (Cerebellum). Η παρεγκεφαλίδα (infratentorial ή πίσω μέρος του εγκεφάλου) βρίσκεται στο πίσω μέρος του κεφαλιού. Η λειτουργία της είναι να συντονίζει τις εκούσιες μυϊκές κινήσεις και να διατηρεί τη στάση του σώματος και την ισορροπία.

Όλες οι παραπάνω περιοχές παρουσιάζονται σχηματικά στην ακόλουθη εικόνα:

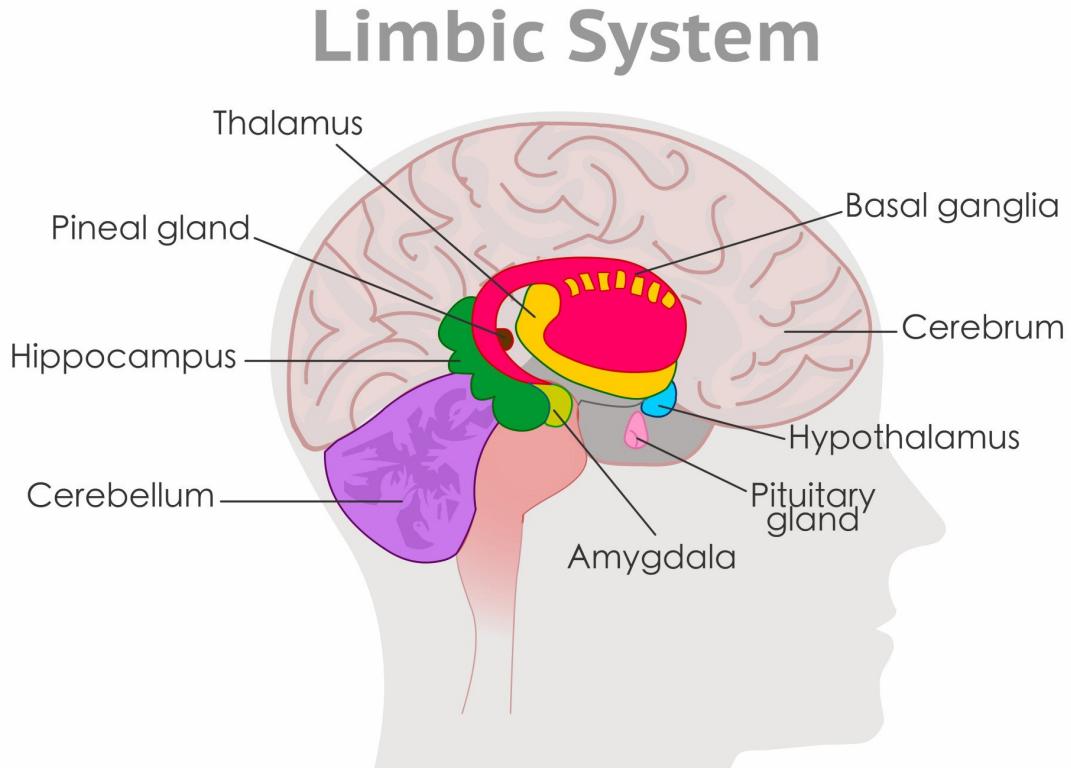


Σχήμα 2.1: Ανατομία του Εγκεφάλου
[1]

Εντός του εγκεφάλου, υπάρχουν ορισμένες περιοχές που συγκεντρώνουν περισσότερο ενδιαφέρον λόγω της σημασίας τους στη γνωστική λειτουργία. Οι σημαντικότερες αναλύονται στη συνέχεια:

- **Ιππόκαμπος (Hippocampus):** Βρίσκεται στο μέσο κροταφικό λοβό και έχει κεντρικό ρόλο στη λειτουργία της μνήμης, κυρίως στην αποθήκευση των αναμνήσεων. Παράλληλα, τα πολύπλοκα κυκλώματά του και οι αλληλεπιδράσεις του με άλλες περιοχές του εγκεφάλου συνεισφέρουν στη μάθηση και στον προσανατολισμό.
- **Αμυγδαλή (Amygdala):** Βρίσκεται στον κροταφικό λοβό, έχει σχήμα αμυγδάλου και η λειτουργία της είναι κοβμική για την αξιολόγηση και την απόδοση συναισθηματικής σημασίας σε ερεθίσματα, στο φόβο, στην κοινωνική συμπεριφορά και στην ερμηνεία των εκφράσεων του προσώπου.
- **Θάλαμος (Thalamus):** Βρίσκεται στο κέντρο του εγκεφάλου και αναμεταδίδει οπτικές, ακουστικές και άλλες αισθητηριακές εισροές πληροφορίας. Επιπλέον, συμμετέχει στην προσοχή, στη διέγερση και στη συνείδηση, με τη ρύθμιση της ροής των πληροφοριών σε ολόκληρο τον εγκέφαλο.
- **Υποθάλαμος (Hypothalamus):** Βρίσκεται κάτω από τον θάλαμο και αποτελεί ζωτικό σύνδεσμο μεταξύ του νευρικού συστήματος και του ενδοκρινικού συστήματος. Συμβάλει σημαντικά στη ρύθμιση βασικών σωματικών λειτουργιών, όπως η θερμοκρασία του σώματος, η πείνα, η δίψα και ο ύπνος, ενώ λειτουργεί ως κύριος ρυθμιστής του ενδοκρινικού συστήματος ελέγχοντας την απελευθέρωση ορμονών από την υπόφυση. Ακόμη, συμμετέχει στις συναισθηματικές αντιδράσεις και στην έκφραση συμπεριφορών που σχετίζονται με την επιβίωση, την αναπαραγωγή και το στρες, ενώ συμβάλλει στη διατήρηση της ομοιόστασης και συντονίζει διάφορες φυσιολογικές διεργασίες σε ολόκληρο το σώμα.
- **Βασικά γάγγλια (Basal ganglia):** Βρίσκονται βαθιά μέσα στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και είναι ένα περίπλοκο δίκτυο. Ο ρόλος του είναι καίριος για τον κινητικό έλεγχο, τη μάθηση με βάση την ανταμοιβή και τη διαμόρφωση των εκούσιων κινήσεων. Η νόσος του Parkinson και η νόσος του Huntington, οφείλονται σε πιθανή δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων.
- **Επίφυση (Pineal gland):** Είναι ένας μικρός ενδοκρινής αδένας που βρίσκεται βαθιά μέσα στον εγκέφαλο και είναι γνωστός για την παραγωγή μελατονίνης, μιας ορμόνης που εμπλέκεται στη ρύθμιση των κύκλων ύπνου-αφύπνισης. Είναι πολύ σημαντικός για τη διατήρηση του εσωτερικού ρολογιού του σώματος και τον συντονισμό διαφόρων φυσιολογικών διεργασιών. Επιπρόσθετα, η επίφυση έχει συνδεθεί με τη ρύθμιση της διάθεσης και τη διαμόρφωση των αναπαραγωγικών λειτουργιών.
- **Υπόφυση (Pituitary gland):** Βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου και συνδέεται με τον υποθάλαμο μέσω ενός λεπτού στελέχους που ονομάζεται υποφυσιακός μίσχος. Έχει πολύ μικρό μέγεθος και ασκεί 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. Συμβάλλει ακόμα στη ρύθμιση και στο συντονισμό της δραστηριότητας διαφόρων οργάνων και αδένων σε όλο το σώμα μέσω της ορμονικής της επίδρασης.

Όλες οι παραπάνω υποπεριοχές παρουσιάζονται σχηματικά στην ακόλουθη εικόνα:



Σχήμα 2.2: Κύριες Περιοχές εντός του Εγκεφάλου
[2]

2.2 Γήρανση του Εγκεφάλου

Η γήρανση προκαλεί αλλαγές στο μέγεθος του εγκεφάλου, την αγγείωση και τη γνωστική λειτουργία. Ο εγκέφαλος συρρικνώνται με την πάροδο της ηλικίας και υπάρχουν αλλαγές σε όλα τα επίπεδα, από τα μόρια μέχρι τη μορφολογία. Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων, λευκών αλλοιώσεων της ύλης και άνοιας αυξάνεται επίσης με την ηλικία, όπως και το επίπεδο της μνημονικής εξασθένησης, και υπάρχουν αλλαγές στα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών και των ορμονών. Οι επιπτώσεις της γήρανσης στον εγκέφαλο και τη γνωστική λειτουργία είναι εκτεταμένες και έχουν πολλαπλές αιτιολογίες. Η βιολογική γήρανση δεν συνδέεται απόλυτα με τη χρονολογική γήρανση και μπορεί να είναι δυνατό να επιβραδύνουμε τη βιολογική γήρανση και ακόμη και να μειώσουμε την πιθανότητα να υποφέρουμε από ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία, όπως η άνοια [3]. Έχει διαπιστωθεί ευρέως ότι ο όγκος και/ή το βάρος του εγκεφάλου μειώνεται με την ηλικία με ρυθμό περίπου 5% ανά δεκαετία μετά την ηλικία των 40 ετών, με τον πραγματικό ρυθμό μείωσης να αυξάνεται με την ηλικία, ιδιαίτερα μετά τα 70 έτη [4, 5]. Οι αλλαγές στον εγκέφαλο δεν συμβαίνουν στον ίδιο βαθμό σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου. Ο προμετωπιαίος φλοιός επηρεάζεται περισσότερο. Ο κροταφικός λοβός, ο σκώληκας της παρεγκεφαλίδας, τα ημισφαίρια της παρεγκεφαλίδας και ο ιππόκαμπος επίσης μειώνονται σε όγκο. Ο ινιακός φλοιός είναι ο λιγότερο επηρεασμένος. Το εύρημα ότι ο προμετωπιαίος φλοιός είναι ο πε-

ρισσότερο επηρεασμένος και ο ινιακός ο λιγότερο, ταιριάζει με τις γνωστικές αλλαγές που παρατηρούνται στη γήρανση, αν και ορισμένες μελέτες επίσης υποδεικνύουν ότι η γήρανση έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στον ιππόκαμπο. Το βιολογικό φύλο επίσης έχει σημασία, με τους μετωπιαίους και τους κροταφικούς λοβούς να επηρεάζονται περισσότερο στους άνδρες σε σύγκριση με τους ιπποκάμπους και τους βρεγματικούς λοβούς στις γυναίκες. Τέλος, ο ρυθμός μείωσης του όγκου του εγκεφάλου μπορεί να αυξάνεται με την ηλικία, ιδιαίτερα μετά τα 70 έτη, αν και δεν υπάρχει επαρκής αριθμός μελετών για την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος. Λόγω των ατομικών διαφορών που παρατηρούνται στην ανάπτυξη και τη γήρανση του εγκεφάλου, η χαρτογράφηση της δομής με τη λειτουργία και η αλλαγή λόγω γήρανσης είναι μια περίπλοκη εργασία, ωστόσο υπάρχουν μελέτες που δείχνουν συνδέσεις μεταξύ όγκου και νευροψυχολογικής λειτουργίας[3]. Είναι σαφές ότι ο εγκέφαλος αλλάζει με την αύξηση της χρονολογικής ηλικίας, ωστόσο, λιγότερο σαφής είναι ο ρυθμός αλλαγής, η βιολογική ηλικία του εγκεφάλου και οι εμπλεκόμενες διεργασίες. Είναι επίσης σημαντικό να ληφθούν υπόψη οι περιορισμοί στις μελέτες για τη γήρανση του εγκεφάλου. Πολλές μελέτες είναι διεπιστημονικές, έχουν μικρό αριθμό συμμετεχόντων με μεγάλη χρονολογική ηλικία, δεν ελέγχουν τους παράγοντες κινδύνου ή τους προστατευτικούς παράγοντες και δεν λαμβάνουν υπόψη την εκπαίδευση που μπορεί να βελτιώσει την απόδοση στα γνωστικά τεστ. Πρέπει να θυμόμαστε ότι οι εγκέφαλοι μιας ηλικιωμένης ομάδας μπορεί να δείχνουν αποτελέσματα επηρεασμένοι από άλλες περιβαλλοντικές επιδράσεις, όπως για παράδειγμα, έλλειψη τροφίμων υψηλής ενέργειας κατά την ανάπτυξη. Είναι επίσης εξαιρετικά δύσκολο να διαχωριστούν και να μετρηθούν μεμονωμένες γνωστικές διαδικασίες για να κατανοηθούν πλήρως οι αλλαγές[4]. Συνεπώς, είναι σαφές ότι η κατανόησή μας για τον γηράσκοντα εγκέφαλο συνεχίζει να αναπτύσσεται αλλά απαιτεί ακόμη πολλή έρευνα η πλήρης κατανόηση των λειτουργιών του εγκεφάλου κατά τη γήρανση[6, 7]. Κρίνεται σκόπιμο για την πορεία της εργασίας να γίνει ειδική αναφορά σε δύο καταστάσεις που επηρεάζουν τη γνωστική λειτουργία. Ο λόγος για την ήπια γνωστική διαταραχή και τη νόσο του Alzheimer που αναλύονται πιο διεξοδικά παρακάτω:

- Ήπια Γνωστική Διαταραχή (ΗΓΔ, Mild Cognitive Impairment - MCI): Αποτελεί μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από εξασθένηση των γνωστικών ικανοτήτων, η οποία υπερβαίνει τις φυσιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία, όχι όμως στο βαθμό που απαιτείται προκειμένου να διαγνωσθεί ως άνοια. Είναι δηλαδή μια μεταβατική κατάσταση μεταξύ των γνωστικών αλλαγών μιας φυσιολογικής γήρανσης και της σοβαρότερης νοητικής εξασθένισης που σχετίζεται με την άνοια.
- Νόσος του Alzheimer: Η νόσος του Alzheimer (Alzheimer's Disease - AD) είναι ο πιο κοινός τύπος άνοιας. Αποτελεί μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που οδηγεί σε απώλεια μνήμης και γνωσιακή έκπτωση. Τα συμπτώματα σε πρώιμο στάδιο περιλαμβάνουν διαταραχή της βραχυπρόθεσμης μνήμης και ελλείμματα στη γνωστική ικανότητα.

Εποπτικά, τόσο η νόσος Alzheimer όσο και η ήπια γνωστική διαταραχή επηρεάζουν τον ιππόκαμπο και την περιοχή του ενδορρινικού φλοιού νωρίς στην πορεία τους. Στην πρώτη περίπτωση, καθώς προχωρά η νόσος, οδηγεί σε εκτεταμένη ατροφία που επηρεάζει πολλαπλές

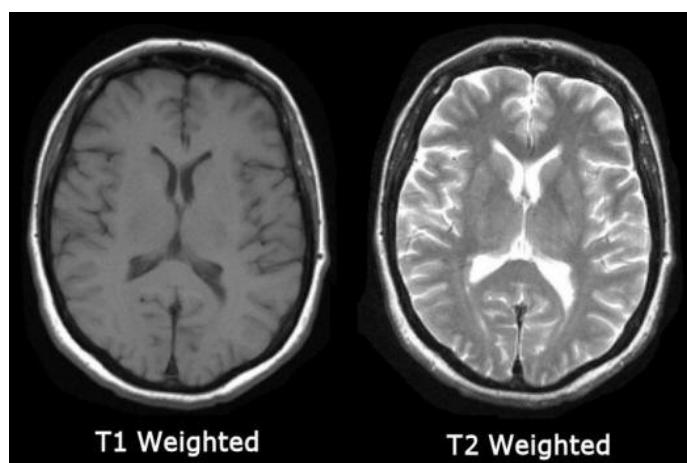
περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, συμπεριλαμβανομένων των κροταφικών και βρεγματικών λοβών και του προμετωπιαίου φλοιού. Αντίθετα, η ΗΓΔ χαρακτηρίζεται από ηπιότερες και πιο τοπικές αλλαγές στον εγκέφαλο, που συχνά λειτουργούν ως πρώιμος δείκτης πιθανής εξέλιξης σε νόσο Alzheimer[8, 9].

2.3 Νευροαπεικονιστικές Τεχνικές

Οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι είναι ένα σύνολο τεχνικών που επιτρέπουν την απεικόνιση της δομής και της λειτουργίας του εγκεφάλου, μη επεμβατικά. Χρησιμοποιώντας διάφορες φυσικές αρχές, όπως μαγνητικά πεδία, ραδιοκύματα και ραδιενέργα ισότοπα, αυτές οι μέθοδοι παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για την ανατομία, την αιματική ροή, τη μεταβολική δραστηριότητα και τη νευρωνική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Γίνεται εύκολα κατανοητό ότι οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι βρίσκουν εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα επιστημονικών και κλινικών πεδίων, όπως: νευρολογία (διάγνωση και παρακολούθηση νευρολογικών διαταραχών, όπως όγκων, νευροεκφυλιστικών παθήσεων κ.α.), ψυχολογία (μελέτη της γνωστικής λειτουργίας, της μνήμης, της μάθησης, της γλώσσας και της λήψης αποφάσεων) και ψυχιατρική (μελέτη ψυχικών διαταραχών, όπως η κατάθλιψη, η αγχώθηση διαταραχή και η σχιζοφρένεια) [10, 11]. Παρακάτω γίνεται μια ανασκόπηση των βασικότερων τεχνικών που χρησιμοποιούνται ευρέως αυτή τη στιγμή, ενώ δίνεται έμφαση στη Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging ή MRI) που σχετίζεται και με τις μεθόδους που θα υλοποιηθούν στην παρούσα εργασία. Είναι δυνατό να γίνει κατηγοριοποίηση των μεθόδων αυτών σε δύο κατηγορίες: δομικές, που παρέχουν πληροφορίες για τη δομή της υπό εξέταση περιοχής και λειτουργικές, που παρέχουν πληροφορίες για τη λειτουργία της υπό εξέταση περιοχής. Οι κυριότερες δομικές μέθοδοι είναι:

- Δομική Μαγνητική Τομογραφία (ή δομική Απεικόνιση Μαγνητικού συνοντισμού - structural Magnetic Resonance Imaging, sMRI): Χρησιμοποιεί ισχυρά μαγνητικά πεδία και ραδιοκύματα για να παράγει λεπτομερείς εικόνες της δομής του εγκεφάλου. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να απεικονίσει τον εγκέφαλο, το νωτιαίο μυελό, τα νεύρα και άλλους μαλακούς ιστούς με μεγάλη λεπτομέρεια και να βοηθήσει στην ανίσχυνεση όγκων, αγγειακών βλαβών, αλλοιώσεων, φλεγμονών και άλλων παθολογικών αλλαγών [1, 12]. Πιο συγκεκριμένα, ο εξεταζόμενος τοποθετείται μέσα σε έναν ισχυρό μαγνήτη που ευθυγραμμίζει τα πρωτόνια στους υπό εξέταση ιστούς, στη συνέχεια παλμοί ραδιοκυμάτων σε συγκεκριμένες συχνότητες προκαλούν την απορρόφηση ενέργειας από τα ευθυγραμμισμένα πρωτόνια. Όταν σταματούν τα ραδιοκύματα, τα πρωτόνια απελευθερώνουν την απορροφούμενη ενέργεια με διαφορετικούς ρυθμούς ανάλογα με τον τύπου του ιστού. Ουσιαστικά, αυτή η διαδικασία χαλάρωσης είναι αυτό που μετράται στη δομική μαγνητική τομογραφία. Η ανίσχυνεση του σήματος γίνεται με πηνία στον σαρωτή που ανιχνεύουν τα αδύναμα σήματα που εκπέμπουν τα χαλαρά πρωτόνια. Τέλος, ένας υπολογιστής αναλύει αυτά τα σήματα και δημιουργεί λεπτομερείς εικόνες που διακρίνουν τους ιστούς με βάση τις διαφορετικές ιδιότητες χαλάρωσής τους. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιούνται διαφορετικές ακολουθίες, ώστε να τονιστούν συγκεκριμένες ιδιότητες των ιστών βάσει του τρόπου που χαλαρώνουν τα πρωτόνια σε αυτούς τους 1-

στούς. Δύο από τις πιο κοινές ακολουθίες είναι η T1-σταθμισμένη (T1-weighted - T1W) ακολουθία και η T2-σταθμισμένη (T2-weighted - T2W) ακολουθία. Πιο συγκεκριμένα, η T1-σταθμισμένη ακολουθία επικεντρώνεται σε ιστούς με σύντομους χρόνους χαλάρωσης T1, οι οποίοι εμφανίζονται φωτεινοί στην εικόνα. Τέτοια παραδείγματα ιστών είναι το λίπος, ο μυελός των οστών και κοιλότητες γεμάτες υγρό (ΕΝΥ - εγκεφαλονωτιαίο υγρό). Για αυτό και οι T1-σταθμισμένες ακολουθίες χρησιμοποιούνται συνήθως για την απεικόνιση της ανατομίας του εγκεφάλου, όγκων (που συχνά εμφανίζονται φωτεινότεροι από τον περιβάλλοντα ιστό) ή αιμοραγίας μέσα στον εγκέφαλο. Αντίστοιχα, η T2-σταθμισμένη ακολουθία επικεντρώνεται σε ιστούς με μαγάλους σχετικά χρόνους χαλάρωσης T2, και τώρα αυτοί οι ιστοί εμφανίζονται φωτεινότεροι στην εικόνα. Τέτοια παραδείγματα ιστών είναι η φαιά ουσία και η λευκή ουσία, η οποία εμφανίζεται ελαφρώς φωτεινότερη από την φαιά ουσία στην T2W. Για αυτό και οι T2-σταθμισμένες ακολουθίες χρησιμοποιούνται συνήθως για την απεικόνιση ανώμαλων υγρών συλλογών (όπως οιδήματα), φλεγμονοδών αλλοιώσεων και ορισμένων τύπων όγκων. Γίνεται κατανοητό λοιπόν, ότι η επιλογή της κατάλληλης ακολουθίας για την απεικόνιση είναι κρίσιμη για την εξαγωγή ορθού συμπεράσματος και εξαρτάται από τις συγκεκριμένες πληροφορίες που αναζητά ο ιατρός. Για παράδειγμα, μια T1-σταθμισμένη ακολουθία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ενός όγκου, ενώ μια T2-σταθμισμένη ακολουθία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ζημιάς στους περιβάλλοντες ιστούς που προκαλείται από τον όγκο. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν κι άλλες ακολουθίες δομικής μαγνητικής τομογραφίας που δίνουν έμφαση σε διαφορετικές ιδιότητες των ιστών, καθώς και συνδυασμός αυτών, όπως ακόμα και ότι μπορούν να εγχυθούν παράγοντες αντίθεσης για την ενίσχυση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών στην εικόνα, αλλά η εκτενής ανάλυση όλων αυτών των τεχνικών ξεφεύγει από το πλαίσιο της παρούσας εργασίας [13]. Παρακάτω παρουσιάζεται μια δομική μαγνητική τομογραφία με T1-σταθμισμένη ακολουθία και με T2-σταθμισμένη ακολουθία, αλλά στη συγκεκριμένη περίπτωση η φωτεινότητα και η αντίθεση καθορορίζεται κυρίως από την T2.



Σχήμα 2.3: Δομική Μαγνητική Τομογραφία με T1-σταθμισμένη και T2-σταθμισμένη ακολουθία [14]

- **Υπολογιστική Τομογραφία (Computed Tomography - CT):** Χρησιμοποιεί ακτίνες X για να παράγει εικόνες τομών του εγκεφάλου. Ο εξεταζόμενος περνάει μέσα από έναν δακτύλιο που εκπέμπει ακτίνες X, οι οποίες διαπερνούν το σώμα. Η πυκνότητα των ιστών επηρεάζει την απορρόφηση των ακτίνων X, καθώς τα οστά απορροφούν περισσότερες ακτίνες X από τους μαλακούς ιστούς. Στον δακτύλιο υπάρχουν ακόμη ανιχνευτές που λαμβάνουν τις ακτίνες X που έχουν περάσει από το σώμα. Δημιουργεί τρισδιάστατες εικόνες (3D), δίνοντας ογκομετρική απεικόνιση [15]. Χρησιμοποιείται για διάγνωση ενός ευρέως φάσματος ιατρικών καταστάσεων, όπως: καρκίνος, εσωτερικά τραύματα, μολύνσεις, αγγειακές παθήσεις και νευρολογικές διαταραχές. Παρά την ταχύτητα της διαδικασίας και τη δυνατότητα απεικόνισης οποιουδήποτε μέρους του σώματος, έχει το βασικό μειονέκτημα ότι προϋποθέτει έκθεση σε ακτινοβολία, οπότε δε συνίσταται σε όλες τις περιπτώσεις (όπως για παράδειγμα σε έγκυες γυναίκες ή άτομα με αλλεργία στα σκιαγραφικά).
- **Ακτινογραφία Κρανίου:** Χρησιμοποιεί ακτίνες X για να παράγει μια απλή εικόνα του κρανίου. Η διαδικασία είναι παρόμοια με την υπολογιστική τομογραφία, όμως σε αυτή την περίπτωση τοποθετείται ένας σωλήνας ακτινοβόλησης σε μια συγκεκριμένη θέση και ο ανιχνευτής καταγράφει τις ακτίνες X που έχουν περάσει από το κρανίο, για αυτό και η απεικόνιση γίνεται στις δύο διαστάσεις. Η ακτινογραφία κρανίου μπορεί να ανιχνεύσει τυχόν ανωμαλίες στα οστά του κρανίου, όπως κατάγματα ή όγκους.

Ενώ, οι κυριότερες λειτουργικές μέθοδοι είναι:

- **Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (ή λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού συνοντισμού, functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI):** Βασίζεται στην ανίχνευση των μεταβολών στην αιματική ροή που σχετίζονται με την νευρωνική δραστηριότητα. Όταν μια περιοχή του εγκεφάλου ενεργοποιείται, αυξάνεται η ροή του αίματος σε αυτήν την περιοχή. Η fMRI μετρά αυτές τις μεταβολές στην ροή του αίματος, επιτρέποντας την δημιουργία χαρτών που απεικονίζουν ποιες περιοχές του εγκεφάλου ενεργοποιούνται κατά την εκτέλεση μιας συγκεκριμένης εργασίας ή την βίωση ενός ερεθίσματος. Λειτουργεί με την μέτρηση των μαγνητικών πεδίων που παράγονται από τα άτομα υδρογόνου στο αίμα. Όταν εκτίθεται σε ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο, τα άτομα υδρογόνου ευθυγραμμίζονται. Όταν έπειτα εφαρμόζεται ένας ραδιοσυχνοτικός (RF) παλμός, τα άτομα υδρογόνου απορροφούν ενέργεια και αλλάζουν ευθυγράμμιση. Η ενέργεια που απελευθερώνουν καθώς επιστρέφουν στην αρχική τους ευθυγράμμιση ανιχνεύεται από τον σαρωτή fMRI και χρησιμοποιείται για την δημιουργία εικόνων. Χρησιμοποιείται για τη χαρτογραφηση της εγκεφαλικής λειτουργίας, τη μελέτη της γνωστικής λειτουργίας, τη διάγνωση νευρολογικών διαταραχών, αλλά και τον προεγχειρητικό σχεδιασμό, καθώς μπορεί να βοηθήσει έναν χειρούργο να εντοπίσει τις περιοχές του εγκεφάλου που πρέπει να αποφύγει κατά τη διάρκεια της επέμβασης [16].
- **Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ - Electroencephalography, EEG):** Καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Αρχικά, τοποθετούνται σε συγκεκριμένες θέσεις στο τριχωτό της κεφαλής μεταλλικά ηλεκτρόδια, όπου καθένα καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων στην περιοχή του εγκεφάλου που βρίσκεται

κάτω από αυτό. Τα ηλεκτρόδια λαμβάνουν τα ηλεκτρικά σήματα από τους νευρώνες και τα μεταδίδουν σε έναν ενισχυτή, όπου ενισχύονται τα αδύναμα σήματα και στέλνονται σε έναν υπολογιστή για ανάλυση και ερμηνεία. Χρησιμοποιείται για ανίχνευση διαφόρων νευρολογικών διαταραχών, όπως επιληψία, διαταραχές ύπνου, εγκαφαλικά επεισόδια, φλεγμονές εγκεφάλου και νευροεκφυλιστικές ασθένειες (συμπεριλαμβανομένης της νόσου του Alzheimer). [17]

- **Μαγνητοεγκεφαλογράφημα (ΜΕΓ - Magnetoencephalography, MEG):** Καταγράφει τη μαγνητική δραστηριότητα του εγκεφάλου με υψηλή χρονική και χωρική ανάλυση. Χρησιμοποιείται για να μελετήσει τη λειτουργία του εγκεφάλου σε πραγματικό χρόνο, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για τον εντοπισμό των νευρωνικών δικτύων που εμπλέκονται σε διάφορες νοητικές λειτουργίες. Βασίζεται στην ανίχνευση των εξαιρετικά αδύναμων μαγνητικών πεδίων που παράγονται από τους νευρώνες κατά την ηλεκτρική τους δραστηριότητα. Αυτά τα πεδία μετρώνται από ειδικούς αισθητήρες, τους SQUID (Superconducting Quantum Interference Devices) που συλλέγουν και επεξεργάζονται τα δεδομένα για να μετατραπούν σε τρισδιάστατες εικόνες που απεικονίζουν την κατανομή της μαγνητικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο. Αξίζει να τονιστεί ότι το μαγνητοεγκεφαλογράφημα έχει εξαιρετική χρονική ανάλυση, επιτρέποντας την παρακολούθηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας με χιλιοστά του δευτερολέπτου. Παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για τη λειτουργική αρχιτεκτονική του εγκεφάλου που σχετίζεται με την αισθητηριακή και γνωστική επεξεργασία, συμπεριλαμβανομένων της γλώσσας, της μνήμης, της προσοχής και της αντίληψης [18].
- **Υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονού φωτονίου (Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT) και Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET):** Αποτελούν μεθόδους πυρηνικής ιατρικής που επιτρέπουν την απεικόνιση της μεταβολικής δραστηριότητας και της αιμάτωσης του εγκεφάλου, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για την κατανόηση και τη διάγνωση διαφόρων νευρολογικών διαταραχών. Λειτουργούν με παρόμοιο τρόπο, καθώς αρχικά ένας ραδιενεργός ιχνηθέτης (διαφορετικός για κάθε μέθοδο) εγχέεται στην κυκλοφορία του αίματος. Ο ιχνηθέτης αυτός αποδομείται και κατανέμεται στον εγκέφαλο. Στην περίπτωση της εκπομπής μονού φωτονίου, η εξειδικευμένη κάμερα SPECT περιστρέφεται γύρω από το κεφάλι του εξεταζόμενου καταγράφοντας τις ακτινοβολίες που εκπέμπονται από τον ιχνηθέτη, ενώ στην περίπτωση εκπομπής ποζιτρονίου οι καμερες PET ανιχνεύουν τα φωτόνια γάμμα που παράγονται από τη σύγκρουση των ποζιτρονίων με τα ηλεκτρόνια στον εγκέφαλο. Έτσι σχηματίζονται και στις δύο περιπτώσεις οι εικόνες που δείχνουν την κατανομή του ιχνηθέτη στον εγκέφαλο και χρησιμοποιούνται για διάγνωση επιληψίας και εγκεφαλικών επεισοδίων, αξιολόγηση άνιας και νόσου Alzheimer, καθώς και έλεγχο όγκων και μεταστάσεων στον εγκέφαλο [19, 20].

Η δομική μαγνητική τομογραφία έχει βοηθήσει σημαντικά στη διάγνωση της νόσου Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα, οι εικόνες με T1-σταθμισμένες ακολουθίες μπορούν να απεικονίσουν αλλαγές στον όγκο και τη μορφολογία του εγκεφάλου, όπως είναι η φλοιική ατροφία και η διεύρυνση των κοιλιών [21]. Ακόμη, μέσω αυτών μπορεί να ανιχνευτούν ατροφία στον ιππόκαμπο και αλλαγές στον ενδορρινικό φλοιό που αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά της νόσου του Alzheimer. Ο ιππόκαμπος εμφανίζεται συνήθως ως μια ξεχωριστή δομή εντός του έσω κροταφικού λοβού. Η ατροφία του ιππόκαμπου, που χαρακτηρίζεται από μείωση του όγκου και απώλεια δομικής ακεραιότητας, μπορεί να εκτιμηθεί οπτικά σε T1-σταθμισμένες εικόνες, όπως και αλλαγές στον ενδορρινικό φλοιό, ο οποίος είναι στενά συνδεδεμένος με τον ιππόκαμπο και εμπλέκεται στην επεξεργασία της μνήμης. Αυτές οι αλλαγές είναι ενδεικτικές της νευροεκφύλισης και μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση, αλλα και τη σταδιοποίηση της νόσου. Στις εικόνες με T2-σταθμισμένες ακολουθίες ο ιππόκαμπος και ο ενδορρινικός φλοιός μπορεί να εμφανίζονται υπερεντοπισμένοι εάν υπάρχουν περιοχές βλάβης στον ιστό, όπως ατροφία. Αν και οι T2-σταθμισμένες εικόνες ενδέχεται να μην παρέχουν το ίδιο επίπεδο αντίθεσης και ανατομικής λεπτομέρειας με τις T1-σταθμισμένες, θεωρούνται αξιόλογες για την ανίχνευση ανωμαλιών στον εγκεφαλικό ιστό [22].

Κεφάλαιο 3

Μηχανική Μάθηση

Η Μηχανική Μάθηση (Machine Learning) αποτελεί υποκλάδο της Τεχνητής Νοημοσύνης (Artificial Intelligence) και ασχολείται με την κατασκευή μοντέλων που υλοποιούν συγκεκριμένους αλγόριθμους, χρησιμοποιώντας πειραματικά δεδομένα με σκοπό την εξαγωγή χρήσιμων προβλέψεων ή συμπερασμάτων [23]. Σύμφωνα με τον ορισμό του Mitchell [24]: «Ενα πρόγραμμα υπολογιστή λέγεται ότι μαθαίνει από την εμπειρία Ε ως προς κάποια κλάση εργασιών Τ και μέτρο απόδοσης P, αν η απόδοσή του σε εργασίες από το Τ, όπως μετριέται από το P, βελτιώνεται μέσω της εμπειρίας E».

Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες : Επιβλεπόμενη Μάθηση (Supervised Learning), Μη Επιβλεπόμενη Μάθηση (Unsupervised Learning) και Ενισχυτική Μάθηση (Reinforcement Learning).

3.1 Είδη Μηχανικής Μάθησης

3.1.1 Επιβλεπόμενη Μάθηση (Supervised Learning)

Στην επιβλεπόμενη μάθηση χρησιμοποιούνται σύνολα δεδομένων, τα οποία περιέχουν ένα σύνολο δεδομένων εισόδου X και ένα σύνολο δεδομένων εξόδου y. Το X αποτελείται από ένα σύνολο χαρακτηριστικών (features) για κάθε δείγμα, ενώ το y αποτελείται από συγκεκριμένες ετικέτες (labels). Κατά τη διαδικασία εκπαίδευσης σκοπός είναι το μοντέλο να μάθει τη συνάρτηση f που αντιστοιχίζει βέλτιστα τα δεδομένα εισόδου X με τις αντίστοιχες ετικέτες y.

$$X \rightarrow y \text{ ή } y = f(X) \quad (3.1)$$

Στη συνέχεια, στη διαδικασία αξιολόγησης, το μοντέλο αναθέτει μόνο του τις ετικέτες βασισμένο στο σύνολο των χαρακτηριστικών κάθε δείγματος. Ο απότερος σκοπός είναι το μοντέλο να αποκτήσει την ικανότητα να αναθέτει σωστές ετικέτες σε νέα, άγνωστα δεδομένα, για τα οποία δεν έχουν οριστεί ακόμα ετικέτες [25]. Χαρακτηριστικό παράδειγμα επιβλεπόμενης μάθησης είναι το πρόβλημα της ταξινόμησης (classification), στο οποίο τα δεδομένα ενός αρχικού συνόλου ανήκουν σε δύο ή περισσότερες κλάσεις που καθορίζονται από τις ετικέτες τους. Το μοντέλο ταξινομητή πρέπει αφού εκπαιδευτεί σε ένα σύνολο δεδομένων (training set) να προβλέψει την κλάση ενός διαφορετικού συνόλου δεδομένων (σύνολο εξέτασης- test set) με βάση τα χαρακτηριστικά του, όπου το σύνολο εκπαίδευσης μαζί με το σύνολο εξέτα-

σης, συνθέτουν το αρχικό σύνολο δεδομένων. Ακόμη ένα παράδειγμα είναι το πρόβλημα της παλινδρόμησης (regression), η οποία αφορά την έρευνα της συσχέτισης συσχέτισης μεταξύ μίας εξαρτώμενης μεταβλητής και μιας ή περισσότερων ανεξάρτητων μεταβλητών. Σκοπός είναι να εκχωρηθούν δεδομένα σε μία πραγματική μεταβλητή πρόβλεψης. Είναι παρόμοιο πρόβλημα με την ταξινόμηση, όμως στην παλινδρόμηση η μεταβλητή πρόβλεψης είναι συνεχής και όχι κατηγορική.

Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machine - SVM)

Ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος αλγόριθμος για προβλήματα ταξινόμησης και παλινδρόμησης είναι οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης που στοχεύουν να βρουν το βέλτιστο υπερεπίπεδο που μεγιστοποιεί το περιθώριο μεταξύ διαφορετικών κλάσεων σε ένα σύνολο δεδομένων. Το περιθώριο ορίζεται ως η απόσταση μεταξύ του υπερεπιπέδου και των πλησιέστερων σημείων δεδομένων από κάθε κλάση, τα οποία καλούνται διανύσματα υποστήριξης (support vectors). Πιο συγκεκριμένα, δοθέντος ενός συνόλου δεδομένων εκπαίδευσης $(\mathbf{x}_i, y_i)_{i=1}^n$, όπου το $\mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^d$ αντιπροσωπεύει τα διανύσματα των χαρακτηριστικών και $y_i \in \{-1, 1\}$ ο στόχος των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης είναι να βρουν ένα υπερεπίπεδο οριζόμενο από την εξίσωση: $\mathbf{w} \cdot \mathbf{x} + b = 0$, όπου \mathbf{w} είναι το διάνυσμα των βαρών και b ο όρος μετατόπισης. Το υπερεπίπεδο διαχωρίζει τα δεδομένα σε δύο ή περισσότερες κλάσεις. Αξίζει να αναφερθεί ότι για τον χειρισμό μη-γραμμικά διαχωρίσιμων δεδομένων χρησιμοποιούνται συναρτήσεις πυρήνα για να χαρτογραφηθούν τα δεδομένα εισόδου σε έναν χώρο υψηλότερης διάστασης, όπου είναι δυνατός ένας γραμμικός διαχωρισμός. Ένα τέτοιο παράδειγμα συνάρτησης πυρήνα είναι ο γραμμικός πυρήνας: $K(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j$ [26].

Μετρική Αξιολόγησης ταξινομητών AUC-ROC

Η μετρική AUC-ROC σημαίνει Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve και αποτελεί ένα μέτρο απόδοσης για προβλήματα ταξινόμησης για διάφορες επιλογές κατωφλίων, δείχνοντας την ικανότητα διάκρισης των κλάσεων από το μοντέλο. Η ROC είναι μια καμπύλη πιθανοτήτων και το AUC αντιπροσωπεύει τον βαθμό διαχωρισμότητας. Πιο συγκεκριμένα, η καμπύλη ROC είναι ένα γραφικό διάγραμμα που απεικονίζει την ικανότητα διαχωρισμού ενός συστήματος δυαδικής ταξινόμησης καθώς ποικίλλει το κατώφλι διαχωρισμού του. Η καμπύλη δημιουργείται με την αποτύπωση του ποσοστού αληθώς θετικών (True Positive Rate - TPR) έναντι του ποσοστού ψευδώς θετικών (False Positive Rate - FPR) σε διαφορετικές ρυθμίσεις κατωφλίων. Το ποσοστό αληθώς θετικών, καλείται και ευαισθησία (recall), είναι ο λόγος των σωστά προβλεπόμενων θετικών παρατηρήσεων προς όλες τις παρατηρήσεις στην πραγματική κλάση και δίνεται από την ακόλουθη σχέση:

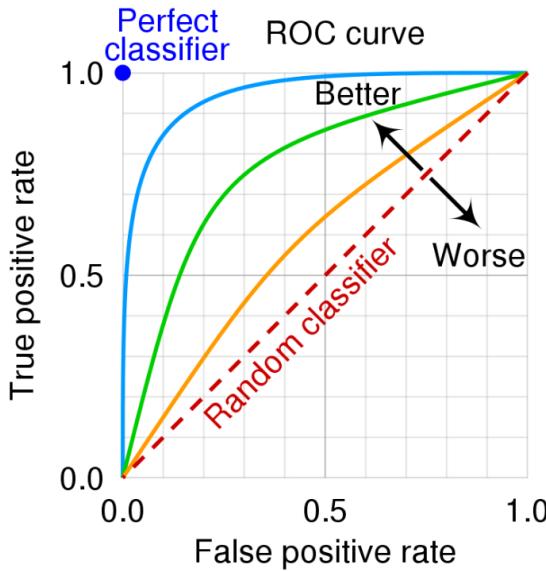
$$TPR = \frac{\text{Αληθώς Θετικά}}{\text{Αληθώς Θετικά} + \text{Ψευδώς Αρνητικά}}$$

Ενώ, το ποσοστό των ψευδώς θετικών είναι ο λόγος των λανθασμένα προβλεπόμενων θετικών παρατηρήσεων προς όλες τις παρατηρήσεις στην πραγματική αρνητική κλάση και δίνεται

από την ακόλουθη σχέση:

$$FPR = \frac{\text{Ψευδώς Θετικά}}{\text{Ψευδώς Θετικά} + \text{Αληθώς Αρνητικά}}$$

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) παρέχει ένα συνολικό μέτρο απόδοσης σε όλα τα δυνατά κατώφλια ταξινόμησης. Κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 0 και 1, ενώ όταν $AUC = 1$, το μοντέλο επιτυγχάνει την ιδανική ταξινόμηση [27]. Παρακάτω απεικονίζεται και σχηματικά προς υποβοήθηση κατανόησης:



Σχήμα 3.1: Καμπύλη ROC για αποδοτικούς και μη αποδοτικούς ταξινομητές [28]

3.1.2 Μη Επιβλεπόμενη Μάθηση (Unsupervised Learning)

Σε αντίθεση με την προηγούμενη κατηγορία, η μη επιβλεπόμενη μάθηση δεν χρησιμοποιεί ζεύγη τιμών εισόδου-εξόδου. Ο στόχος της είναι να αναγνωριστούν μοτίβα (patterns) που ενδεχομένως κρύβονται στα δεδομένα εισόδου, χωρίς την ανατροφοδότηση από τιμές εξόδου. Το πρόβλημα της συσταδοποίησης (clustering) αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα μη επιβλεπόμενης μάθησης. Σε αυτό το πρόβλημα ουσιαστικά σκοπός είναι η ομαδοποίηση των δεδομένων εισόδου, δημιουργώντας ομάδες των οποίων τα μέλη είναι «παρόμοια» το ένα με το άλλο, αλλά διαφέρουν σημαντικά από τα μέλη των άλλων ομάδων [25].

3.1.3 Ενισχυτική Μάθηση (Reinforcement Learning)

Η ενισχυτική μάθηση διαφέρει από τις προηγούμενες κατηγορίες, καθώς εστιάζει στη λήψη βέλτιστων αποφάσεων. Τα μοντέλα ενισχυτικής μάθησης περιέχουν έναν πράκτορα (agent), ο οποίος αλληλεπιδρά με ένα περιβάλλον (environment). Ο πράκτορας λαμβάνει κάποια παρατήρηση (observation) από το περιβάλλον, εκτελεί μια ενέργεια και, στη συνέχεια, λαμβάνει μια ανταμοιβή (reward) από το περιβάλλον. Αυτή η διαδικασία συνεχίζεται επαναληπτικά. Η συμπεριφορά του πράκτορα διέπεται από μια πολιτική (policy), η οποία

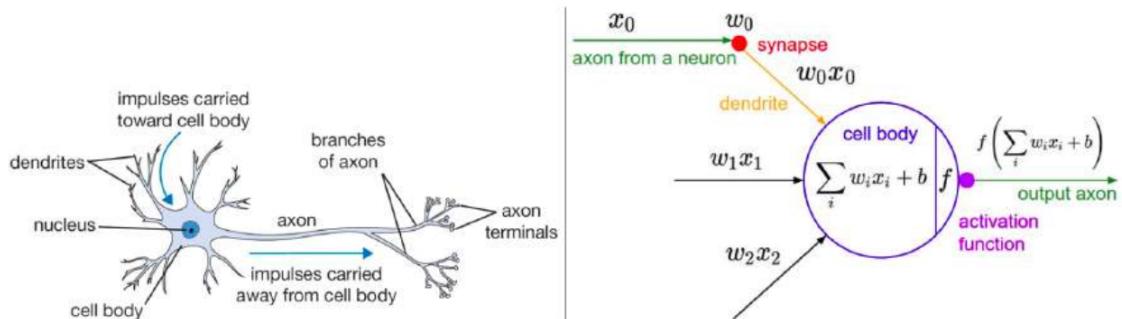
είναι μια συνάρτηση που αντιστοιχίζει τις παρατηρήσεις του περιβάλλοντος σε ενέργειες. Ο στόχος του αλγορίθμου ενισχυτικής μάθησης είναι να παράγει μια καλή πολιτική [29].

3.2 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα - ΤΝΔ

Τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (ΤΝΔ) ή Νευρωνικά Δίκτυα (ΝΔ) είναι ένας τύπος αλγορίθμου μηχανικής μάθησης εμπνευσμένος από τη λειτουργία του εγκεφάλου. Σύμφωνα με έναν ορισμό που δόθηκε από τον Haykin [30], «ένα νευρωνικό δίκτυο είναι ένας μαζικά παράλληλος κατανεμημένος επεξεργαστής αποτελούμενος από απλές μονάδες επεξεργασίας που έχει μια φυσική προδιάθεση να αποθηκεύει εμπειρική γνώση και να την καθιστά διαθέσιμη για χρήση και μοιάζει με τον εγκέφαλο σε δύο σημεία: (α) η γνώση αποκτάται από το δίκτυο από το περιβάλλον του μέσω μιας διαδικασίας μάθησης και (β) οι ισχύς των συνδέσεων μεταξύ νευρώνων, γνωστές ως συνάψεις, χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση της αποκτηθείσας γνώσης».

3.2.1 Νευρώνας (Perceptron)

Το βασικότερο δομικό στοιχείο των Νευρωνικών Δικτύων είναι ο μεμονωμένος τεχνητός νευρώνας (Perceptron), επίσης γνωστός ως κόμβος ή μονάδα. Είναι το μαθηματικό μοντέλο ενός βιολογικού νευρώνα, βασισμένο στην ιδέα του Perceptron από τον Rosenblatt [31]. Ένας τεχνητός και ένας βιολογικός νευρώνας παρουσιάζονται στο ακόλουθο σχήμα σε αντιδιαστολή.



Σχήμα 3.2: Βιολογικό (αριστερά) και μαθηματικό (δεξιά) μοντέλο ενός νευρώνα [32]

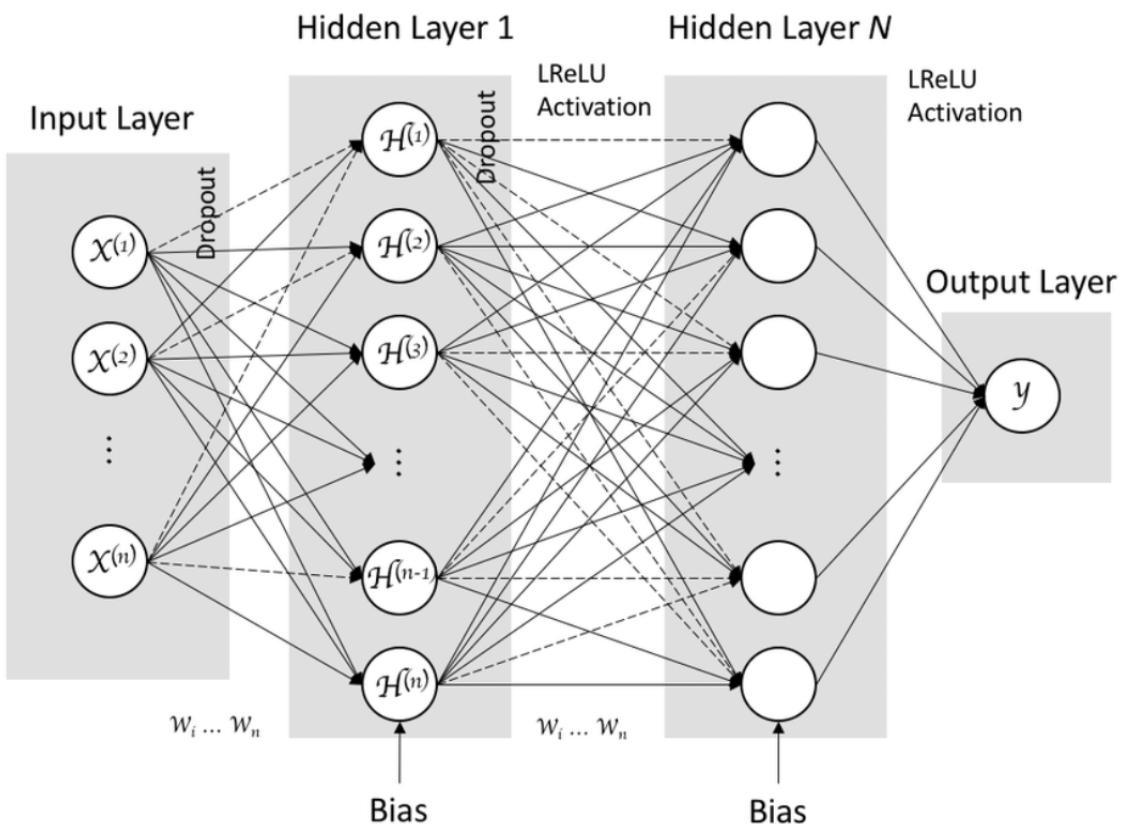
Κάθε νευρώνας έχει έναν αριθμό εισόδων που συμβολίζονται με x_i , οι οποίες πολλαπλασιάζονται με τα αντίστοιχα βάρη w_i και μετά προστίθενται στην πόλωση (bias) b . Το τελικό άθροισμα τροφοδοτείται ως είσοδος σε μια συνάρτηση ενεργοποίησης f και δεδομένου του αποτελέσματος του αθροίσματος, η f αποκρίνεται 0 ή 1, δηλαδή ο νευρώνας είναι ενεργός ή ανενεργός, αντίστοιχα. Το μοντέλο του ενός νευρώνα δίνεται από την ακόλουθη μαθηματική εξίσωση:

$$y = f\left(\sum_{i=1}^n x_i w_i + b\right) \quad (3.2)$$

Όπως είναι σαφές από τη μαθηματική εξίσωση, ο μονοεπίπεδος Perceptron ταξινομητής μπορεί να μάθει μόνο γραμμικές συναρτήσεις. Επομένως, για να μπορεί να έχει καλά αποτελέσματα σε ένα πρόβλημα ταξινόμησης δεδομένων από δύο κλάσεις, πρέπει να υπάρχει γραμμική διαχωρισιμότητα μεταξύ των δύο κλάσεων.

3.2.2 Πολυεπίπεδα Νευρωνικά Δίκτυα (MultiLayer Perceptron - MLP)

Ο πολυεπίπεδος Perceptron ταξινομητής, σε αντίθεση με τον μονοεπίπεδο, μπορεί να μάθει ακόμα και μη-γραμμικές συναρτήσεις. Ένας MLP περιέχει πολλούς νευρώνες (κόμβους) κατανεμημένους σε στρώματα (layers). Οι νευρώνες γειτωνικών στρωμάτων συνδέονται μεταξύ τους με ακμές. Γενικά, ένας MLP ταξινομητής έχει ένα επίπεδο εισόδου (input layer), ένα ή περισσότερα κρυμμένα επίπεδα (hidden layers) και ένα επίπεδο εξόδου (output layer), όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα :



Σχήμα 3.3: Αρχιτεκτονική βαθέος πολυεπίπεδου νευρωνικού δικτύου [33]

Συνάρτηση Ενεργοποίησης (Activation function)

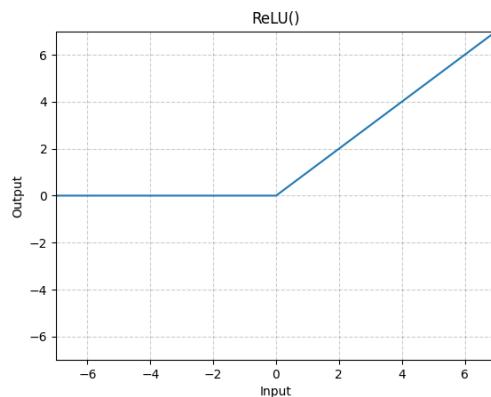
Ο σκοπός της συνάρτησης ενεργοποίησης είναι να εισάγει μη-γραμμικότητα στην έξοδο του νευρώνα. Αυτό είναι σημαντικό γιατί τα περισσότερα πραγματικά δεδομένα είναι μη γραμμικά και είναι επιθυμητό οι νευρώνες να μπορούν να μάθουν μη-γραμμικές αναπαραστάσεις. Κάθε συνάρτηση ενεργοποίησης παίρνει έναν μόνο αριθμό ως είσοδο και εφαρμόζει μια συγκεκριμένη μαθηματική διαδικασία σε αυτόν [34]. Παρακάτω παρουσιάζονται οι συ-

νηθέστερες συναρτήσεις ενεργοποίησης, κάποιες από τις οποίες χρησιμοποιούνται και στην παρούσα εργασία στα υλοποιούμενα μοντέλα.

- Συνάρτηση ενεργοποίησης ReLU (ανορθωτής ή Rectified Linear Unit): Θέτει ως κατώφλι ενεργοποίησης το 0. Δηλαδή, όποια τιμή είναι μεγαλύτερη του μηδενός ενεργοποιεί τον νευρώνα. Δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$f(x) = \max(0, x) \quad (3.3)$$

Η συγκεκριμένη συνάρτηση ενεργοποίησης είναι από τις πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενες, καθώς, αφού πραγματοποιεί μόνο μια σύγκριση, απλοποιεί τους υπολογισμούς. Παρουσιάζεται σχηματικά παρακάτω:

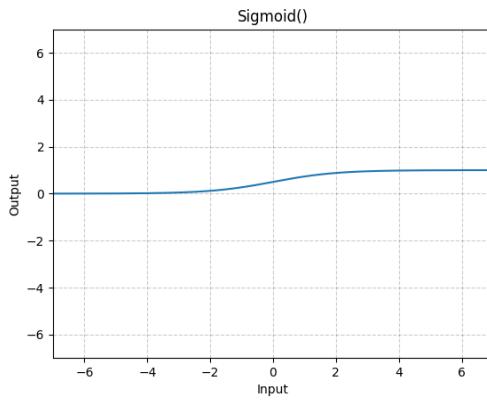


Σχήμα 3.4: Συνάρτηση Ενεργοποίησης ReLU
[35]

- Σιγμοειδής συνάρτηση (Sigmoid function): Θέτει τις τιμές εισόδου στο εύρος μεταξύ 0 και 1, σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

$$f(x) = 1 / (1 + e^{-x}) \quad (3.4)$$

Η συγκεκριμένη συνάρτηση ενεργοποίησης χρησιμοποιείται συχνά όταν είναι επιθυμητό να ανατεθεί μία πιθανότητα στην είσοδο, όπως για παράδειγμα στο πρόβλημα ταξινόμησης (classification) σε δύο κατηγορίες. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι έξοδοι της σιγμοειδούς συνάρτησης βρίσκονται μεταξύ 0 και 1, υπάρχει το ρίσκο να προκύψει το πρόβλημα της εξαφανιζόμενης κλίσης (Vanishing Gradient) [36], δηλαδή ο ρυθμός μάθησης του νευρωνικού δικτύου να είναι πολύ αργός επειδή οι κλίσεις που μεταφέρονται πίσω στις αρχικές στρώσεις, με τον αλγόριθμο της οπισθοδιάδοσης, γίνονται ασήμαντες. Παρουσιάζεται σχηματικά παρακάτω:

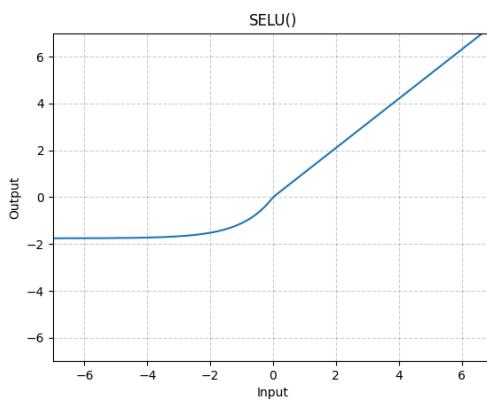


Σχήμα 3.5: Συνάρτηση Ενεργοποίησης Sigmoid
[37]

- Συνάρτηση ενεργοποίησης SeLU (Scaled Exponential Linear Unit): Είναι παρόμοιας λογικής με την ReLU, όμως δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$\text{SELU}(x) = \hat{\alpha} \begin{cases} x & \text{av } x > 0 \\ a(e^x - 1) & \text{av } x \leq 0 \end{cases}, \text{ οπου } \hat{\alpha} \approx 1.0507 \text{ και } a \approx 1.67326 \quad (3.5)$$

Η SELU μπορεί να διατηρεί τις τιμές εξόδου κανονικοποιημένες, δηλαδή να έχουν μέση τιμή κοντά στο μηδέν και σταθερή διακύμανση. Αυτό βοηθά στη σταθερότητα της εκπαίδευσης και μπορεί να μειώσει την ανάγκη για άλλες μορφές κανονικοποίησης (όπως το Batch Normalization). Οι ιδιότητες αυτοκανονικοποίησης της συνάρτησης SELU σημαίνουν ότι οι αποκρίσεις των νευρώνων τείνουν να παραμένουν μέσα σε ένα επιθυμητό εύρος, βοηθώντας στην αποφυγή του προβλήματος vanishing/exploding gradients [38]. Αυτό καθιστά τη συγκεκριμένη συνάρτηση ιδανική για βαθιά νευρωνικά δίκτυα και είναι και ο λόγος που επιλέχτηκε ως συνάρτηση ενεργοποίησης των νευρώνων κρυφών επιπέδων των μοντέλων που αναπτύσσονται στο πρακτικό μέρος της εργασίας. Παρουσιάζεται σχηματικά παρακάτω:



Σχήμα 3.6: Συνάρτηση Ενεργοποίησης SELU
[39]

Συνάρτηση Κόστους ή Σφάλματος (Cost function)

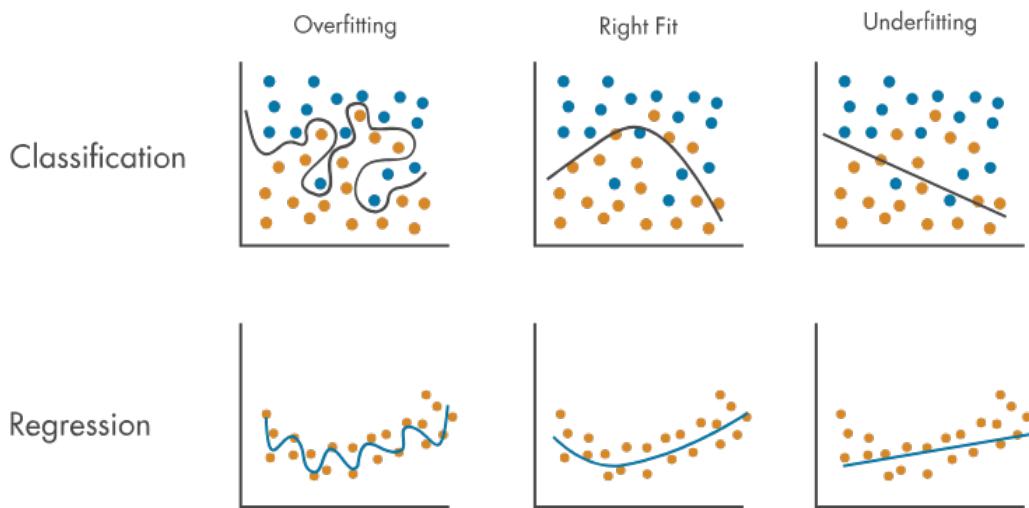
Για να υπολογιστεί το σφάλμα ενός νευρωνικού δικτύου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας βελτιστοποίησης πρέπει να επιλεχθεί μια συγκεκριμένη συνάρτηση. Η συνάρτηση που θέλουμε να ελαχιστοποιήσουμε ή να μεγιστοποιήσουμε ονομάζεται αντικειμενική συνάρτηση (objective function) ή κριτήριο (criterion). Όταν γίνεται ελαχιστοποίηση της συγκεκριμένης συνάρτησης καλείται ακόμα συνάρτηση κόστους, συνάρτηση απώλειας ή συνάρτηση σφάλματος. Οι συναρτήσεις κόστους χρησιμοποιούνται συνήθως για να αξιολογήσουν την απόδοση των νευρωνικών δικτύων. Μία αρκετά συνηθισμένη συνάρτηση κόστους που θα χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση και των μοντέλων στο πρακτικό μέρος, είναι το μέσο απόλυτο σφάλμα (Mean Absolute Error - MAE) που υπολογίζει τη μέση τιμή της απόλυτης τιμής της διαφοράς της πραγματικής τιμής από την τιμή που προέβλεψε το μοντέλο και δίνεται από την ακόλουθη σχέση:

$$J(\theta) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |Y_i - P_i|, \quad (3.6)$$

όπου Y_i είναι η πραγματική τιμή και P_i είναι η προβλεπόμενη τιμή για ένα στιγμιότυπο i , και θ είναι το διάνυσμα παραμέτρων του μοντέλου[40].

Εκπαίδευση νευρωνικού δικτύου - Κανονικοποίηση (Regularization)

Ένα πρόβλημα που εμφανίζεται αρκετά συχνά κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης ενός νευρωνικού δικτύου είναι το πρόβλημα της υπερπροσαρμογής (overfitting). Αυτό συμβαίνει όταν η συνάρτηση που βελτιστοποιείται προσαρμόζεται υπερβολικά στα δεδομένα εκπαίδευσης, ακόμη και στον ενδεχόμενο θόρυβο που περιέχουν, οπότε έτσι χάνει τη δυνατότητα να γενικεύει καλά σε νέα δεδομένα. Το πρόβλημα υπερπροσαρμογής παρουσιάζεται σχηματικά παρακάτω προς διευκόλυνση κατανόησης:



Σχήμα 3.7: Προσαρμογή συνάρτησης στα δεδομένα εκπαίδευσης
[41]

Η υπερπροσαρμογή μπορεί να συμβεί όταν το μοντέλο είναι πολύ σύνθετο ή όταν το σύνολο δεδομένων είναι πολύ μικρό για την πολυπλοκότητα του μοντέλου και/ή περιέχει άσχετη πληροφορία. Ένας τρόπος για να υπερκεραστεί το πρόβλημα της υπερπροσαρμογής είναι μέσω του Regularization, δηλαδή εισάγοντας μία ποινή (penalty) για την πολυπλοκότητα.

$$\hat{\theta} = \arg \min_{\theta} L(\theta) = \arg \min_{\theta} -\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N L(f(x_i; \theta), y_i) + \lambda R(\theta) \quad (3.7)$$

Στην παραπάνω εξίσωση, η υπερπαράμετρος λ εξαρτάται από το πρόβλημα και ο όρος Regularization $R(\theta)$ υπολογίζει τις νόρμες του διανύσματος παραμέτρων θ . Δύο ευρέως χρησιμοποιούμενες νόρμες είναι οι L1 και L2, οι οποίες περιγράφονται από τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$R_{L1}(W) = \|W\|_1 = \sum_{i,j} |W_{[i,j]}| \quad (3.8)$$

$$R_{L2}(W) = \|W\|_2^2 = \sum_{i,j} (W_{[i,j]})^2 \quad (3.9)$$

Το κύριο αποτέλεσμα της L2-Κανονικοποίησης είναι να συρρικνώνει τους συντελεστές προς το μηδέν, αλλά, αντίθετα με την L1-Κανονικοποίηση, δεν τους θέτει σε μηδέν. Αυτή η συρρίκωση βοηθάει στη μείωση της πολυπλοκότητας του μοντέλου και στην πρόληψη της υπερεκπαίδευσης, ειδικά σε καταστάσεις όπου τα δεδομένα έχουν υψηλά συσχετισμένα χαρακτηριστικά. Με την τιμωρία του μεγέθους των συντελεστών, εξασφαλίζεται ότι το μοντέλο δεν εξαρτάται υπερβολικά από κάποιο μοναδικό χαρακτηριστικό, διατηρώντας έτσι μια ισορροπία στη συμβολή όλων των χαρακτηριστικών. Άλλοι τρόποι για κανονικοποίηση είναι μία τεχνική που ονομάζεται Dropout [42], κατά την οποία απενεργοποιούνται τυχαία μερικοί νευρώνες στο δίκτυο ή η τεχνική της πρόωρης διακοπής (Early Stopping) [25], κατά την οποία η διαδικασία μάθησης τερματίζει ακαριαία μόλις το σφάλμα στο σύνολο επαλήθευσης (validation set) σταματήσει να μειώνεται.

Για να εκπαιδευτεί ένα νευρωνικό δίκτυο πρέπει να λυθεί το πρόβλημα βελτιστοποίησης της εξίσωσης 3.7. Μια αποδοτική μέθοδος είναι ο αλγόριθμος οπισθοδιάδοσης (Backpropagation), όπου οι παράγωγοι υπολογίζονται συστηματικά και αποδοτικά με τον κανόνα της αλυσίδας [34].

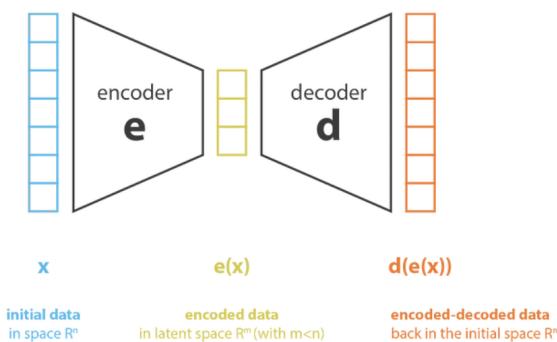
3.2.3 Αυτοκωδικοποιητές - Autoencoders (AE)

Η ιδέα πίσω από τους αυτοκωδικοποιητές είναι να δημιουργηθεί μια αρχιτεκτονική νευρωνικού δικτύου με μια στένωση (bottleneck) που θα εξασφαλίζει μία αναπαράσταση των αρχικών δεδομένων σε χώρο χαμηλότερων διαστάσεων. Υπάρχουν αρκετά είδη αυτοκωδικοποιητών, όπως: απλοί αυτοκωδικοποιητές (Vanilla Autoencoders), Αυτοκωδικοποιητές μεταβολών (Variational Autoencoders), Αυτοκωδικοποιητές ανταγωνισμού (Adversarial Autoencoders), Συνελικτικοί Αυτοκωδικοποιητές (Convolutional Autoencoders), Αραιοί Αυτοκωδικοποιητές (Sparse Autoencoders), κ.α. Όμως, για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας θα γίνει εκτενής ανάλυση μόνο των δύο πρώτων ειδών. Γενικά οι αυτοκωδικοποιητές

χρησιμοποιούνται σε προβλήματα αποθορυβοποίησης (denoising), παραγωγής δεδομένων (generation) και ανίχευσης ανωμαλιών (anomaly detection) που αφορά και το θέμα της παρούσας εργασίας.

Vanilla Autoencoders (AE) - απλοί Αυτοκωδικοποιητές

Στη μηχανική μάθηση, η μείωση διαστατικότητας (dimensionality reduction) είναι η διαδικασία της μείωσης του αριθμού των χαρακτηριστικών (features) που περιγράφουν ορισμένα δεδομένα. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται είτε με επιλογή (ορισμένα μόνο χαρακτηριστικά επιλέγονται), είτε με εξαγωγή (ένας νέος μειωμένος αριθμός χαρακτηριστικών δημιουργείται με βάση τα παλιά). Με βάση τη χρησιμοποιούμενη ορολογία, κωδικοποίηση (encoding) είναι η διαδικασία κατά την οποία παράγονται τα νέα χαρακτηριστικά με βάση τα παλιά (με επιλογή ή με εξαγωγή), και αποκωδικοποίηση (decoding) η αντίστροφη διαδικασία. Η τυπική αρχιτεκτονική των αυτοκωδικοποιητών αποτελείται από έναν κωδικοποιητή (encoder), εστω f_ϕ που συμπιέζει (compress) τελικά τα αναπριστώμενα δεδομένα σε ένα λανθάνοντα χώρο χαμηλότερης διάστασης (latent space) z και τον αποκωδικοποιητή (decoder) g_θ που εκτελεί ακτιβώς την αντίστροφη διαδικασία. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι αυτή η διαδικασία μπορεί να έχει απώλειες πληροφορίας, ενώ απεικονίζεται παρακάτω σχηματικά:



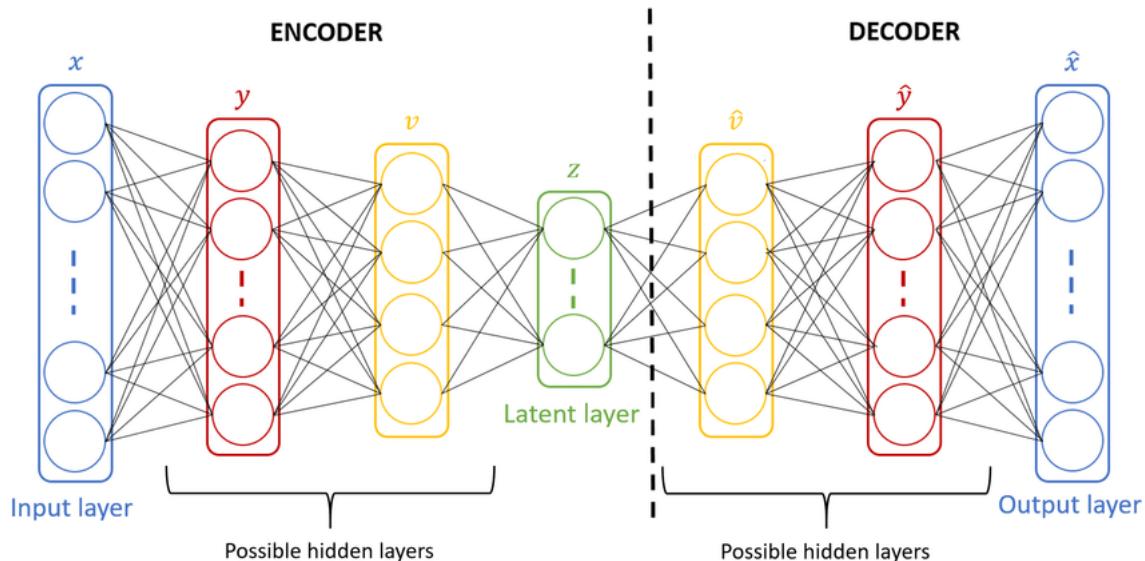
Σχήμα 3.8: Απεικόνιση διαδικασίας Αυτοκωδικοποιητή [43]

Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας στόχος είναι να υπάρχει όσο το δυνατόν λιγότερη απώλεια πληροφορίας. Δηλαδή, αναζητείται το ζευγάρι κωδικοποιητή - αποκωδικοποιητή, το οποίο θα κρατάει τη μέγιστη πληροφορία κατά την κωδικοποίηση και, έτσι θα έχει το μικρότερο σφάλμα ανακατασκευής (Reconstruction Error) κατά την αποκωδικοποίηση. Συμβολίζοντας με E και D τις οικογένειες κωδικοποιητών και αποκωδικοποιητών αντίστοιχα, το πρόβλημα μείωσης διαστατικότητας γράφεται:

$$(e^*, d^*) = \arg \min_{(e,d) \in E \times D} \epsilon(x, d(e(x))) \quad (3.10)$$

όπου $\epsilon(x, d(e(x)))$ είναι το σφάλμα ανακατασκευής μεταξύ των δεδομένων εισόδου x και των δεδομένων εξόδου $d(e(x))$. Αξίζει, ωστόσο να τονιστεί ότι για να μπορέσει ένα μοντέλο να μάθει την αναπαράσταση χαμηλότερης διάστασης των δεδομένων πρέπει να υπάρχουν εξαρτήσεις μεταξύ χαρακτηριστικών των δεδομένων. Στην ακόλουθη εικόνα, παριστάνεται μια

αρχιτεκτονική ενός βαθέος αυτοκωδικοποιητή προς διευκόλυνση κατανόησης και σύγκριση με το πρόβλημα μείωσης διαστατικότητας που αναλύθηκε προηγουμένως:



Σχήμα 3.9: Απεικόνιση τυπικής αρχιτεκτονικής βαθέος αυτοκωδικοποιητή [44]

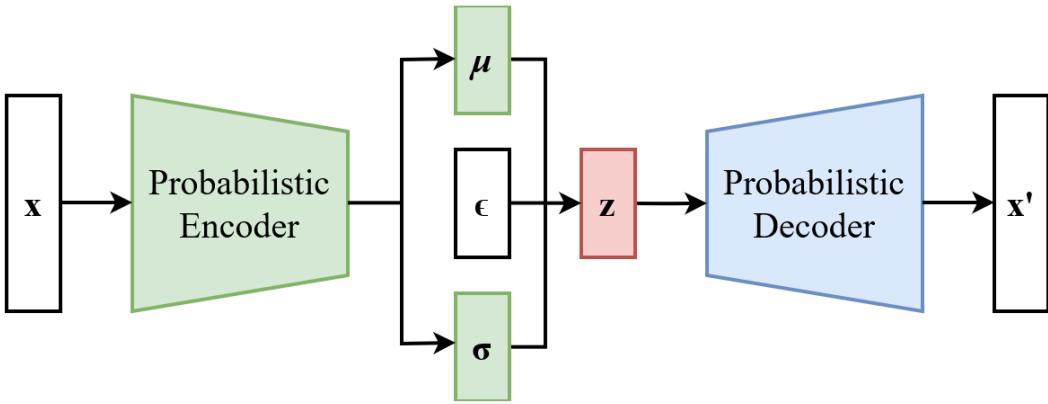
Σε αυτό το σημείο κρίνεται σκόπιμο να γίνει μία αναφορά σε μια ευρέως διαδεδομένη τεχνική που χρησιμοποιείται για μείωση διαστατικότητας και ονομάζεται Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Components Analysis - PCA) [45], καθώς και μια σύγκριση της με τους κωδικοποιητές. Η βασική διαφορά είναι ότι η τεχνική PCA μπορεί να μάθει μόνο γραμμικές αναπαραστάσεις, ενώ από την άλλη οι κωδικοποιητές μπορούν να μάθουν πολυπλοκότερες συσχετίσεις δεδομένων. Δηλαδή, αν για τον κωδικοποιητή επιλεγούν μόνο γραμμικές συναρτήσεις ενεργοποίησης των νευρώνων, τότε αναζητείται ο καλύτερος γραμμικός υποχώρος για να προβληθούν (project) τα δεδομένα με τη λιγότερη δυνατή χαμένη πληροφορία, όπως ακριβώς και στην ανάλυση κύριων συνιστωσών. Η μόνη διαφοροποίηση είναι ότι στην περίπτωση του κωδικοποιητή τα νεά δινύσματα χαρακτηριστικών που προκύπτουν δεν είναι απαραίτητο να είναι ορθοκανονικά. Το μεγάλο πλεονέκτημα όμως, των κωδικοποιητών είναι η εκμάθηση μη γραμμικών εξαρτήσεων με την επιλογή μη γραμμικών συναρτήσεων ενεργοποίησης. Ειδικότερα, όσο μεγαλύτερο βάθος (depth) έχει η αρχιτεκτονική του μοντέλου τόσο περισσότερο μπορεί να επιτύχει υψηλή μείωση διαστατικότητας, διατηρώντας το σφάλμα ανακατασκευής χαμηλό. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι μία σημαντική μείωση διαστατικότητας επιφέρει το τίμημα της έλειψης της ερμηνευσιμότητας και δυνατότητας εκμετάλευσης της δομής του latent space (lack of regularity). Αυτό είναι σημαντικό πρόβλημα, γιατί σε κάποιες εργασίες ο στόχος δεν είναι να μειωθεί μόνο η διάσταση των δεδομένων, αλλά απαιτείται και η διατήρηση της δομής και της κρίσιμης πληροφορίας τημήματος των δεδομένων εισόδου. Επομένως, η επιλογή του μεγέθους των λανθάνοντα χώρου είναι κρίσιμη. Αν συμβολιστούν x τα δεδομένα εισόδου και \hat{x} τα δεδομένα εξόδου, και χρησιμοποιηθεί ως συνάρτηση κόστους η συνάρτηση Μέσο Απόλυτο Σφάλμα (MAE), τότε κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης ζητείται η ελαχιστοποίηση της ποσότητας:

$$|\hat{x} - x| \leq |f_\phi(g_\theta(x)) - x| \quad (3.11)$$

Επειδή ο κωδικοποιητής και ο αποκωδικοποιητής, ουσιαστικά αποτελούν δίκτυα MLP, η εκπαίδευση θα γίνει με τον αλγόριθμο της προς τα πίσω διάδοσης, αλλά πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια τεχνική regularization για να αποφευχθεί το πρόβλημα της υπερπροσαρμογής στα δεδομένα εκπαίδευσης. Περισσότερες λεπτομέρειες θα αναλυθούν στην παράγραφο της υλοποίησης του αυτοκωδικοποιητή.

Variational Autoencoders (VAE) - Αυτοκωδικοποιητές μεταβολών

Η ιδέα για τους αυτοκωδικοποιητές μεταβολών προήλθε για να δοθεί λύση σε ένα πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι απλοί αυτοκωδικοποιητές. Ένας αυτοκωδικοποιητής κωδικοποιεί τα δεδομένα εισόδου σε λανθάνοντα χώρο με τον πιο αποδοτικό τρόπο για να τα αναπαραγάγει. Δηλαδή, ο κωδικοποιητής μαθαίνει μια «συνάρτηση» που παίρνει ένα διάνυσμα μεγέθους n και παράγει ένα διάνυσμα μεγέθους m (όπου $m < n$, θεωρείται ότι ο λανθάνοντας χώρος έχει διάσταση m) που ο αποκωδικοποιητής μπορεί εύκολα να χρησιμοποιήσει για να αναπαραγάγει το αρχικό διάνυσμα εισόδου. Δηλαδή, ακόμη και αν δύο σημεία δεδομένων είναι πολύ παρόμοια, ο κωδικοποιητής μπορεί να επιλέξει να τα τοποθετήσει σχετικά μακριά το ένα από το άλλο στον λανθάνοντα χώρο αν αυτό ελαχιστοποιεί το σφάλμα ανακατασκευής. Το αποτέλεσμα της συνάρτησης του κωδικοποιητή σε μια τέτοια αρχιτεκτονική δημιουργεί έναν λανθάνοντα χώρο που είναι πολύ διακριτός και συχνά μοιάζει με υπερεκπαίδευμένο μοντέλο. Ως αποτέλεσμα, αν και ένας AE μπορεί να σχηματίσει έναν λανθάνοντα χώρο που του επιτρέπει να είναι πολύ ακριβής στην εργασία του, δεν είναι δυνατό να γίνουν υποθέσεις για την κατανομή και την τοπολογία του λανθάνοντος χώρου που δημιουργεί ή για το πώς είναι οργανωμένα τα δεδομένα εκεί. Από την άλλη, σε έναν αυτοκωδικοποιητή μεταβολών (VAE), ο κωδικοποιητής μαθαίνει επίσης μια συνάρτηση που παίρνει ως είσοδο ένα διάνυσμα μεγέθους n . Ωστόσο, αντί να μαθαίνει πώς να παράγει ένα λανθάνον διάνυσμα που ο αποκωδικοποιητής μπορεί να αναπαραγάγει, όπως κάνουν οι απλοί αυτοκωδικοποιητές, μαθαίνει να παράγει δύο διανύσματα (μεγέθους m) που αντιπροσωπεύουν τις παραμέτρους (μέση τιμή και τυπική απόκλιση) μιας κατανομής από την οποία δειγματοληπτείται το λανθάνον διάνυσμα και το οποίο ο αποκωδικοποιητής μπορεί να μετατρέψει ξανά στο αρχικό διάνυσμα εισόδου. Έτσι, ο λανθάνων χώρος ενός VAE, ουσιαστικά, δειγματοληπτείται από μια κατανομή που μαθαίνει ο κωδικοποιητής για κάθε λανθάνον χαρακτηριστικό [46]. Παρουσιάζεται σχηματικά η αρχιτεκτονική του στο ακόλουθο σχήμα:



Σχήμα 3.10: Απεικόνιση τυπικής αρχιτεκτονικής Variational Autoencoder, όπου μ : η μέση τιμή και σ : η τυπική απόκλιση της κατανομής από την οποία δειγματοληπτείται το λανθάνον διάνυσμα και ϵ : μια επιπλέον είσοδος που χρησιμοποιείται για την αναπαράστηση του λανθάνοντα χώρου z

[47]

Ένα ακόμη σημαντικό σημείο που αξίζει να τονιστεί είναι ότι ένας VAE χρησιμοποιεί μια συνάρτηση απώλειας που αποτελείται από δύο συνιστώσες: μία συνιστώσα απώλειας ανακατασκευής, που αναγκάζει τον κωδικοποιητή να παράγει λανθάνοντα χαρακτηριστικά που ελαχιστοποιούν την απώλεια ανακατασκευής (όπως ο AE) και μία συνιστώσα απώλειας KL (Kullback-Leibler), που αναγκάζει την κατανομή που παράγεται από τον κωδικοποιητή να είναι παρόμοια με την εκ των προτέρων πιθανότητα του διανύσματος εισόδου, που θεωρείται κανονική, και συνεπώς ωθεί τον λανθάνοντα χώρο προς την κανονικότητα. Ως αποτέλεσμα, ο λανθάνων χώρος που δημιουργείται τείνει προς την κανονικότητα. Επειδή ο κωδικοποιητής ρυθμίζεται για να παράγει κανονικές κατανομές και το λανθάνον διάνυσμα δειγματοληπτείται από μια κανονική κατανομή, ο λανθάνων χώρος θα είναι πιο συνεχής και ομαλός [46].

Παρακάτω, για λόγους πληρότητας, γίνεται μια πιο μαθηματική ανάλυση του τρόπου λειτουργίας του VAE, χωρίς να είναι απαραίτητη για την κατανόηση των υπολοίπων ή της εργασίας. Οι VAEs υποθέτουν ότι η είσοδος $x \in X$ παράγεται σύμφωνα με την ακόλουθη διαδικασία παραγωγής: $z \sim p_{\theta^*}(z)$ και $x \sim p_{\theta^*}(x|z)$, με $\text{dim}(z) \ll \text{dim}(x)$. Με άλλα λόγια, οι VAEs υποθέτουν ότι το διανυσμα εισόδου x μοντελοποιείται ως συνάρτηση ενός μη παρατηρούμενου τυχαίου διανύσματος z χαμηλότερης διαστατικότητας.

Ο στόχος του VAE είναι η εκτίμηση των παραμέτρων $\hat{\theta}^*$ εφαρμόζοντας στα δεδομένα τη μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας (Maximum Likelihood Estimation, MLE) [48], δηλαδή,

$$\hat{\theta} = \arg \max_{\theta \in \Theta} p_{\theta}(x) \quad (3.12)$$

Ο υπολογισμός της μέγιστης πιθανοφάνειας απαιτεί την επίλυση της εξίσωσης

$$p_{\theta}(x) = \int p_{\theta}(x|z)p_{\theta}(z) dz, \quad (3.13)$$

η οποία συχνά είναι ανεπίλυτη. Ωστόσο, στην πράξη, για τις περισσότερες τιμές του z , $p_{\theta}(x|z) \approx 0$, δηλαδή αυτά τα z παρέχουν ελάχιστη συμβολή στον υπολογισμό του $p_{\theta}(x)$.

Για αυτόν τον λόγο, η κύρια ιδέα πίσω από τον VAE είναι η δειγματοληψία τιμών του z που είναι πιθανό να έχουν παραχθεί από την x , και εν συνεχείᾳ, ο υπολογισμός του $p_{\theta}(x)$ μόνο από αυτά. Ωστόσο, για να γίνει αυτό, πρέπει να υπολογίσουμε την εκ των υστέρων κατανομή $p_{\phi}(z|x)$, η οποία επίσης είναι ανεπίλυτη. Για αυτόν τον λόγο, οι VAEs βασίζονται στο variational inference που επιτρέπει την προσέγγιση της ανεπίλυτης εκ των υστέρων κατανομής μέσω της $q_{\phi}(z|x)$. Για να γίνει η προσέγγιση εφικτή, υποτίθεται ότι η q_{ϕ} ακολουθεί μια συγκεκριμένη οικογένεια παραμετρικών κατανομών, συνήθως μια Γκαουσιανή κατανομή με μηδενική μέση τιμή και μοναδιαία διασπορά. Η εγγύτητα (closeness) μεταξύ $q_{\phi}(z|x)$ και της πραγματικής εκ των υστέρων κατανομής $p_{\theta}(z|x)$ εξασφαλίζεται μέσω της ελαχιστοποίησης της απόκλισης Kullback-Leibler (KL), η οποία μπορεί να γραφτεί ως:

$$\text{KL}(q_{\phi}(z|x) \| p_{\theta}(z|x)) = \mathbb{E}_{q_{\phi}(z|x)} [\log q_{\phi}(z|x) - \log p_{\theta}(z|x)] + \log p_{\theta}(x). \quad (3.14)$$

Μετά από κάποιες αναδιατάξεις της εξίσωσης 3.14, είναι δυνατό να προκύψει το λεγόμενο Evidence Lower Bound (ELBO), το οποίο ορίζει τη συνάρτηση στόχου που προσπαθεί να μεγιστοποιήσει ένας VAE:

$$\log p_{\theta}(x) \geq \mathbb{E}_{q_{\phi}(z|x)} [\log p_{\theta}(x|z)] - \beta \cdot \text{KL}(q_{\phi}(z|x) \| p_{\theta}(z)) = \mathcal{L}(x; \theta, \phi). \quad (3.15)$$

Η εξίσωση αυτή μπορεί να ερμηνευτεί ως ένα σφάλμα ανακατασκευής (πρώτος όρος), συν την λεγόμενη απώλεια KL (δεύτερος όρος), η οποία λειτουργεί ως όρος κανονικοποίησης. Η υπερπαράμετρος β ρυθμίζει σε ποιον από τους δύο όρους θα δοθεί μεγαλύτερο βάρος (trade-off). Ο αυτοκαδικοποιητής είναι έτοιμος όταν οι q_{ϕ} και p_{θ} παραμετροποιούνται από δύο (βαθιά) νευρωνικά δίκτυα, δηλαδή τον κωδικοποιητή f_{ϕ} και τον αποκαδικοποιητή g_{θ} , αντίστοιχα. Οι παράμετροι των f_{ϕ} και g_{θ} βελτιστοποιούνται με τη μέθοδο stochastic gradient descent [49] με τη συνεισφορά του reparameterization trick [50], το οποίο επιτρέπει τον υπολογισμό του gradient ως προς ϕ . Προς το σκοπό αυτό, δεδομένου ενός διανύσματος εισόδου x , το δίκτυο κωδικοποιητή παρέχει τις παραμέτρους που ορίζουν την πιθανότητα κατανομής πάνω στα z που είναι πιθανό να παράγουν την x , δηλαδή, $q_{\phi}(z|x)$. Αυτή η Γκαουσιανή κατανομή ορίζεται από τις δύο εξόδους του κωδικοποιητή, δηλαδή τη μέση τιμή $\mu_{\phi}(x)$ και τον πίνακα διαγώνιας συνδιακύμανσης (diagonal co-variance matrix) $\Sigma_{\phi}(x)$. Η δειγματοληψία πάνω σε αυτή την κατανομή πραγματοποιείται μέσω μιας επιπρόσθετης εισόδου ϵ , η οποία επιτρέπει την αναπαράσταση $z = \mu_{\phi}(x) + \epsilon \odot \Sigma_{\phi}(x)$, όπου με \odot συμβολίζεται το γινόμενο Hadamard [51].

Κεφάλαιο **4**

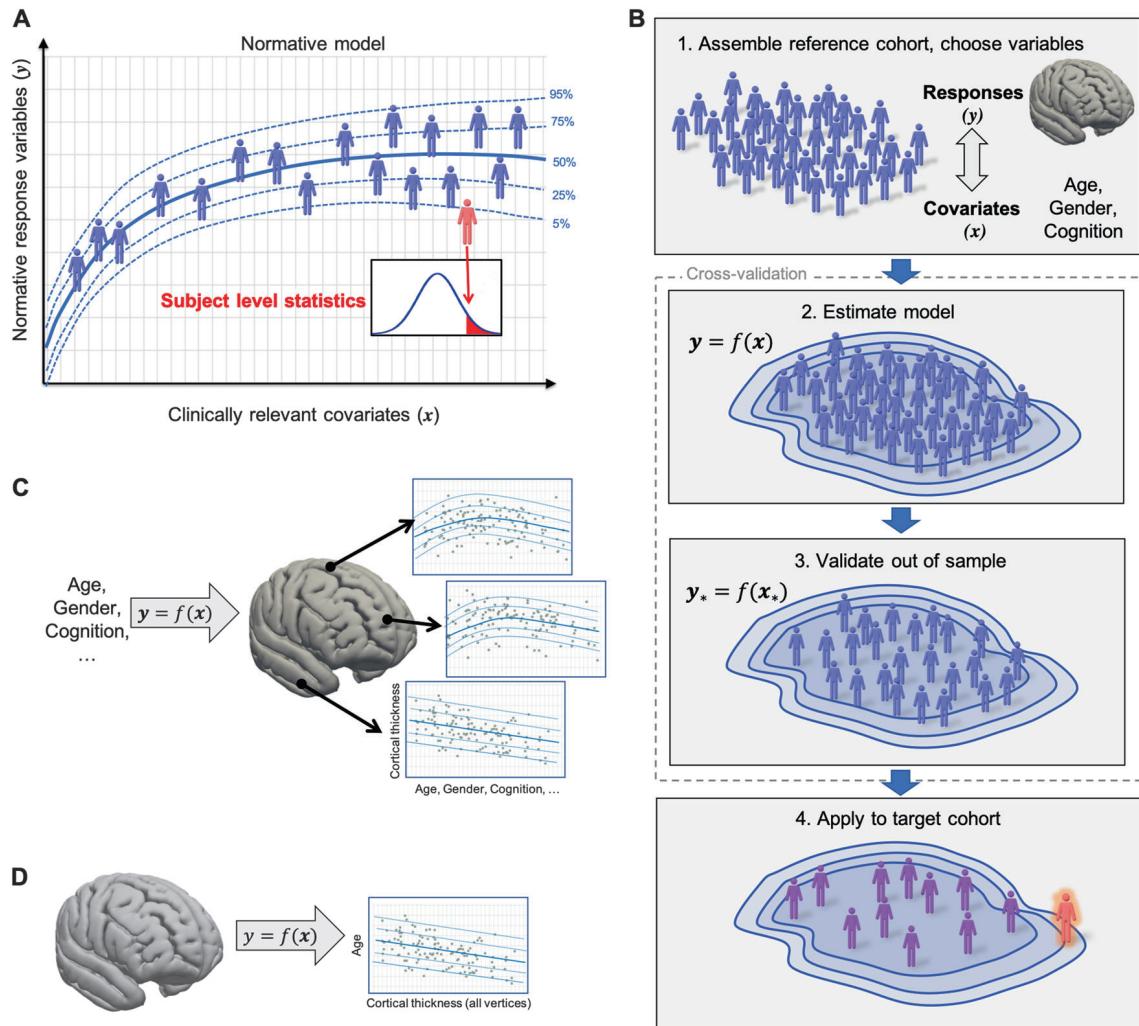
Κανονιστική Μοντελοποίηση - Normative Modeling

Η κανονιστική μοντελοποίηση είναι μία καινοτόμος στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την κατανόηση των ατομικών διαφορών εντός ενός πληθυσμού με την καθιέρωση του τι θεωρείται τυπικό ή κανονιστικό. Με αυτή την προσέγγιση χαρτογραφούνται οι σχέσεις μεταξύ διάφορων βιολογικών, ψυχολογικών και συμπεριφορικών μετρήσεων, δημιουργώντας ένα πρότυπο αναφοράς της φυσιολογικής λειτουργίας σε διάφορες ηλικιακές ομάδες και δημογραφικά στοιχεία. Συγκρίνοντας τα δεδομένα των ατόμων με αυτά τα καθιερωμένα πρότυπα, καθίσταται δυνατός ο εντοπισμός αποκλίσεων που μπορεί να υποδεικνύουν υποκείμενες παθολογίες ή άτυπα αναπτυξιακά πρότυπα. Αυτή η μέθοδος έχει βοηθήσει σημαντικά στη μελέτη εγκεφαλικών νόσων, προσφέροντας βαθύτερες γνώσεις για καταστάσεις όπως η νόσος Alzheimer, η σχιζοφρένεια και οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού.

4.1 Περιγραφή Μεθόδου

Η υλοποίηση της κανονιστικής μοντελοποίησης μπορεί να χωριστεί σε κάποια κρίσιμα βήματα. Αρχικά, γίνεται επιλογή του δείγματος αναφοράς, δηλαδή επιλέγεται ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού, το οποίο περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηλικιακών ομάδων και δημογραφικών στοιχείων. Στη συνέχεια γίνεται αναγνώριση των μεταβλητών και των χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων νευροαπεικόνισης, των σκορ γνωστικής απόδοσης, των γενετικών πληροφοριών και άλλων βιολογικών δεικτών, ανάλογα την περίπτωση, και εκτιμάται το στατιστικό μοντέλο. Στο βήμα αυτό, χρησιμοποιούνται συνήθως προηγμένες στατιστικές τεχνικές, για τις οποίες γίνεται μια ανασκόπηση στη συνέχεια του κεφαλαίου. Έπειτα, το μοντέλο δοκιμάζεται και επικυρώνεται για να διασφαλιστεί η ακρίβειά του στην αναπαράσταση της κανονιστικής λειτουργίας, και τέλος εφαρμόζεται σε κλινικούς πληθυσμούς για τον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση των αποκλίσεων από τα κανονιστικά πρότυπα σε ατομικό επίπεδο [52].

Παρακάτω απεικονίζεται και σχηματικά η μέθοδος μαζί με την εξήγηση του κάθε βήματος για πλήρη κατανόηση:



Σχήμα 4.1: Σχηματική απεικόνιση των βημάτων της κανονονοματικής μοντελοποίησης. Α) Η κανονιστική μοντελοποίηση είναι παρόμοια με τη χρήση πινάκων ανάπτυξης στην παιδιατρική ιατρική, εκτός από το ότι η συμβατική μεταβλητή απόκρισης (π.χ. ύψος ή βάρος) αντικαθίσταται από μια ποσοτική βιολογική μέτρηση (π.χ. ογκος συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου). Οι μεταβλητές (ηλικία και φύλο) μπορούν επίσης να αντικατασταθούν από κλινικά σχετικές μεταβλητές. Η κανονιστική μοντελοποίηση παρέχει στατιστική συμπερασματολογία στο επίπεδο κάθε ατόμου σε σχέση με το κανονιστικό μοντέλο (κόκκινη φιγούρα). Β) Συνολική επισκόπηση της κανονιστικής μοντελοποίησης. Μετά την επιλογή της ομάδας αναφοράς και των μεταβλητών, εκτιμάται το κανονιστικό μοντέλο, το οποίο στη συνέχεια επικυρώνεται εκτός δείγματος σε νέες μεταβλητές απόκρισης και συγκατανεμημένες μεταβλητές (y^* και x^* , αντίστοιχα). Τέλος, το εκτιμώμενο μοντέλο μπορεί να εφαρμοστεί σε μια στοχευμένη κλινική ομάδα. Κ) Τα κανονιστικά μοντέλα μπορούν επίσης να εκτιμηθούν για την αντίθετη αντιστοίχιση, όπου τα εγκεφαλικά μέτρα επιλέγονται ως συγκατανεμημένες μεταβλητές και η ηλικία ή άλλες μεταβλητές επιλέγονται ως μεταβλητές απόκρισης. Δ) Μια κοινή διαμόρφωση για την κανονιστική μοντελοποίηση δεδομένων νευροαπεικόνισης, όπου εκτιμάται ένα δεξιωριστό κανονιστικό μοντέλο για κάθε δειγματοληπτικό σημείο του εγκεφάλου μπορεί να περιγραφεί από ένα σύνολο συναρτήσεων ($y = f(x)$) που προβλέπουν τις νευροδιοιλογικές μεταβλητές απόκρισης (y) από τις κλινικές συγκατανεμημένες μεταβλητές (covariates) (x).

[52]

Οι κυριότερες στατιστικές και υπολογιστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την υλοποίηση του κανονιστικού προτύπου είναι οι ακόλουθες:

- Ιεραρχικά Γραμμικά Μοντέλα (Hierarchical Linear Models - HLM): Αυτά τα μοντέλα λαμβάνουν υπόψη δομές δεδομένων με ενσωματωμένες μετρήσεις, όπως επαναλαμβανόμενες μετρήσεις εντός των ατόμων, γεγονός που τα καθιστά ιδανικά για διαχρονικές μελέτες [53].
- Πολυωνυμική Παλινδρόμηση (Polynomial Regression): Αυτή η τεχνική μπορεί να καταγράψει μη γραμμικές σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών και είναι χρήσιμη για τη μοντελοποίηση πολύπλοκων αναπτυξιακών τροχιών (trajectories) [54].
- Παλινδρόμηση Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Regression - SVR): Αυτή η μέθοδος είναι αποτελεσματική για δεδομένα υψηλής διάστασης και μπορεί να διαχειριστεί μη γραμμικές σχέσεις χαρτογραφώντας τις εισόδους σε χώρους υψηλών διαστάσεων [55].
- Παλινδρόμηση Γκαουσιανής Διαδικασίας (Gaussian Process Regression - GPR): Αυτή η τεχνική είναι πολύτιμη για την πρόβλεψη με μικρή ποσότητα δεδομένων, καθώς είναι ευέλικτη και ικανή να παρέχει εκτιμήσεις αθεβαιότητας [56].
- Ιεραρχική Μπεϋζιανή Παλινδρόμηση (Hierarchical Bayesian Regression - HBR): Αποτελεί μια πιο προχωρημένη στατιστική τεχνική, καθώς συνδυάζει την ιδέα των ιεραρχικών μοντέλων με τη μπεϋζιανή στατιστική, επιτρέποντας την ενσωμάτωση πρόσθετων πληροφοριών και προτύπων προς αποδοχή ή απόρριψη στα επίπεδα ανάλυσης. Εφαρμόζεται κυρίως σε μελέτες που οι δεδομένες πληροφορίες ή οι προσδοκίες για τα μοντέλα μπορούν να ενσωματωθούν σε ιεραρχικά επίπεδα, επιτρέποντας την ανίχνευση και την προσαρμογή σε πιο σύνθετες στατιστικές δομές [57].
- Αυτοκωδικοποιητές: Είναι μοντέλα μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα σε προβλήματα κανονιστικής μοντελοποίησης εξαιτίας της ικανότητάς τους να αναπαριστούν αποδοτικά τα δεδομένα. Αναλύονται διεξοδικά στην επόμενη ενότητα.

4.2 Πλεονεκτήματα και Προκλήσεις

Η κανονιστική μοντελοποίηση θεωρείται επαναστατική μέθοδος επειδή μετατοπίζει το παράδειγμα από τις παραδοσιακές διαγνωστικές μεθόδους σε μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση. Αντί να βασίζεται σε μέσους όρους ομάδας (group averages), που μπορεί να αποκρύπτουν ατομικές διαφορές (individual variation), η κανονιστική μοντελοποίηση επικεντρώνεται στις μοναδικές αποκλίσεις του κάθε ατόμου από τα καθιερωμένα πρότυπα. Αυτή η μέθοδος παρέχει μια πιο εξατομικευμένη κατανόηση των ψυχικών και νευρολογικών διαταραχών, επιτρέποντας την έγκαιρη και πιο ακριβή διάγνωση. Ακόμη, η κανονιστική μοντελοποίηση εξελίσσεται συνεχώς με την εισαγωγή νέων τεχνολογιών και μεθοδολογιών. Η ανάπτυξη πιο ακριβών και προσαρμοσμένων μοντέλων έχει βελτιώσει την κατανόηση των νευροαναπτυξιακών διαταραχών και των ψυχικών ασθενειών. Η χρήση μεγάλων δεδομένων (big data) και η προσδευτική ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο σε αυτή την εξέλιξη. Συγκεκριμένα, οι μέθοδοι της βαθιάς μάθησης (deep

learning) επιτρέπουν την ανάλυση πολυδιάστατων και ετερογενών δεδομένων, διευκολύνοντας τη δημιουργία πιο λεπτομερών και ακριβών προγνωστικών μοντέλων. Επιπλέον, ενσωματώνοντας ένα ευρύ φάσμα πηγών δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, η κανονιστική μοντελοποίηση προσφέρει μια ολιστική άποψη των παραγόντων που συμβάλλουν στις εγκεφαλικές νόσους. Αυτή η ολοκληρωμένη προσέγγιση διευκολύνει την ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων προσαρμοσμένων στις συγκεκριμένες ανάγκες κάθε ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα, η νόσος του Alzheimer, όπως αναφέρθηκε ήδη, είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από γνωστική παρακμή και απώλεια μνήμης. Οι παραδοσιακές διαγνωστικές μέθοδοι συχνά βασίζονται σε παρατηρήσιμα συμπτώματα και γνωστικά τεστ, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε καθυστερημένη διάγνωση. Η κανονιστική μοντελοποίηση, ωστόσο, επιτρέπει την αναγνώριση λεπτών αποκλίσεων στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου πολύ πριν εμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα. Για παράδειγμα, συγκρίνοντας τα ατομικά δεδομένα νευροαπεικόνισης με τα κανονιστικά μοντέλα γήρανσης του εγκεφάλου, οι ερευνητές μπορούν να εντοπίσουν άτυπα πρότυπα ατροφίας σε περιοχές, όπως ο ιππόκαμπος και ο ενδορρινικός φλοιός. Αυτή η έγκαιρη ανίχνευση είναι κρίσιμη για έγκαιρη παρέμβαση, πιθανώς επιβραδύνοντας την εξέλιξη της νόσου μέσω πρώιμων θεραπευτικών στρατηγικών [52, 58]. Με παρόμοιο τρόπο, η μέθοδος της κανονιστικής μοντελοποίησης μπορεί να εφαρμοστεί για ανίχνευση Σχιζοφρένειας ή Διαταραχών του φάσματος του Αυτισμού [59, 60].

Παρά τις σημαντικές προόδους, η κανονιστική μοντελοποίηση αντιμετωπίζει ακόμα προκλήσεις. Η πολυπλοκότητα των ανθρώπινων εγκεφάλων και οι ποικίλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη και τη λειτουργία τους καθιστούν την ακριβή μοντελοποίηση δύσκολη. Επίσης, η ανάγκη για μεγάλες και ποικίλες βάσεις δεδομένων είναι κρίσιμη για την ακρίβεια και την ικανότητα των μοντέλων. Επιπλέον, η ηθική και η προστασία της ιδιωτικότητας των δεδομένων είναι σημαντικές προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Η χρήση προσωπικών δεδομένων για τη δημιουργία κανονιστικών μοντέλων πρέπει να γίνεται με προσοχή, εξασφαλίζοντας την ανωνυμία και την ασφάλεια των δεδομένων. Ωστόσο, οι προοπτικές για το μέλλον είναι ενθαρρυντικές. Με την περαιτέρω πρόοδο στις τεχνολογίες νευροαπεικόνισης, τη βελτίωση των υπολογιστικών μοντέλων και την ενσωμάτωση νέων τεχνικών ανάλυσης δεδομένων, η κανονιστική μοντελοποίηση αναμένεται να γίνει ακόμη πιο ακριβής και αποδοτική. Αυτή η εξέλιξη θα διευκολύνει την έγκαιρη διάγνωση και την ανάπτυξη πιο στοχευμένων και εξατομικευμένων θεραπειών για τις νευρολογικές και ψυχικές διαταραχές [52].

Συμπερασματικά, η κανονιστική μοντελοποίηση είναι ένα σημαντικό εργαλείο για τον τομέα της νευροεπιστήμης, ιδιαίτερα στη μελέτη και τη θεραπεία των εγκεφαλικών νόσων, όπως η νόσος Alzheimer. Με την μετατόπιση της εστίασης από τις ομαδικές ταξινομήσεις συμπτωμάτων στις ατομικές αποκλίσεις από την κανονιστική λειτουργία, αυτή η προσέγγιση προσφέρει μια πιο λεπτομερή και εξατομικευμένη κατανόηση των ψυχικών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Καθώς προοδεύουν οι νευροαπεικονιστικές και υπολογιστικές τεχνικές και με την ενσωμάτωση της μηχανικής μάθησης και της τεχνητής νοημοσύνης αναμένεται να βελτιωθεί περαιτέρω η ακρίβεια των μοντέλων επιτρέποντας την εφαρμογή τους σε μεγαλύτερους και διαφορετικούς πληθυσμούς. Αυτή η πρόοδος θα διευκολύνει την έγκαιρη και πιο ακριβή διάγνωση, προσφέροντας καλύτερα στοχευμένες παρεμβάσεις και, τελικά, βελτιωμένα ερευνητικά αποτελέσματα και κατ' επέκταση πιο εξατομικευμένες θεραπείες για

τα άτομα με εγκεφαλικές νόσους.

Μέρος ΙΙ

Πρακτικό Μέρος

Κεφάλαιο 5

Υλικό και Μέθοδοι

5.1 Εισαγωγή

Οι αυτοκαδικοποιητές, όπως αναφέρθηκε, χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην κανονιστική μοντελοποίηση λόγω της ικανότητάς τους να μαθαίνουν αποδοτικές αναπαραστάσεις των δεδομένων. Πιο συγκεκριμένα, οι αυτοκαδικοποιητές μπορούν να εκπαιδευτούν σε υγιείς πληθυσμούς για να μάθουν τα κανονιστικά πρότυπα απεικονιστικών, κλινικών, γνωστικών ή άλλου τύπου δεδομένων. Μόλις εκπαιδευτεί το μοντέλο, μπορεί στη συνέχεια να εφαρμοστεί σε δεδομένα άλλων πληθυσμών για να εντοπίσει αποκλίσεις τους από τα συγκεκριμένα πρότυπα. Το σφάλμα ανακατασκευής - διαφορά μεταξύ των δεδομένων εισόδου και των ανακατασκευασμένων δεδομένων - που ποσοτικοποιεί πόσο αποκλίνει η πρόβλεψη από την πραγματική τιμή, ερμηνεύεται ως η απόκλιση ενός ατόμου από τον κανόνα. Ουσιαστικά, η παρούσα ενότητα βασίζεται στο ακόλουθο σκεπτικό: Γίνονται δύο πειράματα. Στο πρώτο, χρησιμοποιείται ένα σύνολο ημι-συνθετικών δεδομένων, βασισμένο σε ένα σύνολο γνωσιακά υγιών ατόμων από το UK Biobank [61], στο οποίο έχει προσομοιωθεί ατροφία σε συγκεκριμένες περιοχές και στόχος των υλοποιημένων μοντέλων είναι να καταφέρουν να αναγνωρίσουν τις περιοχές αυτές. Παράλληλα, έγινε και βελτιστοποίηση των τιμών των υπερταραμέτρων των μοντέλων αυτοκαδικοποιητών που χρησιμοποιήθηκαν για την κανονιστική μοντελοποίηση. Στο δεύτερο, χρησιμοποιείται και ένα ακόμη σύνολο δεδομένων, το Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) [62], με σκοπό να εξεταστούν τα τελικά μοντέλα του πρώτου πειράματος σε πραγματικά δεδομένα για την ανίχνευση νευροεκφυλιστικών παθήσεων και την ταξινόμησή τους. Πρέπει να αναφερθεί ότι όλα τα σύνολα δεδομένων βρίσκονται σε μορφή πίνακα (tabular data) και ότι η γλώσσα προγραμματισμού που έγιναν οι προσομοιώσεις είναι η Python 3.9.

5.2 Πείραμα I: Ανίχνευση προσομοιωμένης ατροφίας σε ημι-συνθετικά δεδομένα

5.2.1 Περιγραφή Δεδομένων

Το σύνολο δεδομένων UK Biobank που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη περιλαμβάνει μόνο υγιή άτομα και τις ακόλουθες μεταβλητές:

- Ηλικία (Age): Αυτή η στήλη αντιπροσωπεύει την ηλικία κάθε υποκειμένου (subject)

κατά τη στιγμή της συλλογής δεδομένων, οπότε αυτή η μεταβλητή επιτρέπει τη διερεύνηση της επίδρασης της ηλικίας στον μετρούμενο όγκο περιοχών του εγκεφάλου. Όλα τα υποκείμενα βρίσκονται μεταξύ των ηλικιών 44 και 55.

- **Φύλο (Sex):** Αυτή η στήλη αντιπροσωπεύει το βιολογικό φύλο κάθε υποκειμένου.
- **Συνολικός ενδοκρανιακός όγκος (Intracranial volume - ICV):** Αυτή η στήλη αντιπροσωπεύει τον συνολικό ενδοκρανιακό όγκο κάθε υποκειμένου και έχει άμεση συσχέτιση με το φύλο και τις μετρούμενες τιμές των περιοχών ενδιαφέροντος.
- **Περιοχές ενδιαφέροντος του εγκεφάλου (Regions of Interest - ROIs):** Αυτές οι στήλες περιέχουν τις μετρήσεις των περιφερειακών όγκων του εγκεφάλου που αντλήθηκαν από T1-σταθμισμένες εικόνες μαγνητικής τομογραφίας.

Προσομοίωση Ατροφίας

Το αρχικό σύνολο δεδομένων περιέχει 4517 άτομα. Από αυτά επιλέχθηκαν τα μισά με «τυχαίο» τρόπο (συνάρτηση `dataframe.sample` της βιβλιοθήκης `pandas`) και το σύνολο δεδομένων χωρίστηκε σε δύο μέρη. Το πρώτο μέρος (σύνολο εκπαίδευσης) χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση των μοντέλων και στο δεύτερο (σύνολο εξέτασης) προσομοιώθηκε ατροφία σε περιοχές που ανήκουν στους λοβούς: μετωπιαίος, ινιακός, κροταφικός και βρεγματικός. Η ατροφία προσομοιώθηκε ως εξής: Επιλέχθηκαν 450 άτομα για κάθε είδος ατροφίας. Το προσομοιωμένο ποσοστό ατροφίας σε κάθε όγκο είναι τυχαίο, δειγματοληπτημένο από μια κανονική κατανομή μεταξύ των τιμών 0.85 και 1, όπου η τιμή 0.85 σημαίνει ότι ο εναπομέναν ογκος είναι το 85% του αρχικού, συνεπώς απώλεια 15%. Σκοπός ήταν να γίνει μια προσομοίωση πραγματικής ατροφίας για να οριστούν οι παράμετροι και οι υπερπαράμετροι του αυτοκωδικοποιητή που θα χρησιμοποιηθεί για την κανονιστική μοντελοποίηση των πραγματικών δεδομένων παρακάτω.

5.2.2 Προεπεξεργασία Δεδομένων

Κατά τη φάση της προεπεξεργασίας των δεδομένων πρέπει να εξαλειφθούν πιθανές συσχετίσεις των χαρακτηριστικών με μεταβλητές που δε σχετίζονται με το υπό μελετη προβλήμα (εδώ τον νευροεκφυλισμό), όπως ο συνολικός ενδοκρανιακός όγκος (άρα και το φύλο) και η ηλικία. Για το σκοπό αυτό εφαρμόστηκε γραμμική διόρθωση στις μεταβλητές αυτές (*adjustment for confounders with linear regression* [63]). Η ηλικία δεν επηρέαζε τις συγκεκριμένες μετρήσεις, όπως θα φανεί και σχηματικά παρακάτω, οπότε εφαρμόστηκε γραμμική διόρθωση μόνο για την στήλη του ενδοκρανιακού όγκου που καλύπτει και τις διαφορές λόγω φύλου. Έπειτα, εφαρμόστηκε κανονικοποίηση *z-score*, ώστε οι κατανομές των όγκων όλων των περιοχών (ROIs) να έχουν μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 1. [64].

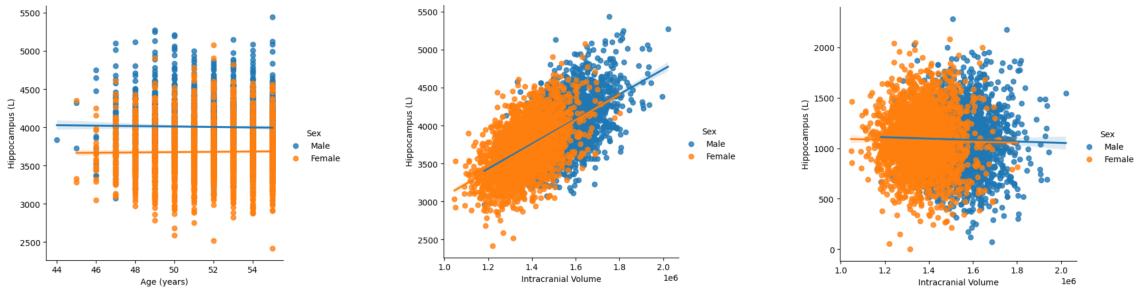
Γραμμική Διόρθωση

Από το πρώτο μέρος του συνόλου δεδομένων (χωρίς την προσομοιωμένη ατροφία) επιλέχθηκε ως ανεξάρτητη μεταβλητή X ο συνολικός ενδοκρανιακός όγκος (DLICV-baseline)

και ως εξαρτημένη μεταβλητή Y_j , η τιμή της εκάστοτε περιοχής ενδιαφέροντος j . Οπότε για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος j , κάθε υποκειμένου i ισχύει:

$$Y_{i,j} = b_0^{i,j} + b_1^{i,j} X_i + \epsilon_{i,j} \quad (5.1)$$

όπου οι όροι b_0 και b_1 προσδιορίζονται από την μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression) [65]. Ο όρος σφάλματος $\epsilon_{i,j}$, γνωστός και ως residual αποτυπώνει τη διακύμανση της $Y_{i,j}$ που δεν εξαρτάται από τους παράγοντες X_i . Συνεπώς, για να εξαλειφθεί η εξάρτηση της κάθε μέτρησης περιοχής ενδιαφέροντος $Y_{i,j}$ από τον αντίστοιχο συνολικό όγκο του εγκεφάλου X_j , αντικαθιστούμε στο σύνολο δεδομένων τις τιμές των μετρήσεων με τις τιμές των αντίστοιχων residuals $\epsilon_{i,j}$ για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος j , κάθε υποκειμένου i . Παρακάτω παρουσιάζεται και σχηματικά η γραμμική διόρθωση για το σύνολο εκπαίδευσης:



Σχήμα 5.1: UK Biobank: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από την ηλικία. Δε χρειάζεται διόρθωση.

Σχήμα 5.2: UK Biobank: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από τον ενδοκρανιακό όγκο πριν τη διόρθωση.

Σχήμα 5.3: UK Biobank: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από τον ενδοκρανιακό όγκο μετά τη διόρθωση.

Εφαρμόστηκαν τα μοντέλα της εξίσωσης 5.1 και στο σύνολο εξέτασης (με την προσομοιωμένη ατροφία) με τις ίδιες όμως τιμές των παραμέτρων $b_0^{i,j}$ και $b_1^{i,j}$ για να υπάρχει συνέπεια στα δύο σύνολα δεδομένων. Δηλαδή, τα μοντέλα της εξίσωσης 5.1 προσαρμόστηκαν (fit) μόνο στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και εφαρμόστηκαν και στα δύο σύνολα.

Κανονικοποίηση z-score - Standard Scaling

Αρχικά, υπολογίζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για κάθε χαρακτηριστικό. Έπειτα, κάθε τιμή χαρακτηριστικών μετασχηματίζεται με βάση την παρακάτω σχέση:

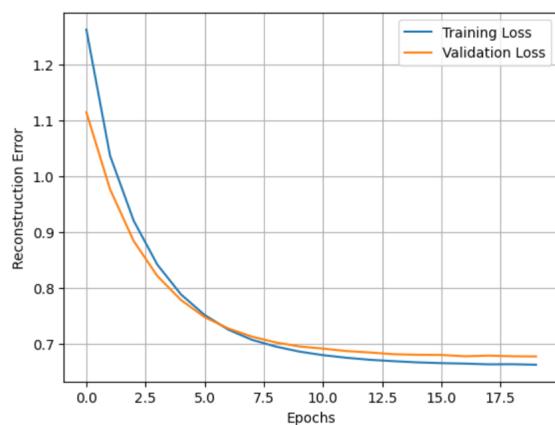
$$z = \frac{X - \mu}{\sigma} \quad (5.2)$$

οπου: X : η αρχική τιμή, μ : η μέση τιμή των τιμών του ίδιου χαρακτηριστικού, σ : η τυπική απόκλιση των τιμών του ίδιου χαρακτηριστικού και z : η τελική κανονικοποιημένη τιμή. Η συγκεκριμένη κανονικοποίηση διευκολύνει τη συγκρισιμότητα των μεταβλητών, αφαιρώντας τις διακυμάνσεις που προκύπτουν από διαφορετικές κλίμακες ή μονάδες μέτρησης. Πρέπει να τονιστεί ότι και τώρα ο τύπος της 5.2 προσαρμόστηκε στο σύνολο εκπαίδευσης και στη συνέχεια εφαρμόστηκε και στο σύνολο εξέτασης με τις ίδιες μ και σ . Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση StandardScaler της βιβλιοθήκης scikit-learn.

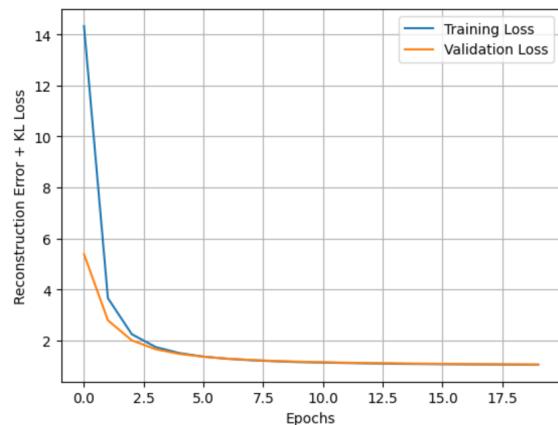
5.2.3 Ανάπτυξη Μοντέλων

Αρχικά αναπτύχθηκε ένας αυτοκωδικοποιητής (AE) και μετά από πειραματισμό στις τιμές των υπερπαραμέτρων του μοντέλου, τελικά αυτό αποτελείται από έναν κωδικοποιητή κι έναν αποκωδικοποιητή με δύο κρυμμένα επίπεδα ο καθένας και τον λανθάνοντα χώρο (latent space), με αριθμό νευρώνων ανά επίπεδο: 100, 64 και 32, αντίστοιχα. Προφανώς, τα επίπεδα εισόδου και εξόδου έχουν 119 νευρώνες, όσα και τα χαρακτηριστικά του συνόλου δεδομένων. Ως συνάρτηση ενεργοποίησης κάθε επιπέδου επιλέχθηκε η SELU, εκτός από τους νευρώνες του επιπέδου εξόδου που επιλέχθηκε η γραμμική (ή ταυτοτική, επιστρέφει την είσοδο χωρίς αλλαγές). Επιπλέον, για να βελτιωθεί η ικανότητα γενίκευσης του μοντέλου, εφαρμόστηκε L2-κανονικοποίηση (παράμετρος κανονικοποίησης = 1×10^{-3}). Το μοντέλο εκπαιδεύτηκε για 20 εποχές, με μέγεθος batch 16 και βελτιστοποιητή Adam [66], ενώ ως συνάρτηση κόστους επιλέχθηκε το μέσο απόλυτο σφάλμα.

Επειδή, όμως σκοπός ήταν να γίνει μια γενικότερη μελέτη στη μέθοδο της κανονιστικής μοντελοποίησης με αυτοκωδικοποιητές αναπτύχθηκε και ένα δεύτερο μοντέλο βασισμένο στην αρχιτεκτονική των VAE. Χρησιμοποιήθηκαν παρόμοιες τιμές υπερπαραμέτρων με αυτές του AE, με την επιπρόσθετη υπερπαράμετρο β να έχει επιλεγεί ίση με 1, αλλά και ως συνάρτηση κόστους χρησιμοποιήθηκε μία συνάρτηση της μορφής της εξίσωσης 3.15 που αναλύθηκε στο θεωρητικό μέρος και λαμβάνει υπόψη την απόκλιση KL. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα μοντέλα αναπτύχθηκαν μέσω του Keras API [67] της Python και για την εύρεση των καλύτερων υπερπαραμέτρων των μοντέλων χρησιμοποιήθηκε το πλαίσιο βελτιστοποίησης Optuna [68] με επιλογή της μεθόδου Tree-structured Parzen Estimator (TPE) [69] για την εύρεση των τελικών τιμών. Παρακάτω παρουσιάζονται οι καμπύλες μάθησης των δύο μοντέλων:



Σχήμα 5.4: Καμπύλη μάθησης AE



Σχήμα 5.5: Καμπύλη μάθησης VAE

5.3 Πείραμα II : Ανίχνευση ατροφίας όγκων εξαιτίας νευροεκφυλιστικών παθήσεων και ταξινόμησή τους

5.3.1 Περιγραφή Δεδομένων

Σε αυτό το πείραμα, χρησιμοποιείται εκ νέου και το σύνολο δεδομένων UK-Biobank, το οποίο όμως σχολιάστηκε προηγουμένως, οπότε τώρα θα περιγραφεί μόνο το ADNI. Το σύνολο δεδομένων ADNI λοιπόν περιλαμβάνει υγιή άτομα, άτομα με MCI και άτομα με νόσο Alzheimer και τις ίδιες μεταβλητές με το UK-Biobank, με τις ακόλουθες διαφοροποιήσεις:

- Ηλικία (Age): 'Όλα τα άτομα βρίσκονται μεταξύ των ηλικιών 54 και 91.
- Διάγνωση (Diagnosis): Αυτή η στήλη αντιπροσωπεύει τον χαρακτηρισμό του ατόμου. Οπότε, αυτή η κατηγορική μεταβλητή παίρνει τις τιμές CN για τα υγιή άτομα, MCI για τα άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή και AD για τα άτομα με νόσο Alzheimer.

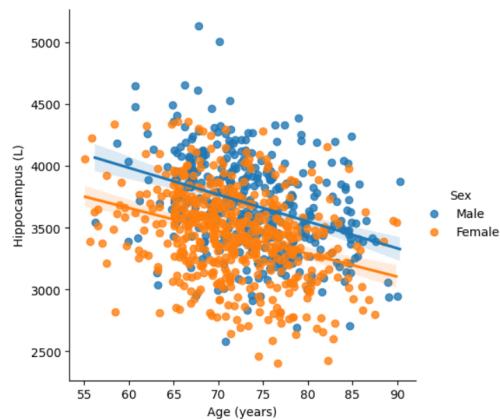
5.3.2 Προεπεξεργασία Δεδομένων

Σε αυτό το πείραμα, ουσιαστικά χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα του UK-Biobank για την εκπαίδευση του μοντέλου και τα δεδομένα του ADNI για την εξέταση των αποτελεσμάτων. Όμως, για να έχει νόημα αυτή η διαδικασία πρέπει τα δεδομένα να είναι συνεπή μεταξύ τους. Για το σκοπό αυτό, έγινε ξανά εφαρμογή των τεχνικών του προηγούμενου πειράματος με μικρές τροποποιήσεις που αναφέρονται παρακάτω. Επιπλέον, πρωτού εφαρμοστούν οι ακόλουθες τεχνικές έγινε διαχωρισμός των δεδομένων ADNI σε χαρακτηριστικά και ετικέτες (στήλη που αφορά τη διάγνωση) και οι ακόλουθες τεχνικές εφαρμόστηκαν στα χαρακτηριστικά.

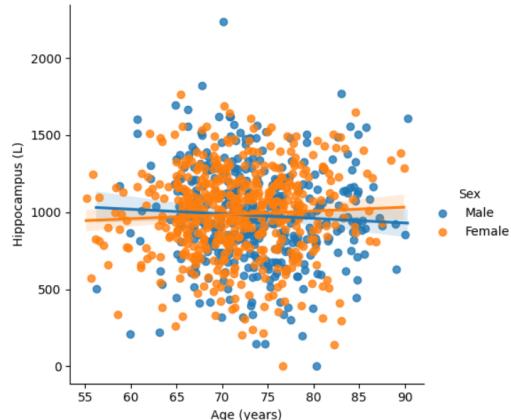
Γραμμική Διόρθωση

Στο σύνολο δεδομένων UK Biobank εφαρμόστηκε ακριβώς η ίδια διαδικασία με το προηγούμενο πείραμα, μόνο που τώρα το σύνολο των δεδομένων ήταν υγιή άτομα, δεν προσομοιώθηκε κάποια ατροφία. Για το σύνολο δεδομένων ADNI έπρεπε να εξαλειφθούν οι συσχετίσεις των μετρήσεων των χαρακτηριστικών με τις μεταβλητές του συνολικού ενδοκρανιακού όγκου (άρα και του φύλου) και της ηλικίας. Οπότε εφαρμόστηκε γραμμική διόρθωση συμπεριλαμβάνοντας και την ηλικία στις ανεξάρτητες μεταβλητές της εξίσωσης 5.1. Τα μοντέλα προσαρμόστηκαν μόνο στα υγιή άτομα και εφαρμόστηκαν σε ολόκληρο το σύνολο ADNI με τις ίδιες τιμές παραμέτρων για λόγους συνέπειας των δεδομένων.

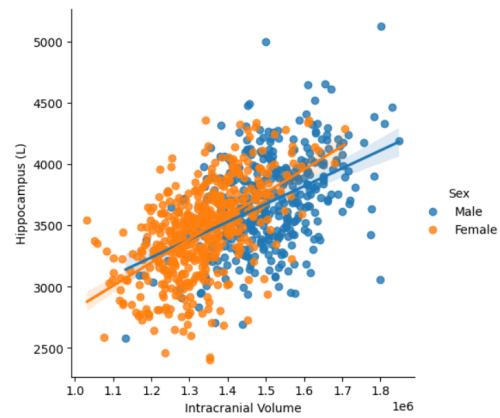
Παρακάτω παρουσιάζεται και σχηματικά η γραμμική διόρθωση για το σύνολο των υγιών ατόμων, και στη συνέχεια για το σύνολο των υπολοίπων ατόμων:



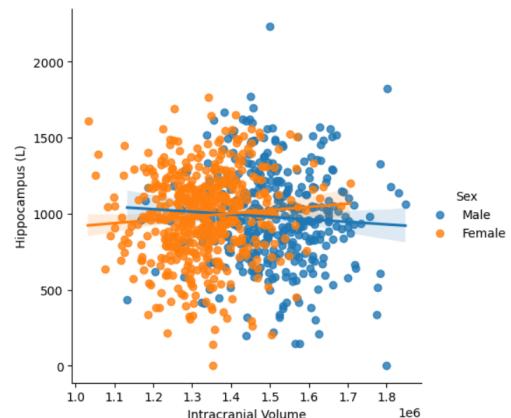
Σχήμα 5.6: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από την ηλικία πριν τη διόρθωση (CN)



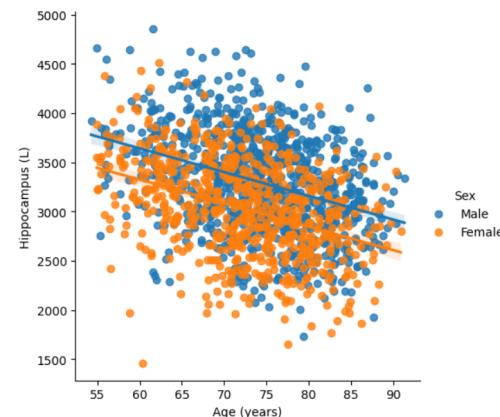
Σχήμα 5.7: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από την ηλικία μετά τη διόρθωση (CN)



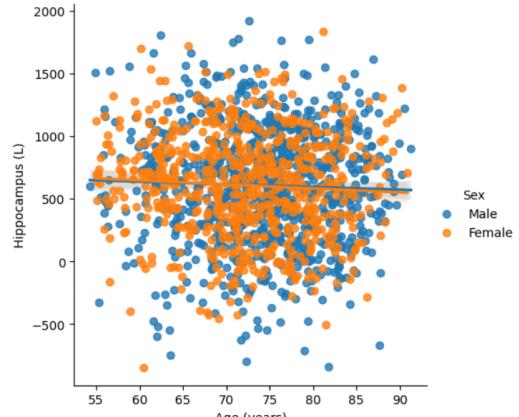
Σχήμα 5.8: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από τον συνολικό ενδοκρανιακό όγκο πριν τη διόρθωση (CN)



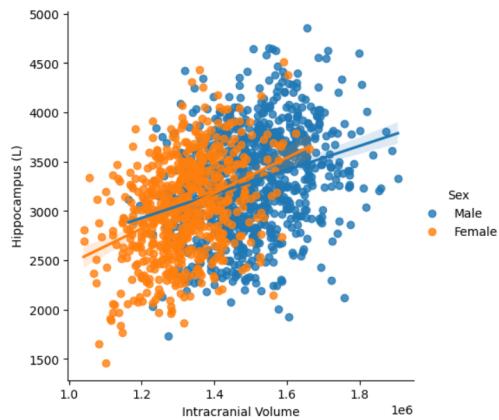
Σχήμα 5.9: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από τον συνολικό ενδοκρανιακό όγκο μετά τη διόρθωση (CN)



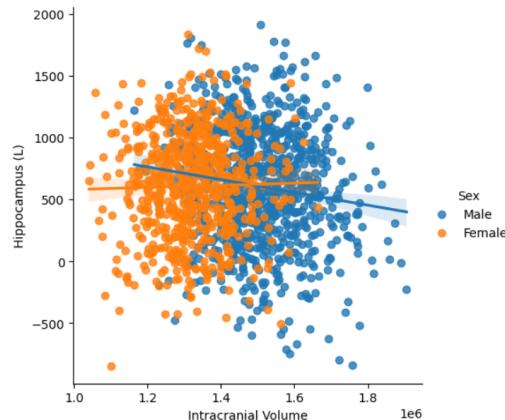
Σχήμα 5.10: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από την ηλικία πριν τη διόρθωση (MCI, AD)



Σχήμα 5.11: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από την ηλικία μετά τη διόρθωση (MCI, AD)



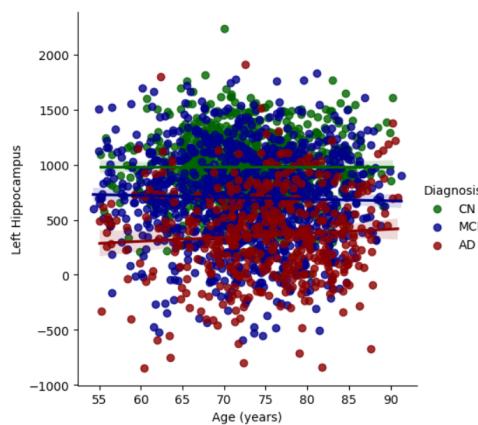
Σχήμα 5.12: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από τον συνομικό ενδοκρανιακό όγκο πριν τη διόρθωση (MCI, AD)



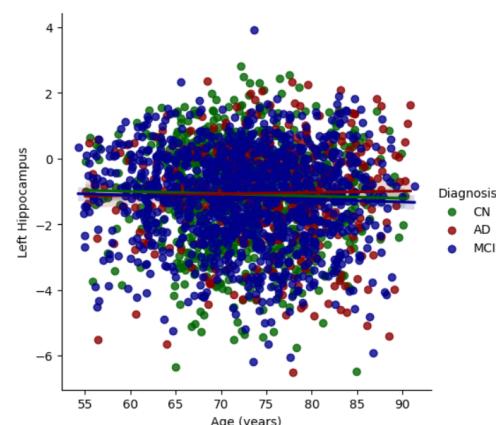
Σχήμα 5.13: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από τον συνομικό ενδοκρανιακό όγκο μετά τη διόρθωση (MCI, AD)

Κανονικοποίηση z-score - Standard Scaling

Εφαρμόστηκε κανονικοποίηση z-score στο σύνολο δεδομένων UK Biobank απ' όπου υπολογίστηκαν και οι παράμετροι μέση τιμή μ και τυπική απόκλιση σ . Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε και στο σύνολο δεδομένων ADNI με τις ίδιες τιμές παραμέτρων μ και σ για να είναι συνεπή τα δεδομένα. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ξανά η συνάρτηση StandardScaler της βιβλιοθήκης scikit-learn. Παρακάτω παρατίθεται η τιμή του ιππόκαμπου πριν και μετά την κανονικοποίηση z-score:



Σχήμα 5.14: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από την ηλικία πριν την κανονικοποίηση z-score



Σχήμα 5.15: ADNI: Εξάρτηση όγκου ιππόκαμπου από την ηλικία μετά την κανονικοποίηση z-score

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα παραπάνω διαγράμματα, με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται τα δεδομένα να ανήκουν όλα σε μια συγκρίσιμη κλίμακα.

5.3.3 Εφαρμογή Μοντέλων

Τα μοντέλα (AE και VAE) εκπαιδεύτηκαν στο σύνολο δεδομένων του UK Biobank για 30 και 80 εποχές αντίστοιχα, και εφαρμόστηκαν στο ADNI για να μελετηθεί η συμπεριφορά τους και να εξαχθούν σημαντικές πληροφορίες για τις μεταβολές του όγκου διάφορων περιοχών ενδιαφέροντος εξαιτίας της ήπιας γνωστικής διαταραχής ή της νόσου Alzheimer. Στη συνέχεια, σχηματίστηκαν τρία υποσύνολα δεδομένων του ADNI που περιείχαν τις ομάδες του αρχικού ανά δύο. Δηλαδή, ένα που περιείχε άτομα CN και MCI, ένα άλλο CN και AD και ένα τελευταίο με MCI και AD. Σε αυτά και το αρχικό, χρησιμοποιήθηκαν τα μοντέλα AE και VAE ως «ταξινομητές» με βάση το μέσο σφάλμα ανακατασκευής όπως θα οριστεί στην επόμενη ενότητα (χωρίς να χρησιμοποιηθούν οι ετικέτες των δεδομένων). Τέλος, χρησιμοποιήθηκε και ένας ταξινομητής μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machine - SVM) που εφαρμόστηκε στα ίδια σύνολα δεδομένων (με τη χρησιμοποίηση των ετικετών των δεδομένων για την εκπαίδευσή του) για να γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων.

Κεφάλαιο 6

Παρουσίαση Αποτελεσμάτων

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται αρχικά τα αποτελέσματα που προέξυψαν από τα δύο πειράματα που αναλύθηκαν στην προηγούμενη ενότητα και έπειτα ακολουθεί ο σχολιασμός τους. Για λόγους καλύτερης συνοχής, τα αποτελέσματα έχουν χωριστεί ανά πείραμα, όπως και στην περιγραφή των μεθόδων, και ακολουθεί ο σχολιασμός.

6.1 Μετρικές

Η μετρική που χρησιμοποιήθηκε για την απόδοση των μοντέλων αυτοκαδικοποιητών είναι το σφάλμα ανακατασκευής, το οποίο ορίστηκε ως:

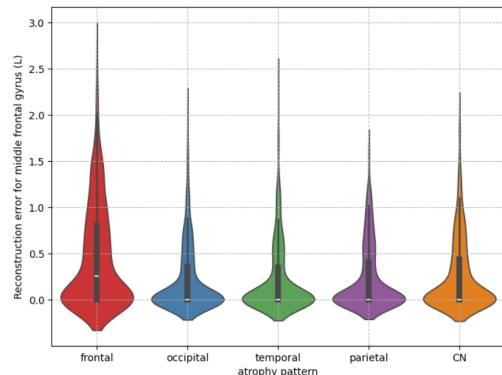
$$\text{Reconstruction error} = y_{predicted} - y_{actual} \quad (6.1)$$

όπου: y_{actual} αντιπροσωπεύει την πραγματική τιμή και είσοδο των μοντέλων και $y_{predicted}$ την έξοδο και πρόλθεψη των μοντέλων. Ο λόγος που δεν χρησιμοποιήθηκε η απόλυτη τιμή της διαφοράς $y_{predicted} - y_{actual}$ είναι ότι μελετάται μόνο η φαιά ουσία που έχει συρρικνωθεί εξαιτίας της προσομοιωμένης ατροφίας ή του νευροεκφυλισμού (MCI ή Alzheimer) αντίστοιχα, ανάλογα το πείραμα. Για τον ίδιο λόγο τέθηκαν μηδέν οι αρνητικές τιμές του Reconstruction error ώστε να μη ληφθεί υπόψη το σφάλμα του μοντέλου.

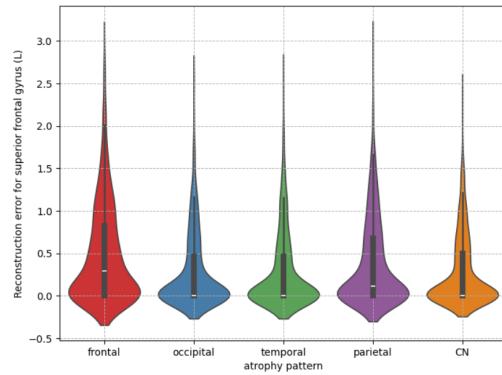
6.2 Αποτελέσματα

6.2.1 Πείραμα I: Ανίχευση προσομοιωμένης ατροφίας σε ημι-συνθετικά δεδομένα

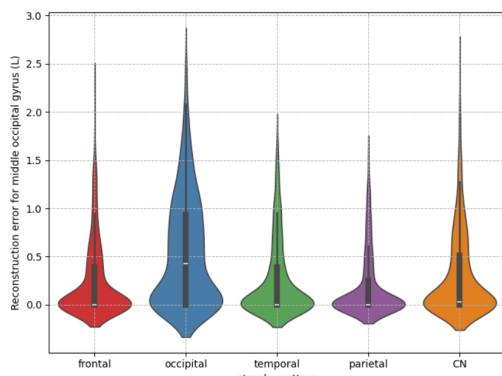
Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ανά μοντέλο. Στο καθένα από τα ακόλουθα διαγράμματα αποκεινόνται το σφάλμα ανακατασκευής μίας συγκεκριμένης περιοχής ενδιαφέροντος σε σχέση με το είδος ατροφίας (δηλαδή σε ποιον λοβό) που έχει προσομοιωθεί. Επιλέχθηκε τα αποτελέσματα να παρουσιαστούν σε διάγραμμα βιολιού (violin plot) γιατί εκτός από το εύρος των τιμών παρέχει πληροφορία και για την κατονομή τους, αφού χρησιμοποιεί καμπύλες πυκνότητας (density curves). Το πλάτος της κάθε καμπύλης εκφράζει μια εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης της αντίστοιχης τιμής [70]. Παρουσιάζονται δύο περιοχές από κάθε λοβό που έχει προσομοιωθεί ατροφία.



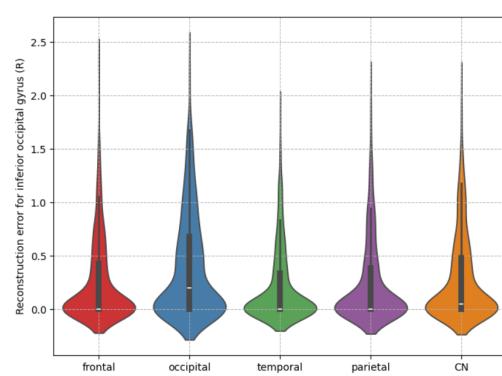
(α') AE: Μετωπιαίος (Frontal)



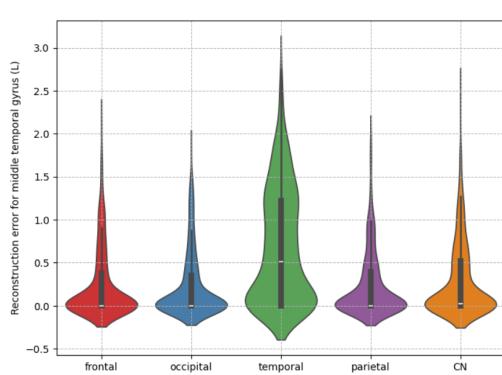
(β') AE: Μετωπιαίος (Frontal)



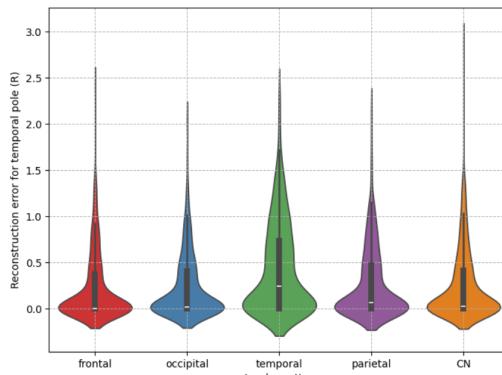
(γ') AE: Ινιακός (Occipital)



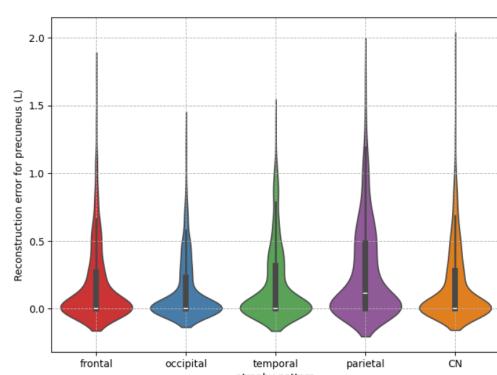
(δ') AE: Ινιακός (Occipital)



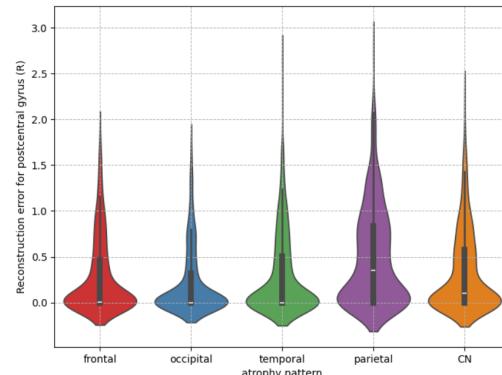
(ε') AE: Κροταφικός (Temporal)



(ζ') AE: Κροταφικός (Temporal)

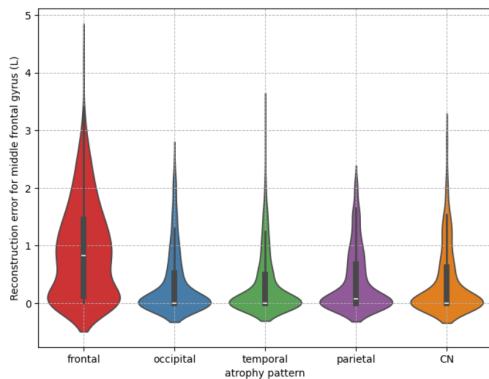


(η') AE: Βρεγματικός (Parietal)

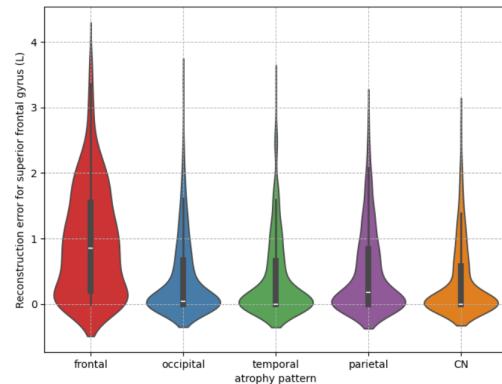


(η') AE: Βρεγματικός (Parietal)

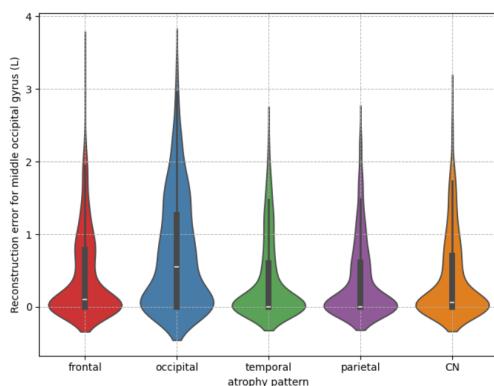
Σύμμα 6.1: Σφάλμα ανακατασκευής αυτοκωδικοποιητή για περιοχές στους τεσσερις εγκεφαλικούς λοβούς



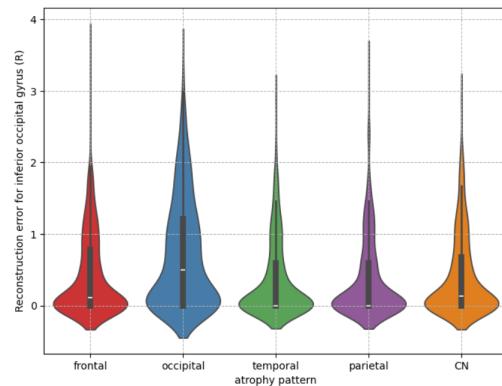
(α') VAE: Μετωπιαίος (Frontal)



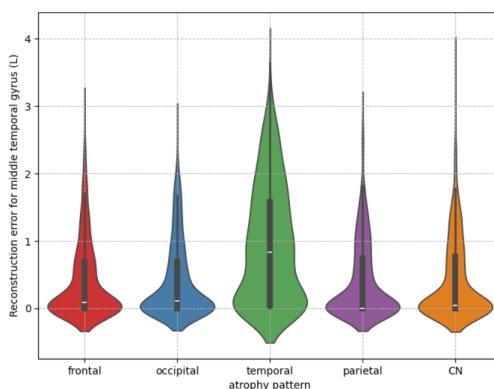
(β') VAE: Μετωπιαίος (Frontal)



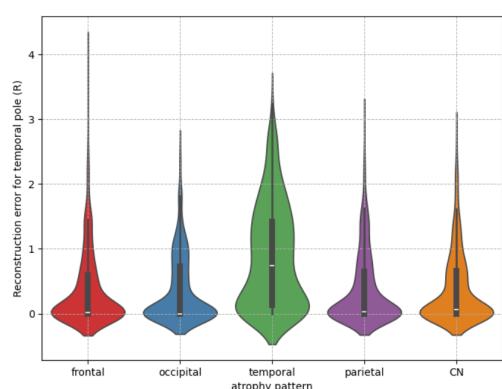
(γ') VAE: Ινιακός (Occipital)



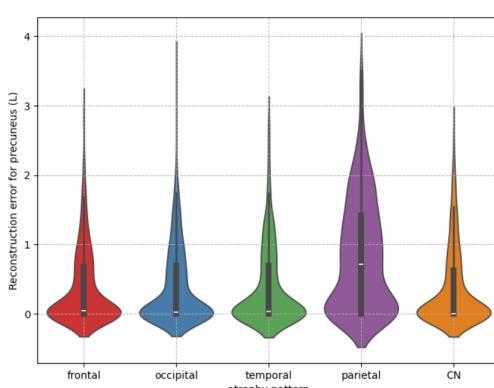
(δ) VAE: Ινιακός (Occipital)



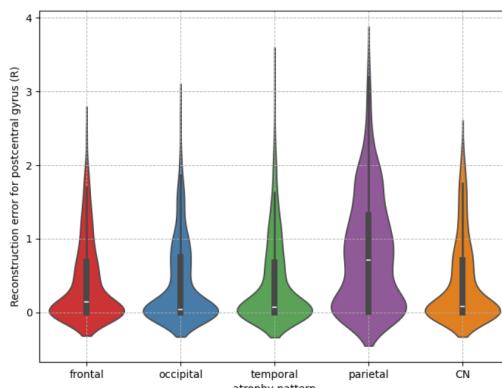
(ε) VAE: Κροταφικός (Temporal)



(ζ) VAE: Κροταφικός (Temporal)



(η) VAE: Βρεγματικός (Parietal)



(η) VAE: Βρεγματικός (Parietal)

Σημίτιμα μετρήσιμα και ανακατασκευής αυτοκωδικοποιητή μεταβολής (VAE) για περιοχές σε 61 τεσσερις εγκεφαλικούς λόβους

Επιπρόσθετα παροσιάζεται σε πίνακα η μέση τιμή των σφαλμάτων ανακατασκευής του αυτοκωδικοποιητή και του αυτοκωδικοποιητή μεταβολών ανά εξεταζόμενο λοβό για κάθε είδος ατροφίας.

Είδος προσομοιωμένης ατροφίας	Μετωπιαίος	Ινιακός	Κροταφικός	Βρεγματικός
Μετωπιαίου λοβού	0.3471	0.2434	0.2420	0.2360
Ινιακού λοβού	0.2555	0.3596	0.2535	0.2473
Κροταφικού λοβού	0.2500	0.2518	0.4475	0.2452
Βρεγματικού λοβού	0.2599	0.2437	0.2811	0.4053
χωρίς ατροφία	0.2651	0.2566	0.2785	0.2717

Πίνακας 6.1: Μέσο σφάλμα ανακατασκευής για τον αυτοκωδικοποιητή

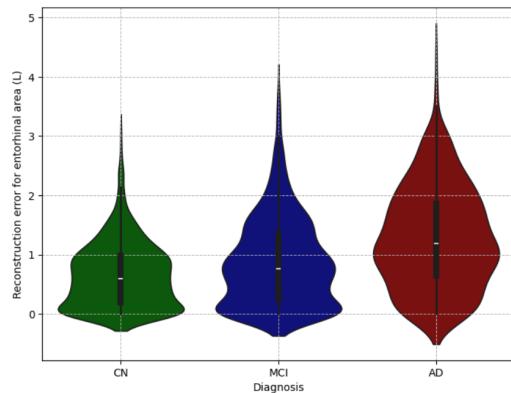
Είδος προσομοιωμένης ατροφίας	Μετωπιαίος	Ινιακός	Κροταφικός	Βρεγματικός
Μετωπιαίου λοβού	0.7279	0.4031	0.3983	0.3913
Ινιακού λοβού	0.3938	0.7126	0.3942	0.3958
Κροταφικού λοβού	0.3834	0.3896	0.7785	0.3955
Βρεγματικού λοβού	0.3927	0.4012	0.3972	0.7518
χωρίς ατροφία	0.3870	0.3919	0.3937	0.3908

Πίνακας 6.2: Μέσο σφάλμα ανακατασκευής για τον αυτοκωδικοποιητή μεταβολών

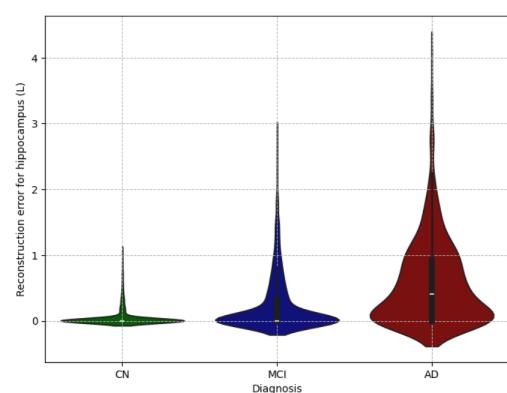
6.2.2 Πείραμα II : Ανίχνευση ατροφίας όγκων εξαιτίας νευροεκφυλιστικών παθήσεων και ταξινόμησή τους

Χρησιμοποιήθηκε κι εδώ η ίδια μετρική Reconstruction error όπως ορίστηκε στην εξίσωση 6.1, καθώς μελετάται μόνο η φαιά ουσία που με τον νευροεκφυλισμό ατροφεί. Τέθηκαν ξανά τα αρνητικά αποτελέσματα του σφάλματος ανακατασκευής μηδέν για να μη ληφθεί υπόψη το σφάλμα του μοντέλου. Για την ταξινόμηση χρησιμοποιήθηκε η μετρική AUC-ROC που σημαίνει Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve που αναλύθηκε στο θεωρητικό μέρος. Αξίζει να σημειωθεί ότι χρησιμοποιήθηκε το ίδιο σύνολο εξέτασης σε όλα τα μοντέλα, το οποίο περιείχε ίσο αριθμό ατόμων από κάθε κλάση.

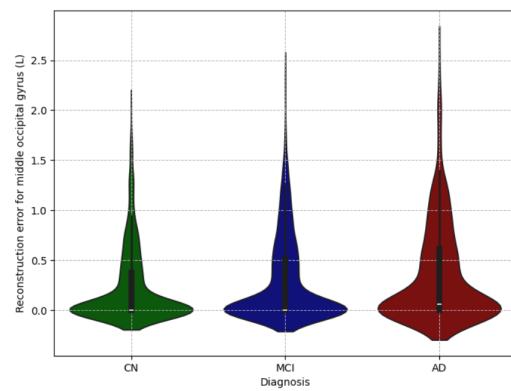
Πρώτα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα εντοπισμού ανά μοντέλο σε διαγράμματα βιολιού. Στο κάθε διάγραμμα αποκεινόνται το σφάλμα ανακατασκευής μίας συγκεκριμένης περιοχής ενδιαφέροντος σε σχέση με την κατηγορία πάθησης. Παρουσιάζονται δύο περιοχές που με βάση τη θεωρία επηρεάζονται περισσότερο από τον νευροεκφυλισμό, και δύο ακόμη. Στην περιγραφή κάθε σχήματος αναφέρεται το όνομα κάθε περιοχής ενδιαφέροντος της οποίας το σφάλμα ανακατασκευής απεικονίζεται στο αντίστοιχο διάγραμμα. Ακολουθούν τα αποτελέσματα της ταξινόμησης.



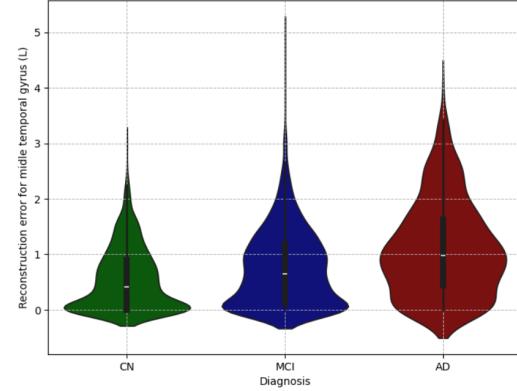
(α) AE: Σφάλμα Ανακατασκευής της ευδοριωικής περιοχής (A)



(β) AE: Σφάλμα Ανακατασκευής του ιππόκαμπου (A)

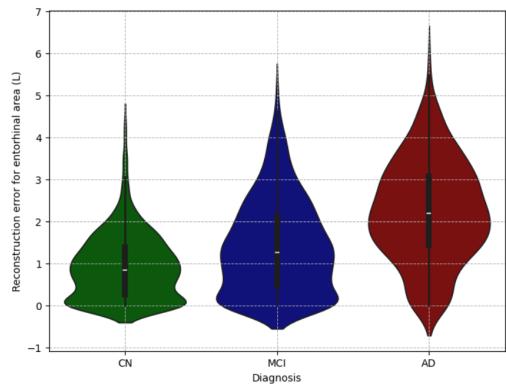


(γ) AE: Σφάλμα Ανακατασκευής της μέσης ιωιακής έπικασ (A)

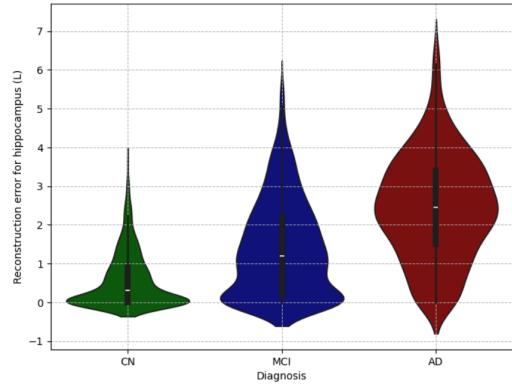


(δ) AE: Σφάλμα Ανακατασκευής της μέσης κροταφικής έπικασ (A)

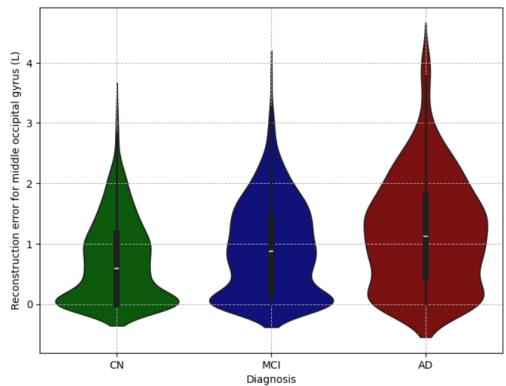
Σχήμα 6.3: (Σφάλμα ανακατασκευής από αυτοκωδικοποιητή (AE)



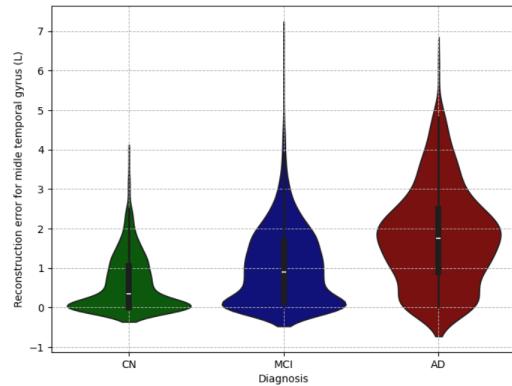
(α') VAE: Σφάλμα Ανακατασκευής της ενδορινικής περιοχής (A)



(β') VAE: Σφάλμα Ανακατασκευής του ιππόκαμπου (A)



(γ') VAE: Σφάλμα Ανακατασκευής της μέσης ιωακής έπικας (A)



(δ') VAE: Σφάλμα Ανακατασκευής της μέσης κροταφικής έπικας (A)

Σχήμα 6.4: Σφάλμα ανακατασκευής από αυτοκωδικοποιητή μεταβολών(VAE)

Κλάσεις διαχωρισμού / Μοντέλο	AE	VAE	SVM
CN - MCI	0.6560	0.6797	0.6918
CN - AD	0.8321	0.8502	0.8910
MCI - AD	0.7191	0.7239	0.7450
CN - (MCI, AD)	0.7310	0.7146	0.7399
MCI - (CN, AD)	0.5451	0.5358	0.5449
AD - (CN, MCI)	0.7844	0.7803	0.8036

Πίνακας 6.3: Συγκεντρωτικός Πίνακας Αποτελεσμάτων ταξινόμησης (AUC-ROC)

6.3 Σχολιασμός

Από τα διαγράμματα των αποτελεσμάτων του πειράματος I φαίνεται ότι στις περιοχές που έχει προσομοιωθεί ατροφία η κατανομή των σφαλμάτων ανακατασκευής συμπεριλαμβάνει μεγαλύτερες τιμές. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τα δεδομένα σε μορφή πίνακα, αφού το μέσο σφάλμα ανακατασκευής στις περιοχές που έχει προσομοιωθεί ατροφία είναι σημαντικά μεγαλύτερο και για τα δύο μοντέλα. Αυτό σημαίνει πως τα μοντέλα που αναπτύχθηκαν έχουν την αναμενόμενη συμπεριφορά με βάση τη θεωρία. Ακόμα, παρατηρούνται λίγο πιο ευκρινείς διαφορές στη σύγκριση των σφαλμάτων ανακατασκευής με τον αυτοκωδικοποιητή μεταβολών συγκριτικά με τον απλό αυτοκωδικοποιητή. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στο γεγονός ότι ο αυτοκωδικοποιητής μεταβολών διατηρεί μια «κανονική» δομή στον λανθάνοντα χώρο. Συνεπώς, αναμένεται να έχει ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα διαχωρισμότητας και στο πείραμα II. Από τα διαγράμματα των αποτελεσμάτων στο πείραμα II αυτή η υπόθεση επιβεβαιώνεται. Πράγματι, συγκρίνοντας τα αντίστοιχα διαγράμματα των ίδιων περιοχών παρατηρείται μια πιο εμφανής διαφορά στις κατανομές των νευροεκφυλιστικών παθήσεων με τους αυτοκωδικοποιητές μεταβολών. Ωστόσο, αξίζει να τονιστεί ότι και τα δύο μοντέλα πετυχαίνουν αρκετά εμφανείς διαφορές. Στο πρόβλημα της ταξινόμησης παρατηρείται ότι ο αυτοκωδικοποιητής μεταβολών αποδίδει λίγο καλύτερα από τον απλό αυτοκωδικοποιητή τις περισσότερες φορές, με μικρές διαφορές στα αποτελέσματά τους. Σε επίπεδο δυαδικής ταξινόμησης συγκρίνονται και με ένα μοντέλο μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης και τα αποτελέσματα είναι παρόμοια, με το SVM να πετυχαίνει ελαφρώς καλύτερη επίδοση. Όταν γίνεται ταξινόμηση με τρεις κλάσεις με την τακτική «ένας εναντίων των υπόλοιπων», παρατηρείται ικανοποιητικός διαχωρισμός των ατόμων με νόσο Alzheimer. Αυτό είναι αναμενόμενο με βάση τα διαγράμματα καθώς, οι υποομάδες των υγιών ατόμων και των ατόμων με ήπια γνωστική διαταραχή εμφανίζουν παρόμοιες κατανομές συγκριτικά με τα άτομα που έχουν διαγνωσθεί με νόσο Alzheimer που οι τιμές των αντίστοιχων σφαλμάτων ανακατασκευής είναι σαφώς μεγαλύτερες.

Μέρος 

Επίλογος

Κεφάλαιο 7

Επίλογος

7.1 Σύνοψη και Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η τεχνική της κανονιστικής μοντελοποίησης σε νευρο-απεικονιστικά δεδομένα. Για το σκοπό αυτό αναπτύχθηκαν δύο μοντέλα, το ένα βασίστηκε σε αρχιτεκτονική αυτοκωδικοποιητή και το άλλο σε αρχιτεκτονική αυτοκωδικοποιητή μεταβολών. Συγκεκριμένα, εκτελέστηκαν δύο πειράματα. Στο πρώτο χρησιμοποιήθηκαν ημι-συνθετικά δεδομένα με βάση το σύνολο δεδομένων UK Biobank στα οποία είχε προσομοιωθεί ατροφία συγκεκριμένου τύπου σε περιοχές ενιαφέροντος του εγκεφάλου για να υπάρχει εποπτεία των αποτελεσμάτων των μοντέλων. Αφού αφαιρέθηκε η συσχέτιση των μετρήσεων των όγκων των περιοχών ενδιαφέροντος από τον συνολικό όγκο εγκεφάλου κάθε υποκειμένου μέσω γραμμικής διόρθωσης και έγινε κανονικοποίηση z-score, δημιουργήθηκε ένα κανονιστικό πρότυπο με βάση τα υγιή δεδομένα και μετά θέτοντας ως είσοδο στα μοντέλα τα δεδομένα που είχε προσομοιωθεί ατροφία μελετήθηκε το πως και κατά πόσο διαφέρουν με βάση το σφάλμα ανακατασκευής από το αναμενόμενο πρότυπο. Στο δεύτερο πείραμα, χρησιμοποιήθηκαν και δεδομένα από το σύνολο δεδομένων ADNI, στο οποίο περιέχονται τρεις κατηγορίες δεδομένων: άτομα με φυσιολογική γνωστική ικανότητα (υγιή), άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή και άτομα που έχουν διαγνωσθεί με νόσο Alzheimer. Αφού έγινε η εκπαίδευση των μοντέλων με βάση το σύνολο δεδομένων UK Biobank ώστε να κατασκευαστεί το κανονιστικό πρότυπο με βάση τον υγιή πληθυσμό, έγινε στο ADNI γραμμική διόρθωση για τις μεταβλητές του συνολικού ενδοκρανιακού όγκου και της ηλικίας, και έπειτα κανονικοποίηση z-score με βάση τις παραμέτρους του UK Biobank για λόγους συνέπειας των δεδομένων. Τα μοντέλα εφαρμόστηκαν για να μελετηθεί πώς και πόσο διαφέρουν οι περιοχές που επηρεάζονται από τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις από το πρότυπο αναφοράς. Τέλος, τα μοντέλα που αναπτύχθηκαν χρησιμοποιήθηκαν για την ταξινόμηση των υποκειμένων στις αντίστοιχες κατηγορίες νευροεκφυλιστικών ασθενειών με βάση το σφάλμα ανακατασκευής τους. Τα αποτελέσματά τους είναι παρόμοια με κλασικούς ταξινομητές με τη μόνη διαφορά ότι τα συγκεκριμένα μοντέλα δεν απαιτούν ετικέτες για την εκπαίδευσή τους. Δηλαδή, μπορούν να εκπαιδευτούν σε ένα σύνολο υγιών ατόμων για να οριστεί το πρότυπο αναφοράς και μετά μπορούν να εφαρμοστούν σε διαφορετικό σύνολο δεδομένων και για διαφορετικές παθήσεις. Απαιτούν μόνο έναν πολύ μικρό αριθμό ετικετών για να διαχωριστεί μια ομάδα υγιών ατόμων που θα χρησιμοποιηθεί για γραμμική διόρθωση στο στάδιο της προεπεξεργασίας, σε αντίθεση με τους κλασικούς ταξινομητές που απαιτούν χαρακτηρισμό όλων των

δεδομένων του συνόλου εκπαίδευσης.

Εν κατακλείδι, λοιπόν, υπό αυτό το πρίσμα η κανονιστική μοντελοποίηση ανοίγει ένα νέο δρόμο στην μελέτη των εγκεφαλικών παθήσεων, και όχι μόνο, καθώς τα δεδομένα υγιών πληθυσμών είναι πολύ πιο άμεσα και εύκολα διαθέσιμα από τα δεδομένα ασθενών για τη μελέτη συγκεκριμένων παθήσεων. Ακόμη, η συγκεκριμένη διαδικασία παρέχει και δυνατότητα εποπτείας και ελέγχου της λειτουργίας και των αποτελεσμάτων των μοντέλων, γεγονός που είναι απαραίτητο στην βιοϊατρική τεχνολογία.

7.2 Μελλοντικές Προεκτάσεις

Η κανονιστική μοντελοποίηση με χρήση αυτοκαθικοποιητών και αυτοκαθικοποιητών μεταβολών έχει σημαντικές μελλοντικές προοπτικές, ιδιαίτερα στην εφαρμογή της στη μελέτη εγκεφαλικών παθήσεων μέσω voxel δεδομένων [71]. Η ενσωμάτωση λεπτομερών δεδομένων voxel μπορεί να προσφέρει μια μελέτη υψηλής ανάλυσης της εγκεφαλικής δομής, επιτρέποντας τον ακριβή εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση των νευροεκφυλιστικών διαταραχών από τα πρώιμα στάδια. Επιπλέον, η χρήση συνελικτικών νευρωνικών δικτύων (Convolutional Neural Networks, CNNs) σε συνδυασμό με δεδομένα voxel μπορεί να ενισχύσει την εξαγωγή χαρακτηριστικών, καθιστώντας τη διαδικασία πιο αποδοτική και ακριβή (accurate). Τα συνελικτικά νευρωνικά δίκτυα είναι ιδανικά για την επεξεργασία δεδομένων εικόνας, όπως τα voxel-based δεδομένα, επιτρέποντας την ανάλυση σύνθετων χωρικών σχέσεων στον εγκέφαλο.

Επιπρόσθετα, οι τεχνικές αυτές μπορούν να εφαρμοστούν σε λειτουργικές μαγνητικές τομογραφίες (fMRI) για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε πραγματικό χρόνο. Η κανονιστική μοντελοποίηση μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση των αποκλίσεων στη νευρική δραστηριότητα σε διάφορες ψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές, παρέχοντας μια βάση για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η ικανότητα να κατασκευαστούν κανονιστικά πρότυπα από δεδομένα υγιών πληθυσμών και να εφαρμοστούν αυτά τα πρότυπα σε διαφορετικά σύνολα δεδομένων και παθήσεις, χωρίς την ανάγκη εκτεταμένης επισήμανσης των δεδομένων, προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στην ιατρική έρευνα.

Τέλος, η κανονιστική μοντελοποίηση μπορεί να επεκταθεί για την παρακολούθηση της πορείας των νευροεκφυλιστικών ασθενειών και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε εξατομικευμένο επίπεδο. Αυτή η τεχνική μπορεί να εφαρμοστεί όχι μόνο στη νευροεπιστήμη, αλλά και σε άλλους τομείς της ιατρικής έρευνας. Η προοπτική εποπτείας και ελέγχου της λειτουργίας και των αποτελεσμάτων των μοντέλων καθιστά αυτή την τεχνική ιδανική για τη βιοϊατρική τεχνολογία, παρέχοντας αξιόπιστα και επαναλήψιμα αποτελέσματα που μπορούν να καθοδηγήσουν την κλινική πρακτική και την έρευνα.

Βιβλιογραφία

- [1] *Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Spine and Brain.* //www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/magnetic-resonance-imaging-mri-of-the-spine-and-brain. Ημερομηνία πρόσθασης: 05-06-2024.
- [2] *What Is The Limbic System? Definition, Parts, And Functions.* //www.simplypsychology.org/limbic-system.html. Ημερομηνία πρόσθασης: 05-06-2024.
- [3] R Peters. *Ageing and the brain.* σελίδες 84–88, 2006.
- [4] Rachael I. Scahill, Chris Frost, Rhian Jenkins και et al. *A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging.* 2003.
- [5] L Svennerholm 1, K Boström και B Jungbjer. *Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes.* 1997.
- [6] Hertzog C. *Does longitudinal evidence confirm theories of cognitive ageing derived from cross-sectional data?*
- [7] Skampardoni I, Nasrallah IM, Abdulkadir A, Wen J, Melhem Rand Mamourian Eand Erus G, Doshi J, Singh A, Yang Z, Cui Y, Hwang G, Ren Z, Pomponio R, Srinivasan D, Govindarajan ST, Parmpi P, Wittfeld K, Grabe HJ, Bülow R, Frenzel S, Tosun D, Bilgel M, An Y, Marcus DS, LaMontagne P, Heckbert SR, Austin TR, Launer LJ, Sotiras A, Espeland MA, Masters CL, Maruff P, Fripp J, Johnson SC, Morris JC, Albert MS, Bryan RN, Yaffe K, Völzke H, Ferrucci L, Benzinger TLS, Ezzati A, Shinohara RT, Fan Y, Resnick SM, Habes M, Wolk D, Shou H, Nikita K και Davatzikos C. *Genetic and Clinical Correlates of AI-Based Brain Aging Patterns in Cognitively Unimpaired Individuals.* 2024.
- [8] *What Happens to the Brain in Alzheimer's Disease?* <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-causes-and-risk-factors/what-happens-brain-alzheimers-disease>. Ημερομηνία πρόσθασης: 07-06-2024.
- [9] Samra Shahzadi, Naveed Anwer Butt, Muhammad Usman Sana, Iñaki Elio Pascual, Mercedes Briones Urbano, Isabelde la Torre Díez και Imran Ashraf. *Voxel Extraction and Multiclass Classification of Identified Brain Regions across Various Stages of Alzheimer's Disease Using Machine Learning Approaches.* 2023.

- [10] *Solving the mysteries of the brain and nervous system to improve health*, NIH. <https://www.ninds.nih.gov/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 08-06-2024.
- [11] *Transforming the understanding and treatment of mental illnesses*, National Institute of Mental Health. <https://www.nimh.nih.gov/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 08-06-2024.
- [12] *Alzheimer's and dementia*. <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia>. Ημερομηνία πρόσθασης: 08-06-2024.
- [13] M Symms, H Jager, K Schmierer και T Yousry. *A review of structural magnetic resonance neuroimaging*. σελίδα 1235-1244, 2004.
- [14] *Magnetic Resonance Imaging*. <http://syllabus.cwru.edu/YearThree/neuroscience/NeurLrngObjectives/MRI.htm>. Ημερομηνία πρόσθασης: 09-06-2024.
- [15] *Computed Tomography (CT)*. <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ct>. Ημερομηνία πρόσθασης: 08-06-2024.
- [16] Gary H. Glover. *Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging*. 2012.
- [17] Niedermeyer E. και da Silva F. L. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams Wilkins, 2004.
- [18] Seppo P Ahlfors και Maria Mody. *Overview of MEG*. 2016.
- [19] Srikanth Yandrapalli και Yana Puckett. *SPECT Imaging*. StatPearls Publishing, 2022.
- [20] A. K. Shukla και Utham Kumar. *Positron emission tomography: An overview*. σελίδες 13–21, 2006.
- [21] Michael W. Weiner. *Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's Disease*. σελίδες 260–265, 2010.
- [22] Hampel H., Teipel S.J. και Alexander G.E. *MRI volumetry of the entorhinal cortex in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. σελίδες 133–141, 2008.
- [23] K. P. Murphy. *Machine Learning: A Probabilistic Perspective*. The MIT Press, 2012.
- [24] T.M. Mitchell. *Machine Learning*. USA: McGraw-Hill, Inc, 1997.
- [25] I. Goodfellow, Y. Bengio και A. Courville. *Deep Learning*. 2016.
- [26] Cristianini N. και Shawe Taylor J. *An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-based Learning Methods*. Cambridge University Press, 2000.
- [27] *Understanding AUC - ROC Curve*. <https://towardsdatascience.com/understanding-auc-roc-curve-68b2303cc9c5>. Ημερομηνία πρόσθασης: 18-06-2024.
- [28] *Receiver operating characteristic*. https://en.wikipedia.org/wiki/Receiver_operating_characteristic. Ημερομηνία πρόσθασης: 18-06-2024.

- [29] A. Zhang, Z. C. Lipton, M. Li και A. J. Smola. *Dive into Deep Learning*. The MIT Press, 2020.
- [30] S. Haykin. *Neural Networks: A Comprehensive Foundation (3rd Edition)*. USA: Prentice-Hall, Inc, 2007.
- [31] F. Rosenblatt. *The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain*. 1958.
- [32] F. F. Li, A. Karpathy και J. Johnson. *Cs231n: Convolutional neural networks for visual recognition*. 2016.
- [33] *MLP deep learning architecture*. https://www.researchgate.net/figure/MLP-deep-learning-architecture_fig5_321341597. Ημερομηνία πρόσθασης: 09-06-2024.
- [34] N. Papadopoulos. *Functional assessment of retinal models using machine learning techniques*. Διπλωματική εργασία, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 2021.
- [35] *ReLU*. <https://pytorch.org/docs/stable/generated/torch.nn.ReLU.html>. Ημερομηνία πρόσθασης: 09-06-2024.
- [36] *Vanishing Gradient Problem in Deep Learning: Understanding, Intuition, and Solutions*. <https://medium.com/@amanatulla1606/vanishing-gradient-problem-in-deep-learning-understanding-intuition-and-solutions-da90ef4ecb54>. Ημερομηνία πρόσθασης: 09-06-2024.
- [37] *Derivative of the Sigmoid function*. <https://towardsdatascience.com/derivative-of-the-sigmoid-function-536880cf918e>. Ημερομηνία πρόσθασης: 09-06-2024.
- [38] Günter Klambauer, Thomas Unterthiner, Andreas Mayr και Sepp Hochreiter. *Self-Normalizing Neural Networks*. 2017.
- [39] *SELU*. <https://pytorch.org/docs/stable/generated/torch.nn.SELU.html>. Ημερομηνία πρόσθασης: 09-06-2024.
- [40] C. Sammut και G. I. Webb. *Mean Absolute Error*. 2010.
- [41] *Overfitting*. <https://www.mathworks.com/discovery/overfitting.html>. Ημερομηνία πρόσθασης: 09-06-2024.
- [42] N. Srivastava, G. Hinton, A. Krizhevsky, I. Sutskever και R. Salakhutdinov. *Dropout: A simple way to prevent neural networks from overfitting*. *Journal of Machine Learning Research*, 15(56):1929–1958, 2014.
- [43] *Understanding Variational Autoencoders (VAEs)*. <https://towardsdatascience.com/understanding-variational-autoencoders-vae-f70510919f73>. Ημερομηνία πρόσθασης: 10-06-2024.
- [44] *General architecture of a (deep) autoencoder*. https://www.researchgate.net/figure/General-architecture-of-a-deep-autoencoder_fig1_342529907. Ημερομηνία πρόσθασης: 09-06-2024.

- [45] Greenacre M., Groenen P.J.F. και Hastie T. *Principal component analysis*. 2022.
- [46] *Hands-on Anomaly Detection with Variational Autoencoders*. <https://towardsdatascience.com/hands-on-anomaly-detection-with-variational-autoencoders-d4044672acd5>. Ημερομηνία πρόσθασης: 10-06-2024.
- [47] *Variational autoencoder*. https://en.wikipedia.org/wiki/Variational_autoencoder. Ημερομηνία πρόσθασης: 10-06-2024.
- [48] *Understanding Maximum Likelihood Estimation*. <https://polaris000.medium.com/understanding-maximum-likelihood-estimation-e63dff65e5b1>. Ημερομηνία πρόσθασης: 10-06-2024.
- [49] *Stochastic Gradient Descent – Clearly Explained*. <https://towardsdatascience.com/stochastic-gradient-descent-clearly-explained-53d239905d31>. Ημερομηνία πρόσθασης: 10-06-2024.
- [50] D.P. Kingma και M. Welling. *Auto-encoding variational bayes*. 2014.
- [51] Luca Bergamin, Tommaso Carraro και Mirko Polatoand Fabio Aiolli. *Novel Applications for VAE-based Anomaly Detection Systems*. 2022.
- [52] Andre F Marquand, Seyed Mostafa Kia, Mariam Zabihi, Thomas Wolfers, Jan K Buitelaar και Christian F Beckmann. *Conceptualizing mental disorders as deviations from normative functioning*. 2019.
- [53] Raudenbush S.W. and Bryk A.S. *Hierarchical Linear Models: Applications and Data Analysis Methods (2nd ed.)*. Sage Publications, 2002.
- [54] Draper N.R. και Smith H. *Applied Regression Analysis (3rd ed.)*. NY: Wiley, 1998.
- [55] Smola A.J. και Schölkopf B. *A Tutorial on Support Vector Regression, Statistics and Computing*. 2004.
- [56] Rasmussen C.E. και Williams C.K.I. *Gaussian Processes for Machine Learning*. MA: MIT Press., 2006.
- [57] Gelman A. και Hill J. *Data Analysis Using Regression and Multilevel/Hierarchical Models*. Cambridge University Press, 2006.
- [58] Weiner M. W. και et al. *The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3: Continued innovation for clinical trial improvement*. 2017.
- [59] Bethlehem R. A. I., Romero Garcia R., Mak E., Bullmore E. T. και Baron Cohen S. *Normative modelling of the adult human brain in relation to autism spectrum disorder across the lifespan*. 2017.
- [60] Fries G. R., Bauer I. E., Scaini G. και Kapczinski F. *Accelerated aging in bipolar disorder: A comprehensive review of molecular findings and their clinical implications*. 2019.

- [61] *UK Biobank Brain Imaging - Online Resources*. <https://www.fmrib.ox.ac.uk/ukbiobank/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 15-06-2024.
- [62] *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. <https://adni.loni.usc.edu/data-samples/access-data/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 15-06-2024.
- [63] Mohamad Amin Pourhoseingholi, Ahmad Reza Baghestani και Mohsen Vahedi. *How to control confounding effects by statistical analysis*. 2012.
- [64] *What is StandardScaler?* <https://www.geeksforgeeks.org/what-is-standardscaler/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 15-06-2024.
- [65] *Linear Regression in Machine learning*. <https://www.geeksforgeeks.org/ml-linear-regression/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 15-06-2024.
- [66] *What is Adam Optimizer?* <https://www.geeksforgeeks.org/adam-optimizer/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 16-06-2024.
- [67] *Keras: Models API*. <https://keras.io/api/models/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 16-06-2024.
- [68] *Optuna*. <https://optuna.org/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 16-06-2024.
- [69] Shuhei Watanabe. *Tree-Structured Parzen Estimator: Understanding Its Algorithm Components and Their Roles for Better Empirical Performance*. 2023.
- [70] *Violin Plot for Data Analysis*. <https://www.geeksforgeeks.org/violin-plot-for-data-analysis/>. Ημερομηνία πρόσθασης: 17-06-2024.
- [71] Rongguang Wang, Vishnu Bashyam, Fanyang Yu Zhijian Yang, Vasiliki Tassopoulou, Sai Spandana Chintapalli, Lasya P. Sreepada Ioanna Skampardonis, Dushyant Sahoo, Konstantina Nikita, Ahmed Abdulkadir, Junhao Wen και Christos Davatzikos. *Applications of generative adversarial networks in neuroimaging and clinical neuroscience*. 2023.