



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Διάγνωση του ήπιου σταδίου της Νόσου Alzheimer με τη συμβολή
των συστημάτων της Τεχνητής Νοημοσύνης: Μία συστηματική
ανασκόπηση

Σοφία Κουτίδου

Λογοθεραπεύτρια

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Ιούνιος, 2024



DEPARTMENT OF MEDICINE
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF THESSALY



POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION

Director of the Postgraduate Program: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

POSTGRADUATE THESIS

Diagnosis of mild Alzheimer's disease with the contribution of
Artificial Intelligence systems: A systematic review

Sophia Koutidou

Speech and Language Therapist

Submitted for partial completion of
requirements in order to obtain the
Master of Science Degree on
«NEUROREHABILITATION»

Larisa, June 2024

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει της πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή:

ΣΟΦΙΑ ΚΟΥΤΙΔΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Καθηγητής Νευρολογίας, Π.Θ
2. Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομία – Ιστορία της Ιατρικής, Π.Θ
3. Βασίλειος Σιώκας, Επίκ. Καθηγητής Νευρολογίας, Π.Θ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Diagnosis of mild Alzheimer's disease with the contribution of Artificial Intelligence systems: A systematic review

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή, κύριο Δαρδιώτη Ευθύμιο, για την υποστήριξη και την καθοδήγηση του.

Κουτίδου Σοφία

Περίληψη

Εισαγωγή: Η έγκαιρη ανίχνευση της Νόσου Alzheimer είναι καθοριστικής σημασίας για τη βέλτιστη διαχείρισή της. Πολλές φορές η ανίχνευση και η διάγνωση της AD αποτελούν πρόκληση καθυστερώντας σημαντικά. Στην επίλυση αυτού του ζητήματος καλείται να συμβάλει η τεχνητή νοημοσύνη.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα εργασία ανασκόπησης, για την ανίχνευση, τη διάγνωση και την πρόγνωση της ήπιας AD, πραγματοποιήθηκε μεθοδική αναζήτηση των ερευνητικών εξελίξεων των τελευταίων 13^{ων} ετών σε δύο βάσεις δεδομένων, την PubMed και τη Scopus. Μεταξύ των κριτηρίων συμπερίληψης, που τέθηκαν, ήταν η ρητή αναφορά σε σύνολα δεδομένων του ήπιου σταδίου της Νόσου Alzheimer.

Αποτελέσματα: Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 32 μελέτες γραμμένες στην αγγλική γλώσσα. Πιο συνήθεις αρχιτεκτονικές αναδείχτηκαν οι βασισμένες στα CNN. Τα δεδομένα MRI φάνηκε να επιλέγονται συχνότερα σε σχέση με άλλους τύπους δεδομένων. Η πλειοψηφία των μελετών, που συμπεριλήφθηκαν είναι εφαρμογές διάκρισης σταδίων της Νόσου Alzheimer (μεταξύ αυτών και της ήπιας Νόσου Alzheimer).

Συμπεράσματα: Ο ρόλος της εφαρμογής μεθόδων τεχνητής νοημοσύνης φαίνεται πολλά υποσχόμενος και σε αυτό το πεδίο έρευνας. Φαίνεται πως οι αλγόριθμοι μπορούν να εκπαιδευτούν και να διεκπεραιώσουν, πολλές φορές, αρκετά καλά την εργασία τους στα πλαίσια των πειραμάτων. Η έρευνα φαίνεται πως θα πρέπει να συνεχιστεί για τη βελτιστοποίηση των αλγορίθμων, την αύξηση των δυνατοτήτων της γενίκευσης και της εφαρμογής τους με επίκεντρο τους ασθενείς.

Λέξεις- Κλειδιά: Ήπια νόσος Alzheimer, διάγνωση, ανίχνευση, πρόγνωση, τεχνητή νοημοσύνη

Abstract

Background: Early detection of Alzheimer's disease is crucial for its optimal management. Many times the detection and diagnosis of AD is challenging and significantly delayed. Artificial intelligence is called upon to help solve this issue.

Methodology: In this review thesis, for the detection, diagnosis and prognosis of mild AD, a methodical search of the research developments of the last 13 years in two databases, PubMed and Scopus, was performed. Among the inclusion criteria, which were set, was the explicit reference to mild AD datasets.

Results: A total of 32 studies written in English were included. CNN-based architectures emerged as the most common architectures. MRI data seemed to be selected more frequently than other data types. The majority of the included studies are applications of AD stage discrimination (including mild AD).

Conclusions: The role of applying artificial intelligence methods seems promising in this field of research as well. It seems that algorithms can be trained and can perform, often quite well, their task in the context of experiments. It seems that research should be continued to optimise the algorithms, increase their generalisability and patient-focused application.

Key words: Mild Alzheimer's disease, diagnosis, detection, prognosis, artificial intelligence

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	6
Abstract	7
Αρκτικόλεξα	10
1. Εισαγωγή	12

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Νόσος Alzheimer

1.1 Προσδιορισμός της Νόσου Alzheimer	16
1.2 Συμπτωματολογία και στάδια της Νόσου Alzheimer	16
1.3 Παθοφυσιολογία και αιτιολογία της Νόσου Alzheimer	19
1.4 Πρόγνωση και Διάγνωση της Νόσου Alzheimer	20
1.5 Θεραπεία της Νόσου Alzheimer.....	22

2. Τεχνητή Νοημοσύνη

2.1 Τι είναι η Τεχνητή Νοημοσύνη;	24
2.2 Μηχανική Μάθηση.....	24
2.3 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	25
2.4 Βαθιά Μάθηση	25
2.5 Μάθηση Μεταφοράς	26
2.6 Κύριοι τύποι μάθησης.....	26
2.7 Αναφορά στις βάσεις δεδομένων	27

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Στόχοι	29
2. Μεθοδολογία	29
2.1 Κριτήρια επιλεξιμότητας	29

2.2 Πηγές πληροφοριών - Στρατηγική αναζήτησης - Διαδικασία επιλογής – Συλλογή δεδομένων	30
2.3 Μεροληψία	32
3. Αποτελέσματα	32
3.1 Αποτελέσματα αναζήτησης	32
3.2 Περιγραφή αποτελεσμάτων	33
4. Συζήτηση	
4.1 1 ^η Ερώτηση: Ποιες εφαρμογές των συστημάτων ΑΙ εντοπίστηκαν;	44
4.2 2 ^η Ερώτηση: Ποιοι τύποι δεδομένων παρατηρούνται πιο συχνά;	45
4.3 3 ^η Ερώτηση: Ποιες βάσεις συνόλων δεδομένων αξιοποιήθηκαν;	47
4.4 4 ^η Ερώτηση: Ποιες μέθοδοι αναδείχτηκαν ως επικρατέστεροι;	49
4.5 5 ^η Ερώτηση: Ποια είναι τα τρέχοντα επίπεδα ακρίβειας και άλλων μέτρων αξιολόγησης;	50
4.6 6 ^η Ερώτηση: Ποιοι επιπρόσθετοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα;	52
5. Συμπεράσματα	53
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	54

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ		
18-(FDG) PET	18-Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography	
AD	Alzheimer's Disease	Νόσος Alzheimer
ADASYN	Adaptive Synthetic	
ADD-Net	Alzheimer's Disease Detection Network	
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	
AI	Artificial Intelligence	Τεχνητή Νοημοσύνη
ANN	Artificial Neural Networks	Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα
ASR	Automatic Speech Recognition	Αυτόματη Αναγώριση Ομιλίας
CDR	Clinical Dementia Rating	
CNN	Convolutional Neural Networks	Συνελικτικό Νευρωνικό Δίκτυο
CS	Συνομιλιακός λόγος	
CSF	Cerebrospinal fluid	εγκεφαλονωτιαίο υγρό
DL	Deep Learning	Βαθιά Μάθηση
DNN	Deep Neural Network	Βαθύ Νευρωνικό Δίκτυο
DT	Decision Tree	Δέντρα Απόφασης
EEG	Electroencephalography	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
ELM	Extreme Learning Machine	
FDDL	Fisher Discrimination Dictionary Learning	
FHS	Framingham Heart Study	
fMRI	functional MRI	λειτουργική MRI
fNIRS	functional Near-Infrared Spectroscopy	λειτουργική Φασματοσκοπία Εγγύς Υπέρυθρου
GM	Grey Matter	Φαία ουσία
HHSA	Holo-Hilbert Spectral Analysis	
KELM	Kernel-Based Extreme Learning Machine	
k-NN	k-Nearest Neighbors algorithm	αλγόριθμος των k- πλησιέστερων γειτόνων
LC-KSVD	Label consistent K-SVD	
LD	Linear Discriminant	
LDA	Linear Discriminant Analysis	Γραμμική Ανάλυση Διάκρισης
LMLS-SRC	Large Margin and Local Structure - Sparse Representation Classifier	
LOGO	leave-one-group-out	
LR	Logistic Regression	
MCI	Mild Cognitive Impairment	Ήπια Γνωστική Διαταραχή
Mild AD	Mild Alzheimer's Disease	Ήπια Νόσος Alzheimer
MK-SVM	Multiple-kernel SVM	
ML	Machine Learning	Μηχανική Μάθηση
MLP	Multilayer Perceptron	
MMSE	Mini Mental State Examination	
Mod.AD	Moderate Alzheimer's Disease	Μέτρια Νόσος Alzheimer

MSH-ELM	Multi-modal Sparse Hierarchical Extreme Learning Machine	
NLP	Natural Language Processing	τεχνικές επεξεργασίας φυσικής γλώσσας
NNR	Αφήγηση μυθιστορήματος με εικόνες	
OASIS	Open Access Series of Imaging Studies	
ONR	Ανάκληση γνωστού παραμυθιού	
PET	Positron Emission Tomography	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
PLSR	Partial Least Square Regression	
pMCI	progressive MCI	Προοδευτική MCI
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	
RF	Random Forest	Τυχαίο Δάσος
rfMRI	Resting functional MRI	
ROC	Receiver Operating Characteristic	
ROI	Region of Interest	Περιοχή ενδιαφέροντος
rsEEG	resting-state EEG	Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ηρεμίας
SAE	Stacked Auto Encoder	
Sev. AD	Severe Alzheimer's Disease	Σοβαρή Νόσος Alzheimer
SCNN	Siamese Convolutional Neural Network	
sELM-AE	sparse Extreme Learning Machine Auto Encoder	
SK-SVM	Single Kernel Support Vector Machine	
sMCI	stable MCI	σταθερή MCI
SRC	Sparse Representation Classifier	
SRDML	Sparse Representation-based Discriminative Metric Learning	
SVM	Support Vector Machines	Μηχανη Διανυσμάτων Υποστήριξης
SVR	Support Vector Regression	Παλινδρόμηση Διανυσμάτων Υποστήριξης
TEM	Temporal lobe	Κροταφικός λοβός
WM	White Matter	Λευκή ουσία

Εισαγωγή

Η **Νόσος Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD)** για πρώτη φορά περιεγράφηκε το 1906 από τον Γερμανό ψυχίατρο και παθολόγο Alois Alzheimer, από τον οποίο έλαβε και το όνομά της (Fouladi et al., 2022), (Sayeed Ahmad et al., 2016). Η AD είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος (Cassani and Falk, 2020), (Billeci et al., 2020), που η μη αναστρέψιμη επιδείνωση της οδηγεί σε έκπτωση των γνωστικών και άλλων λειτουργιών του ασθενούς, καταλήγοντας στο θάνατό του (Billeci et al., 2020). Η AD εξελίσσεται αργά σε 3 στάδια: Ήπιο, μέτριο, σοβαρό (Filippini et al., 2020).

Στις ανεπτυγμένες χώρες, η AD, αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου. Εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύει το 60-80% των περιπτώσεων άνοιας (Ebrahimighahnavieh et al., 2020), καθιστώντας τη ως τη συχνότερη μορφή άνοιας (Diciotti et al., 2012), (Filippini et al., 2020), (Fouladi et al., 2022), (Sayeed Ahmad et al., 2016). Προσβάλλει, κυρίως, τον ηλικιωμένο πληθυσμό με έμφαση στις ηλικίες άνω των 65 ετών (Filippini et al., 2020) (Sayeed Ahmad et al., 2016). Φαίνεται πως άτομα αυτής της ηλικίας επηρεάζονται με συχνότητα 1 στα 14 άτομα, ενώ οι ηλικιωμένοι άνω των 80 ετών επηρεάζονται με συχνότητα 1 στα 6 άτομα (Petti et al., 2020). Ωστόσο, το 5% των ασθενών μπορεί να εμφανίσουν πρόωπη έναρξη της AD, με πιθανότητες εμφάνισης της, στις δεκαετίες των 40 ή των 50 ετών (Sayeed Ahmad et al., 2016).

Λόγω της αυξανόμενης γήρανσης του πληθυσμού ο αριθμός των ανθρώπων που ζουν με AD, περίπου 50 εκατομμύρια, αναμένεται να τριπλασιαστεί μέχρι το 2050 (Billeci et al., 2020). Σύμφωνα με την «*έρευνα υγείας, 2019*» της ΕΛΣΤΑΤ, την Ελλάδα, το 1,2% του πληθυσμού πάσχει από άνοια ή AD, με κατανομή 1,0% άντρες και 1,4% γυναίκες.

Ταυτόχρονα, το εκτιμώμενο κόστος της διαχείρισης της AD φαίνεται να είναι σημαντικό. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ, συμπεριλαμβανομένου του ιατρικού κόστους, και της απώλειας εισοδημάτων των ασθενών και των οικείων το 2020, ήταν περίπου 305 δισεκατομμύρια δολάρια και αναμένεται να ανέλθει σε 1,1 τρισεκατομμύρια δολάρια έως το 2050 (Agarwal et al., 2021).

Η έγκαιρη ανίχνευση της AD είναι ζωτικής σημασίας για την επιβράδυνση της εξέλιξης της, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των φροντιστών, καθώς και την παροχή αποτελεσματικής φροντίδας (Amini et al., 2021), (Gosztolya et al., 2019). Ωστόσο, αποτελεί συχνά πρόκληση, καθώς συχνά οι σαφείς εκδηλώσεις της νόσου δεν είναι εμφανής παρά μόνο αρκετά χρόνια μετά την έναρξή της (Petti et al., 2020), ενώ οι διαγνωστικές διαδικασίες φαίνονται χρονοβόρες (Gosztolya et al., 2019).

Στην επίλυση αυτών των ζητημάτων καλείται να συμβάλει η **Τεχνητή Νοημοσύνη (Artificial Intelligence, AI)**, η οποία περιλαμβάνει ένα εύρος ερευνητικού πεδίου και εφαρμογών, από την αντίληψη, τη συλλογιστική και την απόδειξη θεωρημάτων, έως τη ρομποτική, τη μηχανική όραση,

την κατανόηση φυσικής γλώσσας και τις εφαρμογές της στο πεδίο της ιατρικής, μια εκ των οποίων αποτελεί η διάγνωση ασθενειών (Βλαχάβας et al., 2020) .

Ο όρος τεχνητή νοημοσύνη, εισήχθη το 1956 στη διάσκεψη του Dartmouth και αποδίδεται στον μαθηματικό John McCarthy (Ζάχος et al., 2015), ωστόσο, ως έννοια είχε ήδη εμφανιστεί το 1950, σε μελέτη του Άγγλου μαθηματικού και θεμελιωτή της επιστήμης των υπολογιστών, Alan Turing (Γεωργούλη, 2015).

Τις τελευταίες δεκαετίες η μελέτη και η χρήση της ΑΙ, έχει αυξηθεί εκθετικά. Στο γεγονός αυτό συνέβαλλαν παράγοντες, όπως, οι εξελίξεις στην ανάπτυξη των αλγορίθμων, η αύξηση της υπολογιστικής ισχύος, και η πρόσβαση σε μεγάλες βάσεις δεδομένων. Ένας από τους πιο ενδιαφέροντες τομείς εφαρμογής των μοντέλων ΑΙ είναι η ιατρική απεικόνιση, όπου, η δυνατότητα ανίχνευσης της παθολογίας φαίνεται να έχει υπερβεί τις παραδοσιακές τεχνικές ανάλυσης εικόνας και τις ικανότητες των επαγγελματιών του ιατρικού κλάδου (Ayubcha et al., 2023).

Αναφορικά με το πεδίο των ερευνών της χρήσης ΑΙ στη διάγνωση νευρολογικών νόσων και συγκεκριμένα στη διάγνωση, ανίχνευση και πρόβλεψη της AD και της Ήπιας Γνωστικής Διαταραχής, (Mild Cognitive Impairment, MCI) έχουν διεξαχθεί πολλές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις. Μερικά από τα συμπεράσματα των οποίων συνοψίζονται ως εξής:

Οι μέθοδοι τεχνητής νοημοσύνης μπορούν να αλλάξουν ριζικά την πρακτική της ιατρικής (Al-Amyr et al., 2019), συνεπικουρώντας σε τομείς όπως στην ανάλυση και ερμηνεία εικόνων (Raghavendra et al., 2020). Ωστόσο, παρά τις πολυάριθμες συμβολές των διάφορων προσεγγίσεων μηχανικής και βαθιάς μάθησης, η έγκαιρη ανίχνευση της AD παραμένει, ακόμη, ένα υπαρκτό ζήτημα (Afzal et al., 2021). Μεταξύ των συχνότερων και αποτελεσματικότερων μοντέλων για την ανίχνευση της AD αποτελούν για τη μηχανική μάθηση, η Μηχανή Διανουσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM) (Billeci et al., 2020) και για τη βαθιά μάθηση, το Συνελικτικό Νευρωνικό Δίκτυο (Convolutional Neural Networks, CNN) (Ebrahimighahnavieh et al., 2020). Η μάθηση μεταφοράς χρησιμοποιείται, επίσης, εκτενώς για την ανάπτυξη συστημάτων πρώιμης διάγνωσης της AD (Agarwal et al., 2021), (Afzal et al., 2021). Ιδιάζουσα σημασία φαίνεται να έχει η διερεύνηση πρόσθετων βιοδεικτών, όπως η tau-Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων, (tau - Positron Emission Tomography, PET) (Agarwal et al., 2021). Οι πολύτροπικές προσεγγίσεις (multimodal approaches) που αναζητούν μοτίβα εκφυλισμού ανάμεσα σε διαφορετικά είδη δεδομένων αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερη προσοχή καθώς φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενες στη ταξινόμηση της AD ή/ και της MCI (Billeci et al., 2020), (Ebrahimighahnavieh et al., 2020). Εκτός από τον συνδυασμό πολλαπλών τροπικοτήτων η ταξινόμηση της AD μπορεί να βελτιωθεί περαιτέρω, με διάφορους τρόπους, όπως, χρησιμοποιώντας ενισχυτική μάθηση (reinforcement learning) (Afzal et al., 2021). Για την εφαρμογή μεθόδων τεχνητής νοημοσύνης

καθοριστική σημασία έχουν, τόσο η ποιότητα (Khan et al., 2021), όσο και η ποσότητα των δεδομένων. Καθώς η τελευταία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους περιορισμούς (Ebrahimighahnavieh et al., 2020), (Agarwal et al., 2021), (Raghavendra et al., 2020) προτείνεται η δημιουργία μεγάλων δημόσιων βάσεων δεδομένων με σκοπό την επικύρωση όλων των ανεπτυγμένων τεχνικών (Raghavendra et al., 2020) . Παράλληλα, αντιμετωπίζονται ζητήματα, όπως, η ασφάλεια και η προστασία της ιδιωτικής ζωής (Khan et al., 2021), καθιστώντας σημαντική τη διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ των πεδίων της ιατρικής, της πληροφορικής της μηχανικής, της νομικής και της ηθικής (Al-Amyn et al., 2019). Τέλος, τονίζεται πως το ευρύ κοινό και οι κυβερνήσεις καλούνται να αντιμετωπίσουν τις αναδυόμενες προκλήσεις και ζητήματα χρήσης της ΑΙ που συνεπάγονται με σημαντικές επιλογές (Lin et al., 2021).

Εστιάζοντας στο θέμα τις **παρούσας εργασίας**, έρευνες σχετικά με τη διάγνωση, ανίχνευση, πρόγνωση συγκεκριμένα του ήπιο σταδίου της AD δεν παρουσιάζουν αντίστοιχη συχνότητα διεξαγωγής. Αντιστοίχως δεν βρέθηκαν βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, τουλάχιστον μέχρι τη στιγμή συγγραφής αυτής της εργασίας.

Ωστόσο, το έργο αυτό φαίνεται να παρουσιάζει ενδιαφέρον, καθότι η έγκαιρη ανίχνευση της AD, αλλά και η ταξινόμηση των σταδίων της παραμένουν δύσκολες, αλλά σημαντικές εργασίες που τα «*αυτοματοποιημένα συστήματα*» φαίνεται να μπορούν να βοηθήσουν (Ghazal et al., 2022) .

Ένας παράγοντας δυσκολίας της πρώιμης ανίχνευσης και παρακολούθησης της AD αποτελεί η «*παρόμοια συμπτωματολογία*», που συχνά παρουσιάζουν η ήπια AD και άλλες νευρολογικές καταστάσεις ή παθολογίες (Kalaria, 2002- Mendez, 2006- Rodrigues et al., 2014), οδηγώντας έτσι, σε «*διαγνωστικές αβεβαιότητες*», οι οποίες, με τη σειρά τους, καθυστερούν τόσο την οριστική διάγνωση, όσο και την δυνατότητα ταχύτερης και βέλτιστης αντιμετώπισης της νόσου (Cicalese et al., 2020). Επιπροσθέτως, η ανίχνευση της σοβαρότητας της AD θα μπορούσε να βοηθήσει, αφενός στη ανακάλυψη εκλεκτικότερων φαρμάκων, αφετέρου, στην αναγνώριση σύνθετων εγκεφαλικών μοτίβων – αλλαγών που προσδιορίζουν την εξέλιξη της νόσου, εντοπίζοντας περισσότερους βιοδείκτες και παράγοντες κινδύνου (Amini et al., 2021). Χαρακτηριστική είναι η πρόσφατη έγκριση φαρμάκου, της αντουκανουμάμπης (Aducanumab), που αφορά ασθενείς με MCI ή ήπια AD (Pang et al., 2023). Τέλος, η παρακολούθηση της εξέλιξης των σταδίων της νόσου θα μπορούσε να γίνει ευκολότερη ή/και εφικτή διαδικασία, ακόμα και σε απομακρυσμένες συνθήκες (Cassani and Falk, 2020).

Προτιμότερη προσέγγιση, για την περιεκτικότερη εξέταση του θέματος, καθώς φαίνεται να αποτελεί ένα «*νέο θέμα*» κρίθηκε η συστηματική ανασκόπηση, παρέχοντας μια ολοκληρωμένη έκθεση της τρέχουσας βιβλιογραφίας και αποσκοπώντας στον εντοπισμό των βέλτιστων πρακτικών και των προκλήσεων που συνεπάγονται, ευελπιστώντας στην περαιτέρω ανάπτυξη της έρευνας.

Ακολουθούν το γενικό μέρος με θεωρητικές αναφορές σχετικές με τη AD και την τεχνητή νοημοσύνη και έπειτα το ειδικό μέρος, όπου παρατίθενται οι στόχοι, τα ερωτήματα και η μεθοδολογία της ανασκόπησης, τα αποτελέσματα της, η συζήτηση αναφορικά με αυτά και τέλος τα συμπεράσματα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Νόσος Alzheimer

Προσδιορισμός της ήπιας Νόσου Alzheimer

Σύμφωνα με το DSM-V (American Psychiatric Association, 2015) αναφορικά με τη μείζονα νευρογνωστική διαταραχή οφειλόμενη στη AD η έναρξη θα πρέπει να είναι σιωπηλή και η πρόοδος της έκπτωσης σταδιακή σε τουλάχιστον δύο γνωστικούς τομείς. Οι πάσχοντες θα πρέπει να πληρούν τα κριτήρια της μείζονος νευρογνωστικής διαταραχής και της πιθανής AD ή της ενδεχόμενης AD (αν δεν είναι πιθανή).

Συγκεκριμένα, η πιθανή νόσος του Αλτσχάιμερ μείζονος νευρογνωστικής διαταραχής, διαγιγνώσκεται, εάν ισχύουν ένα από τα δύο:

1. Αποδεικνύεται γενετική μετάλλαξη από το οικογενειακό ιστορικό ή από τον γενετικό έλεγχο που να αιτιολογεί την AD.
2. Προκύπτει (σύμφωνα με το ιστορικό και τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες) εμφανής έκπτωση της μνήμης και της ικανότητας μάθησης και τουλάχιστον ενός ακόμα γνωστικού τομέα. Η *«μείωση της γνωστικής λειτουργίας είναι σταδιακή, σταθερά προοδευτική και χωρίς εκτεταμένο πλατό»*. Η κατάσταση του πάσχοντα να μην αποδίδεται και σε άλλες αιτίες, όπως νευροεκφυλιστικές, νευρολογικές, ψυχικές νόσους ή καταστάσεις.

Συμπτωματολογία και στάδια της Νόσου Alzheimer

Οι νευροβιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με τη AD αρχίζουν πολλά χρόνια πριν τις λειτουργικές διαταραχές ή τα μετρήσιμα κλινικά συμπτώματα (Khachaturian, 2011), εντάσσοντας τον πάσχοντα στο προ-κλινικό στάδιο. Οι έρευνες δείχνουν πως οι εγκεφαλικές αυτές αλλαγές μπορεί να αρχίσουν και 20 χρόνια πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων (Ebrahimighahnavieh et al., 2020). Κατά τα αρχικά στάδια, καθώς η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της AD δεν είναι εύκολο να γίνει αντιληπτή, πολλές φορές συγχέεται με τη φυσιολογική γήρανση, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διάγνωσης (Filippini et al., 2020).

Η **Συμπτωματολογία** της AD περιλαμβάνει συμπτώματα που εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου. Οι σταδιακές αυξανόμενες εκπτώσεις της μνήμης και της μάθησης οδηγούν στην οριστική διάγνωση των ασθενών. Ωστόσο, αρκετές φορές παρουσιάζουν εμφανέστερα άλλα προβλήματα, όπως, έκπτωση στις εκτελεστικές λειτουργίες, στη γλώσσα, απραξία και αγνωσία. Νευροψυχιατρικές αλλαγές, όπως άγχος, κατάθλιψη, παραληρητικές ιδέες. Αλλαγές στη συμπεριφορά – προσωπικότητα με εκδηλώσεις, όπως, η περιπλάνηση, η ευερεθιστότητα, η απώλεια των κινήτρων, η συναισθηματική αστάθεια, η αντίσταση στην παροχή φροντίδας και η

απρόβλεπτη επιθετικότητα είναι συνήθεις (Sayeed Ahmad et al., 2016). Η σταδιακή κοινωνική απόσυρση βρίσκεται σε συνάρτηση τη μείωση της λειτουργικότητας (Fouladi et al., 2022). Επιπροσθέτως, παρατηρούνται η απώλεια ανεξάρτητης εκτέλεσης των εργασιών, ως και των απλούστερων, μέχρι και την τελική πλήρη εξάρτηση από τους φροντιστές, η δυσφαγία, η μειωμένη κινητικότητα έως και η ακινησία. Εν κατακλείδι, οι ασθενείς οδηγούνται στο θάνατο, ωστόσο συνήθως, η τελική αιτία θανάτου είναι κάποιος εξωτερικός παράγοντας και όχι η ίδια η νόσος, όπως η πνευμονία (Sayeed Ahmad et al., 2016). Αν και οι ρυθμοί εξέλιξης της AD μπορεί να διαφέρουν το μέσο προσδόκιμο ζωής μετά την διάγνωση είναι 3 – 9 χρόνια (Fouladi et al., 2022). Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται τα στάδια της AD βασισμένα στις πηγές: (<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages>), (Reisberg et al., 1982), (McKhann et al., 2011), (Sayeed Ahmad et al., 2016).

ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ AD		
	Προ-κλινικό στάδιο	Δεν παρουσιάζονται συμπτώματα ή αλλαγές στη συμπεριφορά που να ανιχνεύονται από τους πάσχοντες ή από τους γιατρούς κατά την κλινική αξιολόγηση, ωστόσο στον εγκέφαλο συμβαίνουν μετρήσιμες αλλαγές.
	Πρώιμο στάδιο (Early Stage) - Ήπια γνωστική εξασθένηση λόγω ηλικίας ή AD	Οι ασθενείς ξεκινούν να παρουσιάζουν δυσκολίες στο κοινωνικό ή επαγγελματικό περιβάλλον. Οι φίλοι ή η οικογένεια μπορεί να παρατηρήσουν αλλαγές. Οι αλλαγές αυτές, όπως κενά μνήμης ως προς τις λέξεις ή τη θέση των αντικειμένων, μπορεί σχετίζονται είτε με την ηλικία, είτε με τη AD. Δεν μπορούν να ανιχνευτούν συμπτώματα άνοιας κατά την διάρκεια της κλινικής εξέτασης ή από τους οικείους.
MCI, λόγω AD	Πρώιμο στάδιο (Early Stage) - Ήπια Γνωστική Διαταραχή/ Mild Cognitive Impairment, λόγω AD	Οι ήπιες γνωστικές αλλαγές, πλέον, μπορούν να μετρηθούν, μέσω των γνωστικών δοκιμασιών, ωστόσο δεν διαταράσσετε η καθημερινότητα των ασθενών. Η οικογένεια, οι φίλοι και οι συνάδελφοι αρχίζουν να παρατηρούν δυσκολίες όπως και οι γιατροί να εντοπίζουν γνωστικά ελλείμματα στη μνήμη και τη συγκέντρωση. Για παράδειγμα, μπορεί να παρουσιάσουν: Αισθητά προβλήματα στην ανάκληση των σωστών λέξεων ή των ονομάτων, αύξηση δυσκολίας στην εκτέλεση κοινωνικών ή εργασιακών καθηκόντων, δυσκολία στην ανάκληση πληροφοριών, που μόλις διάβασαν, αύξηση ζητημάτων σχετικών με την οργάνωση και τον προγραμματισμό.
Ήπια/ Mild AD	Πρώιμο στάδιο (Early Stage) - Ήπια Νόσος Alzheimer/ Mild Alzheimer's disease	Σε αυτό το στάδιο οι ασθενείς παρουσιάζουν μέτρια γνωστική έκπτωση. Μέσω της προσεκτικής κλινικής συνέντευξης ανιχνεύονται σαφή συμπτώματα σε διάφορους γνωστικούς τομείς: Στη μνήμη πρόσφατων γεγονότων, στην ανάκληση του προσωπικού του ιστορικού, στην ικανότητα εκτέλεσης δύσκολων νοητικών πράξεων (όπως να μετρήσει αντίστροφα από το 100 κατά 7), στην εκτέλεση σύνθετων εργασιών (όπως στη διαχείριση των οικονομικών, στον σχεδιασμό δείπνου). Επιπροσθέτως, παρουσιάζονται ζητήματα συμπεριφοράς όπως: η αστάθεια του συναισθήματος, η κοινωνική απόσυρση ιδίως όταν συνεπάγεται έκθεση σε καταστάσεις κοινωνικών και διανοητικών προκλήσεων.
Μέτρια/ Moderate AD	Μεσαίο στάδιο (Middle Stage) – Μέτρια AD/ Moderate AD	Οι ασθενείς αυτού του σταδίου παρουσιάζουν μέτρια γνωστική έκπτωση με αισθητά κενά στη μνήμη και τη σκέψη. Επιπλέον, δυσκολεύονται στην εκτέλεση απλών εργασιών (μπορεί να χρειάζονται υποστήριξη σε εργασίες της καθημερινής ζωής, όπως το ντύσιμο, το μπάνιο, τη σίτιση). Άλλες αλλαγές που μπορεί να συμβούν περιλαμβάνουν: χωροχρονική σύγχυση, δυσκολία στην εκτέλεση απλούστερων νοητικών πράξεων (όπως αντίστροφη μέτρηση από το 40 κατά 4 ή από το 20 κατά 2), δυσκολία στην κατάλληλη ένδυση σύμφωνα με την εποχή και την κατάσταση. Μπορεί να παρουσιάζουν αδυναμία ανάκλησης βασικών πληροφοριών όπως του τηλεφώνου του, της διεύθυνσης του σπιτιού ή του σχολείου που είχαν παρακολουθήσει. Ωστόσο, μπορούν να ανακαλούν ακόμη σημαντικές λεπτομέρειες των εαυτών τους και των οικιών τους.
	Μεσαίο στάδιο (Middle Stage) - Moderately severe Alzheimer's disease	Σε αυτό το στάδιο παρατηρείται σοβαρή γνωστική έκπτωση. Οι δυσκολίες στη μνήμη επιδεινώνονται, επέρχονται αλλαγές στην προσωπικότητα και απαιτείται εκτεταμένη βοήθεια στις δραστηριότητες καθημερινής ζωής. Στις πιθανές αλλαγές περιλαμβάνονται η απώλεια της επίγνωσης των πρόσφατων εμπειριών και του περιβάλλοντός τους, η δυσκολία στην ανάκληση του ιστορικού τους. Διατηρούνται οι ικανότητες της ανάκλησης του ονόματος τους και της διάκρισης μεταξύ οικείων και αγνώστων προσώπων αλλά μπορεί να δυσκολεύονται να ανακαλέσουν τα ονόματα των οικιών τους. Οι ασθενείς χρειάζονται μεγαλύτερη βοήθεια στην ένδυση για την αποφυγή λαθών, όπως να βάζουν τα παπούτσια σε λάθος πόδι. Βοήθεια στην τουαλέτα, όπως στο σκούπισμα, στη σωστή απόρριψη σκουπιδιών. Σημαντικές αλλαγές της ρουτίνα του ύπνου, όπως ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας και ανησυχίες τη νύχτα. Ολοένα και συχνότερα προβλήματα στον έλεγχο της ουροδόχου κύστης και του εντέρου. Σημαντικές συμπεριφορικές αλλαγές στην προσωπικότητα (καχυποψία, ψευδαισθήσεις, όπως η πεποίθηση πως ο φροντιστής είναι απατεώνας), επαναλαμβανόμενες καταναγκαστικές κινήσεις, όπως το χτύπημα των χεριών ή ο τεμαχισμός χαρτιού. Περιυπανήσεις ή/ και απώλειες.
Σοβαρή/ Severe AD	Προχωρημένο στάδιο (Late Stage) - Severe Alzheimer's disease	Οι ασθενείς πλέον παρουσιάζουν «σοβαρή βλάβη». Χρηζουν πλήρους επίβλεψης και αρωγής για την ολοκλήρωση όλων των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής και προσωπικής φροντίδας (χρήση τουαλέτας, σίτιση). Παρουσιάζουν πολύ σοβαρή γνωστική έκπτωση και σοβαρά διαταραγμένη επικοινωνία. Στο τελικό στάδιο περιλαμβάνεται η απώλεια της ικανότητας ανταπόκρισης στο περιβάλλον, η διεξαγωγή συνομιλίας και ο έλεγχος της κίνησης. Ωστόσο, η επικοινωνία με λέξεις και φράσεις μπορεί να είναι εφικτή. Επιπροσθέτως μπορεί να παρουσιάζονται απώλειες, όπως να κάθονται χωρίς υποστήριξη, να κρατούν το κεφάλι ψηλά, να χαμογελούν. Τέλος, άλλα χαρακτηριστικά του σταδίου μπορεί να είναι η δυσφαγία, η ακαμψία μυών και η δυσλειτουργία αντανάκλαστικών.

Πίνακας 1. Τα στάδια της AD

Παθοφυσιολογία – Αιτιολογία της Νόσου Alzheimer

Η αιτιολογία και η παθοφυσιολογία της AD δεν φαίνεται να έχουν διασαφηνιστεί πλήρως (Sayeed Ahmad et al., 2016), (Long et al., 2017), καθώς η AD χαρακτηρίζεται από πολύπλοκη φύση και πολυπαραγοντική παθογένεια (Abubakar et al., 2022).

Κύριοι παθοφυσιολογικοί παράγοντες της AD είναι οι αμυλοειδικές πλάκες και τα νευροϊνιδιακά τούλπια (neurofibrillary tangle, NFT) από υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau (Serrano-Pozo et al., 2011). Αυτοί οι παράγοντες έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη ορισμένων «ισχυρών υποθέσεων», όπως της υπόθεσης του Tau (Tau hypothesis) και του αμυλοειδούς (Amyloid hypothesis) (Sayeed Ahmad et al., 2016). Επιπρόσθετοι παράγοντες περιλαμβάνουν την απώλεια νευρώνων, την απώλεια συνάψεων, τη μείωση της φλοιώδους χολινεργικής νεύρωσης, τη γλοίωση, τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και το οξειδωτικό στρες.

Η tau συσχετίζεται κυρίως με τη σταθεροποίησή των μικροσωληνίσκων, τη διατήρηση της ακεραιότητας του κυτταροσκελετού και την αξονική μεταφορά. Στη AD η υπερδραστηριότητα των κινασών ή των φωσφορυλασών συνδέεται με την αύξηση της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης tau και ως εκ τούτου στην ικανότητά της να συνδέει τους μικροσωληνίσκους. «Η μη συνδεδεμένη φωσφορυλιωμένη tau πολυμερίζεται σε αδιάλυτα ζεύγη ελικοειδών νηματίων (PHFs), όπου συσσωρεύεται» σε NFT. Η διάδοση των NFT μπορεί να προκαλέσει νευρωνική δυσλειτουργία, ανεξάρτητα από τον νευρωνικό θάνατο. Τα NFT συγκεντρώνονται κυρίως σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, στον άνω κροταφικό, βρεγματικό και μετωπιαίο συνειρμικό νεοφλοιό και εκδηλώνουν τα αποτελέσματα τους εφόσον ξεπεράσουν ορισμένες τιμές πυκνότητας και συχνότητας.

Παράγοντες που συνδέονται με τον κυτταρικό θάνατο και δεν σχετίζονται άμεσα με τα NFT, είναι η καταστολή της ενζυμικής δραστηριότητας της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) και των νικοτινικών υποδοχέων που εμφανίζουν εκτεταμένη κατανομή. Επιπροσθέτως, μπορεί να παρατηρηθούν μειώσεις στην πρωτεϊνσύνθεση και τον μεταβολισμό των μιτοχονδρίων στον υπόκαμπο και την ενδορινική περιοχή, αλλά και ο βρεγματοκροταφικός υπομεταβολισμός.

Ο κυτταρικός θάνατος και η εμφάνιση των NFT είναι δυνατό να προκαλέσουν απώλεια συνάψεων, αλλά και αντιστρόφως, ανωμαλίες στις συνάψεις ενδέχεται να οδηγήσουν στο σχηματισμό NFT και/ή τον θάνατο των κυττάρων.

Η χολινεργική νεύρωση του εγκεφαλικού φλοιού προκύπτει από τον βασικό πυρήνα του Meynert, μια σημαντική περιοχή του μεταιχμιακού συστήματος. Η χολινεργική απώλεια συνδέεται με την εμφάνιση του tau και των NFT στον βασικό πυρήνα, καθώς και με τη μείωση των χολινεργικών αξόνων στον εγκεφαλικό φλοιό. Η χολινεργική μείωση στη AD παρουσιάζεται εντός του μετεχμιακού συστήματος και του κροταφικού λοβού.

Τα Αβ αμυλοειδή αποτελούν «το κύριο συστατικό» των «γεροντικών πλακών». Οι πλάκες Αβ είναι πολυάριθμες σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου τόσο στα μεταιχμιακά τμήματα, όσο και στα μη (κερκοφόρος πυρήνας, κέλυφος φακοειδούς πυρήνα) (Mesulam, 2011 σελ. 480-509).

Εκτός από τους νευρώνες και τα **νευρογλοιακά κύτταρα** φαίνεται να είναι σημαντικά στην εξέλιξη της AD. Για παράδειγμα, πρωτεΐνες, όπως η p-JAK2-Tyr1007 και η p-STAT3-Tyr705, που εμπλέκονται στο σηματοδοτικό μονοπάτι JAK2/STAT3 φάνηκε να είναι αυξημένες στον υπόκαμπο και να συνδέονται με τα «αντιδραστικά» αστροκύτταρα (reactive astrocytes) (Abubakar et al., 2022).

Ως παθογενετικός μηχανισμός της AD παρουσιάζεται και το οξειδωτικό στρες, ορισμένες ενδείξεις του οποίου αποτελούν οι μεταβολές στα προστατευτικά ένζυμα, οι δείκτες οξειδωτικής βλάβης σε πρωτεΐνες και λιπίδια και ο αυξημένος σίδηρος (Sayeed Ahmad et al., 2016). Άλλοι εμπλεκόμενοι παράμετροι εμφάνισης της AD μπορεί να είναι η ανεπάρκεια βιταμίνης D, παράγοντες που σχετίζονται με τις φυλετικές ορμόνες και δυσλειτουργίες του θυρεοειδούς (Tobore, 2019).

Παράγοντες κινδύνου της AD, όπως η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και τα σχετικά γονίδια στο γονιδίωμα του ατόμου (Ebrahimighahnavieh et al., 2020) φαίνεται να συνδέονται άμεσα καθώς επίσης και να επηρεάζουν και την πλαστικότητα του εγκεφάλου, επιταχύνοντας την πορεία προς τη νόσο (Mesulam, 2011).

Πρόγνωση και Διάγνωση της Νόσου Alzheimer

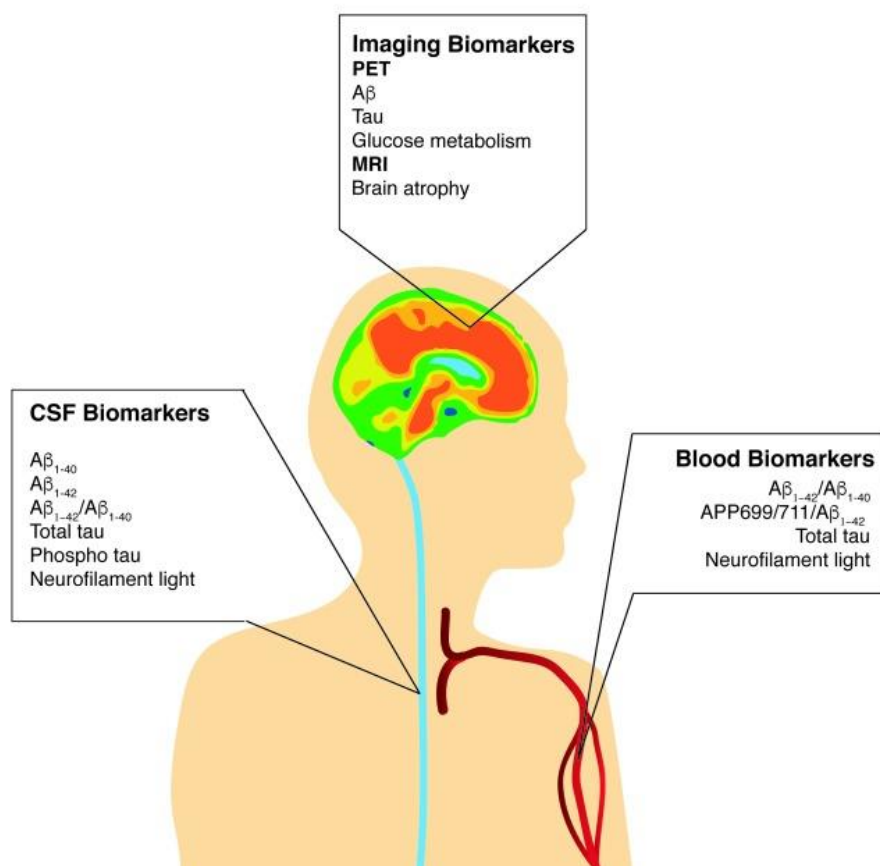
Η **πρόβλεψη** της AD στα αρχικά στάδια, παραμένει πρόκληση καθώς συχνά τα πρώτα συμπτώματα εκλαμβάνονται λανθασμένα ως αποτέλεσμα της γήρανσης ή συγχέονται με συμπτώματα άλλων νευρολογικών διαταραχών και νόσων (Long et al., 2017).

Τα πρώτα κριτήρια της κλινικής **διάγνωσης** της AD καθιερώθηκαν το 1984, από το ινστιτούτο νευρολογικών και αγγειακών διαταραχών (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS) σε συνεργασία με τον οργανισμό υγείας για την AD (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADRDA), υπό το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Η.Π.Α. Έπειτα, μετά από 27 έτη, το 2011 τα κριτήρια NINCDS-ADRDA αναθεωρήθηκαν, ως προς την επέκταση του εύρους τους και τη συμπερίληψη βελτιώσεων των βιοδεικτών για την διάγνωση της AD (Jack et al., 2011). Οι εν λόγω τροποποιήσεις, σύμφωνα με τους συγγραφείς, δεν θεωρούνται «αυτοσκοπός», αλλά έργο «εν εξελίξει» και εφαλτήριο τακτικής επαναξιολόγησης και αναθεώρησης (Khachaturian, 2011).

Καθώς η σίγουρη διάγνωση της νόσου τίθεται μετά από ιστοπαθολογικό έλεγχο τα κριτήρια αναφέρονται στη διάγνωση της πιθανής και ενδεχόμενης AD, εξακολουθώντας, ωστόσο, να αποτελούν θεμελιώδη διαγνωστικό παράγοντα (McKhann et al., 2011). Ως εκ τούτου η ανάγκη

ανάπτυξης νέων αποτελεσματικών διαγνωστικών μέσων και εργαλείων είναι επιτακτική (Cicalese et al., 2020).

Ελλείπει των τελευταίων, η διάγνωση της AD πραγματοποιείται κυρίως μέσω συλλεγόμενων δεδομένων – πληροφοριών, αλλά και του αποκλεισμού άλλων πιθανών παραγόντων και αιτιών των συμπτωμάτων της γνωστικής έκπτωσης. Διεξάγονται νευροψυχολογικές, γνωστικές δοκιμασίες, λαμβάνεται το ιστορικό του ασθενούς, αξιοποιούνται συνεντεύξεις του ιδίου αλλά και των οικείων του (Long et al., 2017)(Lerch et al., 2008). Επιπροσθέτως, αξιοποιούνται φυσιολογικές, βιοχημικές, ανατομικές παράμετροι ως βιοδείκτες της νόσου, οι οποίοι μπορούν να μετρηθούν *in vivo* και να πληροφορήσουν αναφορικά με τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά. Ο όρος βιοδείκτης, όπως έχουν οριστεί στην αναθεώρηση των κριτηρίων (NINCDS-ADRDA), αναφέρεται τόσο για τους μετρήσιμους δείκτες υγρών όσο και για τα απεικονιστικά δεδομένα (Jack et al., 2011), όπως η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET) (Agarwal et al., 2021). Η *in vivo* ακρίβεια της κλινικής διάγνωσης της AD συγκριτικά με τη μεταθανάτια κυμαίνεται 70-90% (Ebrahimighahnavieh et al., 2020). Στην **Εικόνα 1** παρουσιάζονται οι βασικοί βιοδείκτες της AD.



Εικόνα 1: Κύριοι βιοδείκτες υγρών και απεικονίσεων για την AD (Leuzy et al., 2018 σελ. 292)

Δύο νευροψυχολογικές δοκιμασίες που εφαρμόζονται συχνά είναι Mini-Mental State Examination και η Clinical Dementia Rating (Agarwal et al., 2021).

Το **Clinical Dementia Rating (CDR)**. Εξετάζει έξι τομείς γνωστικών και λειτουργικών ικανοτήτων για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση των ασθενών παρέχοντας ανάλογη με το στάδιο βαθμολογία: 0 = υγιείς, 0.5 = πολύ ήπια άνοια, **1 = ήπια άνοια**, 2 = μέτρια άνοια, 3 = σοβαρή άνοια. Το CDR αναπτύχθηκε από το Κέντρο Έρευνας για τη Νόσο Alzheimer του Πανεπιστημίου της Washington (Morris, 1993).

The Mini Mental State Examination (MMSE). Αποτελεί επίσημη ψυχομετρική αξιολόγηση της γνωστικής κατάστασης, εξετάζει 5 τομείς γνωστικής λειτουργίας ταξινομώντας στους ακόλουθους βαθμούς εξασθένησης: 25-30 υπό αμφισβήτηση, **20-25 ήπια**, 10-20 μέτρια, 0-10 σοβαρή. Δημιουργήθηκε το 1975, έκτοτε χρησιμοποιείται τόσο στην κλινική εφαρμογή όσο και στην έρευνα (Folstein et al., 1975), (Kurlowicz and Wallace, 1999), (Chortane et al., 2023).

Θεραπεία της Νόσου Alzheimer

Προς το παρόν το ποσοστό αποτυχίας των κλινικών δοκιμών των φαρμάκων κατά της AD είναι υψηλό (Mirzaei and Adeli, 2022), ενώ οι θεραπευτικές επιλογές, κατά βάση, εστιάζουν στη διαχείριση των συμπτωμάτων (Siokas and Dardiotis, 2019).

Η πρώτη διαθέσιμη κατηγορία φαρμάκων που δημιουργήθηκε για την διαχείριση των γνωστικών συμπτωμάτων της άνοιας ήταν οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης με τις δραστικές ουσίες τη γαλανταμίνη, τη donepezil, ή τη ριβαστιγμίνη, ωστόσο φάνηκε να έχουν ανεπαρκή αποτελέσματα (Sayeed Ahmad et al., 2016). Στην **Εικόνα 2** περιλαμβάνονται Φαρμακευτικές ουσίες κλινικής φάσης 3 κατά τη χρονική περίοδο 2016 – 2021.

Σε επίκαιρο άρθρο (Varadharajan et al., 2023) για τη διαχείριση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων αναφέρονται το άτυπο αντιψυχωσικό, μπρεξιπιπραζόλη, η οποία δρα τόσο στους ντοπαμινεργικούς, όσο και στους σεροτονινεργικούς υποδοχείς, μειώνοντας τη διέγερση και οδηγώντας σε βελτίωση της διάθεσης των ασθενών και το ηρεμιστικό Suvorexant, ένας αναστολέας των υποδοχέων της ορεξίνης, η οποία εκφράζεται περισσότερο σε άτομα με AD προκαλώντας αϋπνία. Για τη διαχείριση των γνωστικών συμπτωμάτων χρήσιμοι είναι οι ρυθμιστές του γλουταμινικού οξέος, όπως η μεμαντίνη.

Νεότερης γενιάς φάρμακα, στοχεύουν στην τροποποίηση της νόσου, συγκεκριμένα στα β-αμυλοειδή. Τέτοια είναι το Aducanumab και το Lecanemab. Η λεκανεμάβη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, που συνδέεται εκλεκτικά σε Αβ-πρωτοϊνίδια μειώνοντας την συσσώρευση τους και εμποδίζοντας τη δημιουργία πλακών, όπως αποδείχτηκε κατά τις δοκιμές σε άτομα με πρώιμη AD (Varadharajan et al., 2023). Η αντουκανουμάμπη (Aducanumab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα της ανοσοσφαιρίνης γάμμα. Λειτουργεί επιβραδυντικά στην εξέλιξη

της AD, «στοχεύοντας εκλεκτικά τα διαλυτά ολιγομερή και τις αδιάλυτες ινώδεις διαμορφώσεις των Αβ πλακών». Η έγκριση του, επί του παρόντος, αφορά τη χρήση του από ασθενείς με MCI ή ήπια AD (Pang et al., 2023), (Varadharajan et al., 2023), (Varadharajan et al., 2023). Ωστόσο, έχει δεχτεί κριτικές ως προς την ελλειμματική αυστηρότητα της διαδικασίας έγκρισης και το αυξημένο κόστος του φαρμάκου, καθώς και ανησυχίες σχετικά με την επαρκή υποστήριξη και κάλυψη μελλοντικών θεραπειών (Brockmann et al., 2023).

2016	2017	2018	2019	2020	2021
Albumin + IVIG CAD106 Gantenerumab Solanezumab Aducanumab	Albumin + IVIG CAD106 Gantenerumab Solanezumab Aducanumab Crenezumab	Albumin + IVIG CAD106 Gantenerumab Solanezumab Aducanumab Crenezumab	Plasma exchange with Albumin + IVIG CAD106 Gantenerumab Solanezumab Aducanumab Crenezumab	CAD106 Gantenerumab Solanezumab Aducanumab BAN2401	Gantenerumab Solanezumab Aducanumab Lecanemab
MK-8931 Pioglitazone CNP520 GV-971 ALZT-OP1a/b Nilvadipine Insulin AZD3293 TTP488 JNJ54861911 TRx0237 Masitinib	MK-8931 Pioglitazone CNP520 GV-971 ALZT-OP1a/b Nilvadipine Insulin AZD3293 JNJ54861911 TRx0237 Azeliagon E2609	MK-8931 CNP520 GV-971 ALZT-OP1a/b Insulin AZD3293 JNJ54861911 TRx0237 Azeliagon E2609 Icosapentethyl (IPE)	CNP520 ALZT-OP1a/b TRx0237 E2609 COR388 ANAVEX2-73 Icosapentethyl (IPE) Losartan + Amlodipine + Atorvastatin AGB101 BHV4157 Masitinib	ALZT-OP1a/b TRx0237 COR388 ANAVEX2-73 Icosapentethyl (IPE) Losartan + Amlodipine + Atorvastatin AGB101 BHV4157 Masitinib Azeliagon Metformin Tricaprilin	TRx0237 Icosapentethyl (IPE) Losartan + Amlodipine + Atorvastatin AGB101 BHV4157 Metformin NE3107 Tricaprilin Troriluzole Omega-3 AVP-786 Brexiprazole Nabilone Mirtazapine Escitalopram Octohydroaminoacridine succinate Guanfacine Ginkgo Biloba BPDO-1603 Donepezil
AC-1204 Aripiprazole AVP-786 Brexiprazole Lu AE58054 Nabilone RVT-101	AC-1204 Aripiprazole AVP-786 Brexiprazole Nabilone RVT-101 ITI-007 Methylphenidate Idalopirdine Suvorexant	AVP-786 Nabilone ITI-007 Methylphenidate Suvorexant AXS-05 Escitalopram Octohydroaminoacridine succinate Zolpidem	AVP-786 Brexiprazole Nabilone Methylphenidate AXS-05 Mirtazapine Escitalopram Octohydroaminoacridine succinate Guanfacine Zolpidem Ginkgo Biloba	AVP-786 Brexiprazole Methylphenidate AXS-05 Mirtazapine Escitalopram Octohydroaminoacridine succinate Guanfacine Zolpidem Ginkgo Biloba BPDO-1603 Zopiclone	AVP-786 Brexiprazole Nabilone Mirtazapine Escitalopram Octohydroaminoacridine succinate Guanfacine Ginkgo Biloba BPDO-1603 Caffeine Donepezil

Agents in Phase 3 since 2016–2021 (Cummings et al., 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021).

Εικόνα 2. Φαρμακευτικές ουσίες κλινικής φάσης 3 κατά τη χρονική περίοδο 2016 – 2021 (Abubakar et al., 2022)

Όπως συμπεραίνεται, λόγω και της τελευταίας έγκρισης, ο ακριβής προσδιορισμός των προοδευτικών νόσων θα αποκτήσει μεγαλύτερη σημασία (Pang et al., 2023). Η τεχνητή νοημοσύνη φαίνεται να αξιοποιείται και στον τομέα του φαρμάκου, τόσο στις φάσεις του σχεδιασμού, όσο και της παραγωγής (Fabrizio et al., 2021).

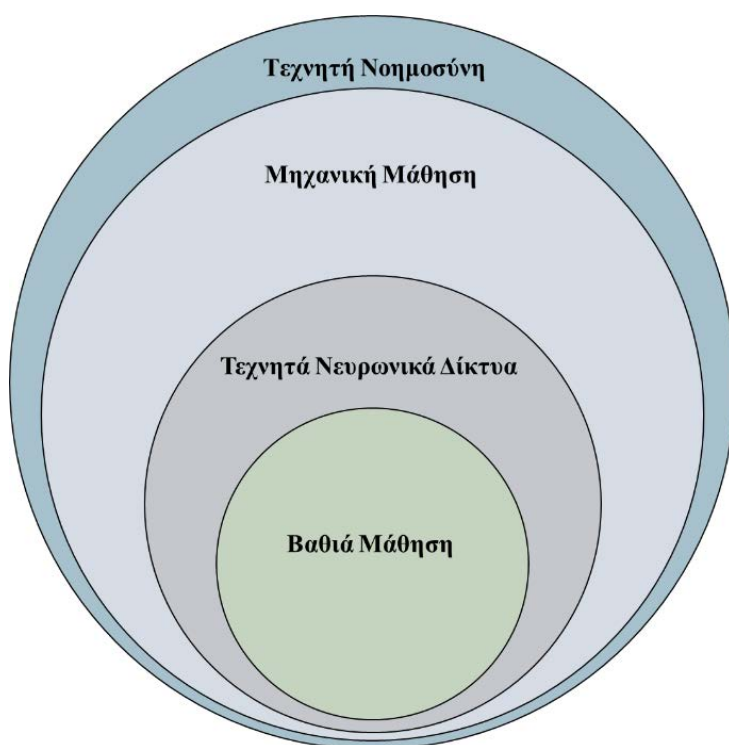
Επιπρόσθετοι υποστηρικτικοί παράγοντες μπορεί να αποτελέσουν η άσκηση και η ενίσχυση των γνωστικών, αισθητικών και κινητικών λειτουργιών. Παράλληλα, μπορούν να βοηθήσουν η φροντίδα της φυσικής κατάστασης, που συνδέεται και με τις καρδιοαναπνευστικές λειτουργίες, η διατήρηση υγιεινού διατροφολογίου και η τακτική κοινωνική αλληλεπίδραση (Παπαθεοδωρόπουλος, 2015).

Τι είναι η Τεχνητή Νοημοσύνη;

Ο όρος «Τεχνητή Νοημοσύνη» αναφέρεται στον τομέα της επιστήμης της πληροφορικής που επικεντρώνεται στην κατανόηση και τη δημιουργία ευφύων συστημάτων/ οντοτήτων/ μηχανών (Ζάχος et al., 2015) ικανών να υπολογίζουν και να ενεργούν σε ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων με αποτελεσματικό και ασφαλή τρόπο (Russell and Norvig, 2021). Καταστάσεις, όπως, η εκτέλεση εργασιών που συνήθως απαιτούν προσαρμοστικότητα και ανθρώπινη νοημοσύνη (Ζάχος et al., 2015), (Γεωργούλη, 2015).

Η τεχνητή νοημοσύνη περιλαμβάνει τεχνικές και προσεγγίσεις, που κυμαίνονται από συστήματα βασισμένα σε κανόνες, έως προηγμένους αλγορίθμους μηχανικής και βαθιάς μάθησης.

Όπως ορίζεται από (Βλαχάβας et al., 2020, σελ 4), «*Η Τεχνητή νοημοσύνη είναι ο τομέας της Επιστήμης των Υπολογιστών που ασχολείται με τη σχεδίαση και την υλοποίηση υπολογιστικών συστημάτων, τα οποία είναι ικανά να μιμηθούν τις ανθρώπινες γνωστικές ικανότητες, εμφανίζοντας έτσι χαρακτηριστικά που αποδίδουμε συνήθως σε ανθρώπινη συμπεριφορά, όπως για παράδειγμα την επίλυση προβλημάτων, την αντίληψη και κατανόηση εικόνων, τη μάθηση, την εξαγωγή συμπερασμάτων, την κατανόηση φυσικής γλώσσας κτλ.*»



Εικόνα 3. Σχεδιάγραμμα της Τεχνητής Νοημοσύνης

Μηχανική μάθηση

Η μηχανική μάθηση (Machine Learning, ML) είναι ένα υποσύνολο της AI που δίνει έμφαση στην ανάπτυξη αλγορίθμων ικανών να πραγματοποιούν συσχετίσεις και να «αναγνωρίζουν μοτίβα

μεταξύ των μεταβλητών των δεδομένων» μαθαίνοντας μέσα από τις διαδικασίες, προβλέποντας ή αποφασίζοντας (Mitchell, 2006), (Ayubcha et al., 2023).

Σε αντίθεση με τον παραδοσιακό προγραμματισμό των ρητών κανόνων (Ayubcha et al., 2023), οι αλγόριθμοι ML μπορούν να «μάθουν» μέσω δεδομένων «παραδειγμάτων» και κάποιες γενικές κατευθύνσεις. «Αυτή η ικανότητα μάθησης από το σύστημα ονομάζεται μηχανική μάθηση» (Βλαχάβας et al., 2020). Έτσι, πρωταρχικός στόχος της ML είναι να δώσει τη δυνατότητα στα συστήματα να βελτιώνουν την απόδοσή τους σε συγκεκριμένες εργασίες χωρίς να προγραμματίζονται ρητά για κάποιο συγκεκριμένο σενάριο. Οι μέθοδοι ML είναι καταλληλότερες για την επεξεργασία μικρότερου όγκου δεδομένων (Fouladi et al., 2022).

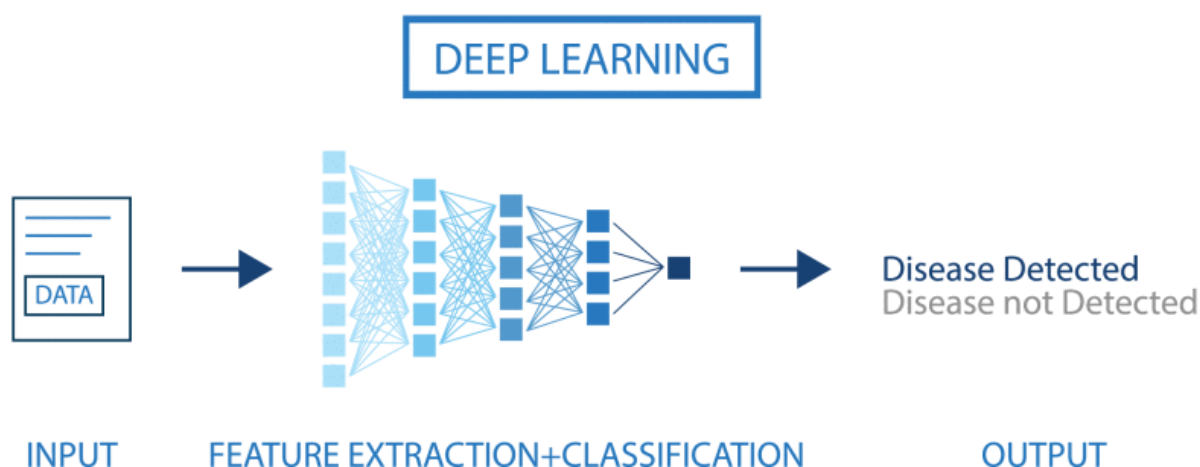
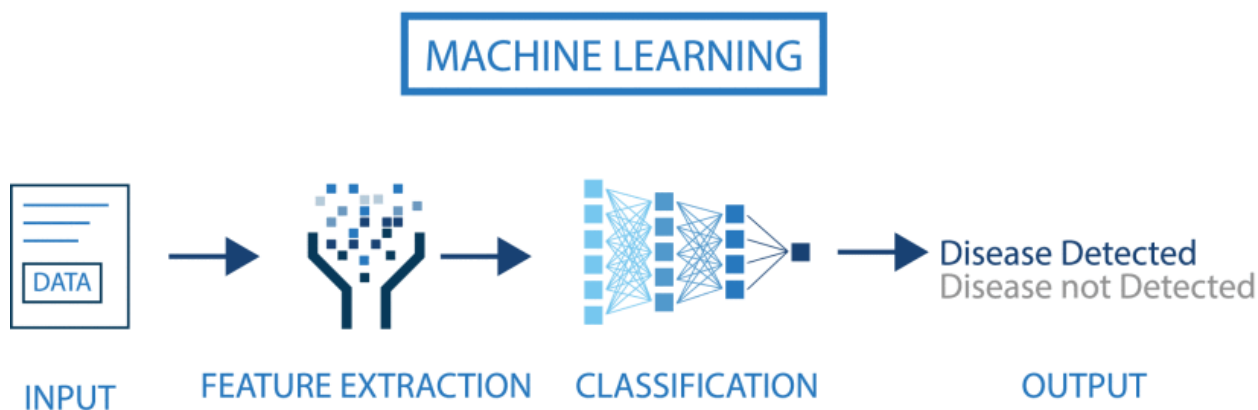
Παραδείγματα ML είναι οι SVM, ο Random Forest, μια μέθοδος συλλογικής μάθησης, ο αλγόριθμος των k- πλησιέστερων γειτόνων (k – Nearest Neighbors, k-NN), μια μέθοδος βασισμένη σε περιπτώσεις και ο απλός ταξινομητής (Bayes simple/ naïve Bayes) (Βλαχάβας et al., 2020).

Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANN) είναι μοντέλα εμπνευσμένα από τη δομή του ανθρώπινου εγκεφάλου. Αποτελούνται από «πλήθος στοιχειωδών υπολογιστικών μονάδων», τους «τεχνητούς νευρώνες», οι οποίοι βρίσκονται διασυνδεδεμένοι (interconnected), οργανωμένοι σε επίπεδα (layers). Κάθε επίπεδο επεξεργάζεται τα δεδομένα εισόδου και μεταβιβάζει την έξοδο στο επόμενο επίπεδο, επιτρέποντας στο μοντέλο να μαθαίνει σύνθετα μοτίβα και αναπαραστάσεις. Οι μεταβλητές των συνδέσεων μεταξύ των «νευρώνων» λέγονται βάρη (weights). Τα αρχικά τυχαία βάρη του δικτύου τροποποιούνται «μαθαίνουν» κατά τη διάρκεια εκπαίδευσης του ANN, με σκοπό αυτό να λειτουργήσει σωστά, επιτελώντας την εργασία ή λύνοντας το εκάστοτε πρόβλημα (Βλαχάβας et al., 2020).

Βαθιά Μάθηση

Υποσύνολο της μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιεί Βαθιά Νευρωνικά Δίκτυα (Deep Neural Networks, DNN) είναι η βαθιά μάθηση (Deep Learning, DL) (Ebrahimighahnavieh et al., 2020). Η τελευταία μπορεί να εξάγει, χωρίς διαμεσολάβηση, τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά (features) από τα «ακατέργαστα δεδομένα εισόδου» (Fouladi et al., 2022). DNN ονομάζονται τα ANN, τα οποία εκπαιδεύονται με πολλά κρυφά επίπεδα ($>>2$). Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι το Συνελικτικό Νευρωνικό Δίκτυο (Convolutional Neural Network, CNN) (Βλαχάβας et al., 2020). Στην **Εικόνα 4** παρουσιάζονται αδρά τα βήματα και οι διαφορές της μηχανικής και βαθιάς μάθησης.



Εικόνα 4. Αδρά τα βήματα και διαφορές βαθιάς και μηχανικής μάθησης (Khan et al., 2021)

Μάθηση Μεταφοράς

Γνώση που έχει αποκτηθεί σε ένα πεδίο μπορεί να μεταφερθεί σε ένα άλλο συναφές. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη μάθηση μεταφοράς (Transfer Learning, TL). Έτσι, επιτυγχάνεται ταχύτερη μάθηση με λιγότερα δεδομένα (Russell and Norvig, 2021). Δηλαδή, το μοντέλο προ-εκπαιδεύεται σε ένα έργο προέλευσης, αποκτώντας χρήσιμη γνώση και έπειτα επαν-εκπαιδεύεται και δοκιμάζεται στην εργασία στόχο (Fabrizio et al., 2021). Η μάθηση μεταφοράς συνηθίζεται σε εφαρμογές βαθιάς μάθησης και βοηθά σε περιπτώσεις ανεπάρκειας δεδομένων για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας.

Κύριοι τύποι μάθησης

Οι τύποι μάθησης καθορίζονται από τους τύπους ανατροφοδότησης (feedback) που μπορεί να συνοδεύουν τις εισόδους. Ωστόσο, στην πραγματικότητα τα όρια διαφοροποίησής τους δεν είναι πάντοτε σαφή (Russell and Norvig, 2021). Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται οι κύριοι τύποι

μάθησης και τα χαρακτηριστικά τους (Russell and Norvig, 2021), (Filippini et al., 2020), (Βλαχάβας et al., 2020), (Fabrizio et al., 2021), (Γεωργούλη, 2015).

Κύριοι τύποι μάθησης	Περιγραφή	Παραδείγματα εργασιών
Μάθηση με επίβλεψη (supervised learning)	Το σύνολο δεδομένων που εκπαιδεύεται ο αλγόριθμος αποτελείται από επισημασμένα δεδομένα, (labelled data). Υπάρχουν ζεύγη παραδειγμάτων εισόδου και στόχων εξόδου, που με βάση αυτά, ο πράκτορας παρατηρεί και μαθαίνει αυτόματα συναρτήσεις αντιστοίχισης εισόδων - εξόδων. Κάποιος "επιβλέπει" δίνοντας τη σωστή τιμή εξόδου της συνάρτησης για τα αντίστοιχα δεδομένα που μαθαίνει.	Παλινδρόμηση (regression) και η ταξινόμηση (classification)
Μάθηση χωρίς επίβλεψη (unsupervised learning)	Η μάθηση χωρίς επίβλεψη περιλαμβάνει την εκπαίδευση αλγορίθμων σε μη επισημασμένα δεδομένα «unlabelled data». Ο «πράκτορας» ανακαλύπτει, χωρίς ρητή ανατροφοδότηση, μοτίβα, συσχετίσεις παρατηρώντας στην είσοδο. Δεν υπάρχει η ανάγκη ανθρώπινης παρέμβασης ή παράγοντα «επίβλεψης».	Ομαδοποίηση (clustering) και ανάλυση κύριων συνιστωσών (Principal Component Analysis)
Ενισχυμένη μάθηση (reinforcement learning)	Ο «πράκτορας» μαθαίνει να λαμβάνει διαδοχικές αποφάσεις - στρατηγικές ενεργειών «αλληλεπιδρώντας» με το «περιβάλλον», στοχεύοντας στην εύρεση της βέλτιστης συμπεριφοράς, μέσω δοκιμής και σφάλματος και λαμβάνοντας ανατροφοδότηση με τη μορφή «ανταμοιβών» βάση των ενεργειών του οδηγείται σε μια τελική κατάσταση έχοντας ξεκινήσει από μια αρχική.	Προβλήματα Σχεδιασμού (Planning), όπως για παράδειγμα ο έλεγχος κίνησης ρομπότ και η βελτιστοποίηση εργασιών σε εργοστασιακούς χώρους
Ημι – επιβλεπόμενη μάθηση (semi – supervised learning)	Οι αλγόριθμοι εκπαιδεύονται συνδυάζοντας δεδομένα επισημασμένα και μη. Παρέχονται και χρησιμοποιούνται ορισμένα επισημασμένα παραδείγματα, ώστε από ένα μεγάλο σύνολο μη επισημασμένων να εξαχθούν περισσότερες πληροφορίες.	Ένα παράδειγμα ημί - επιβλεπόμενης μάθησης είναι η αυτοεκπαίδευση (self – training)

Πίνακας 2. Οι κύριοι τύποι μάθησης και τα χαρακτηριστικά τους

Αναφορά στις βάσεις δεδομένων

Σημαντικές «πηγές» για τη λειτουργία εφαρμογών τεχνητής νοημοσύνης αποτελούν οι βάσεις δεδομένων. Διάφορες πρωτοβουλίες συλλογής δεδομένων έχουν κάνει την εμφάνισή τους τα τελευταία 20 χρόνια. Ορισμένες από αυτές είναι: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC), Alzheimer's Disease Sequencing Project (ADSP), Dementias Platform UK (DPUK), AlzGene, Global Alzheimer's Association Interactive Network (GAAIN), National Centralized Repository for Alzheimer's Disease and

Related Dementias (NCRAD), Genetics of Alzheimer's Disease Data Storage Site (NIAGADS). Τα δεδομένα που συλλέγονται σε αυτές τις βάσεις αφορούν νευροψυχολογικές και κλινικές εξετάσεις, νευροαπεικονίσεις, βιοδείκτες εγκεφαλονωτιαίου υγρού και αίματος και δεδομένα γενετικής. Επίσης, η Gene Expression Omnibus (GEO), είναι βάση δεδομένων omics, όπου συλλέγονται δεδομένα λειτουργικής γονιδιωματικής και για τη AD. Τέλος, η DementiaBank συγκεντρώνει γλωσσικά δεδομένα για την άνοια, όπως αρχεία ήχου και μετεγγραφές (Fabrizio et al., 2021).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στόχοι

Στόχος αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης αποτελεί η διεξοδική αναζήτηση των ερευνητικών πηγών των τελευταίων δεκατριών ετών (2011 – 2023), που περιλαμβάνουν τη διάγνωση ή/ και ανίχνευση ή/ και πρόγνωση της ήπιας AD μέσω των συστημάτων της τεχνητής νοημοσύνης, προκειμένου να προσδιοριστεί η τρέχουσα κατάσταση, οι βέλτιστες εφαρμογές, τα οφέλη και τα κενά αυτού του ερευνητικού πεδίου με σκοπό την προώθηση της έρευνας και κατ' επέκταση τη βελτίωση της κλινικής πράξης και του βιοτικού επιπέδου των ασθενών.

Στο πλαίσιο των ευρύτερων ερωτημάτων, αν, δηλαδή, τα συστήματα AI βοηθούν στις διαγνωστικές, ανιχνευτικές, προγνωστικές διαδικασίες της ήπιας AD και πόσο χρήσιμη είναι η αξιοποίηση αυτής της τεχνολογίας για τα εν λόγω προβλήματα, τίθενται τα παρακάτω ερωτήματα:

- 1 Ποιες εφαρμογές των συστημάτων AI εντοπίστηκαν;
- 2 Ποιοι τύποι δεδομένων παρατηρούνται πιο συχνά;
- 3 Ποιες βάσεις συνόλων δεδομένων αξιοποιήθηκαν;
- 4 Ποιες μέθοδοι αναδείχτηκαν ως επικρατέστεροι;
- 5 Ποια είναι τα τρέχοντα επίπεδα ακρίβειας και άλλων μέτρων αξιολόγησης;
- 6 Ποιοι επιπρόσθετοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα;

Μεθοδολογία

Στην παρούσα ανασκόπηση ακολουθήθηκε σαφώς καθορισμένη μεθοδολογία στοχεύοντας στην αντικειμενικότερη προσέγγιση. Για τον σκοπό αυτό εκπονήθηκε υπό τις κατευθύνσεις του καταλόγου ελέγχου και της δήλωσης Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Rethlefsen et al., 2021), (Page et al., 2021).

Κριτήρια επιλεξιμότητας

Βάση των στόχων και των ερωτημάτων που τέθηκαν προέκυψαν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.

Κριτήρια ένταξης:

1. Η συμπερίληψη ερευνητικών δημοσιεύσεων
2. Το εύρος των ετών 2011 – 2023, καθώς φαίνεται να είναι η περίοδος που παρατηρείται η σταδιακή αύξηση του ερευνητικού ενδιαφέροντος και της τεχνολογικής προόδου.
3. Η αγγλική γλώσσα γραφής των μελετών.

4. Διάγνωση ή αναγνώριση ή ανίχνευση ή πρόβλεψη της ήπιας AD καθώς τόσο η ανίχνευση, όσο και η πρόβλεψη της ήπιας AD μπορούν να λειτουργήσουν επικουρικά στη διάγνωση της.
5. Η αναφορά των όρων "mild AD" ή/ και "mild dementia" στις μελέτες που ταξινομούσαν δεδομένα ασθενών με AD στα στάδια "mild – moderate – severe" («ήπιο – μέτριο – σοβαρό» στάδιο).
6. Η χρήση τεχνολογιών τεχνητής νοημοσύνης, με δεδομένα οποιασδήποτε τροπικότητας.
7. Η επαρκής παράθεση των δεδομένων εισόδου, των τεχνολογιών, των αποτελεσμάτων.

Κριτήρια αποκλεισμού:

1. Απορρίφθηκαν επιστολές, γνώμες, σχόλια, τίτλοι συνεδρίων, Posters, κεφάλαια βιβλίων.
2. Καταγραφές προγενέστερες του 2011.
3. Οι μελέτες γραμμένες σε γλώσσα διαφορετικής των αγγλικών.
4. Καταγραφές που αναφέρονταν σε πειράματα ζώων ή αποκλειστικά σε συνθετικά δεδομένα ή αναπαραστάσεις δεδομένων.
5. Μελέτες που δεν αφορούσαν το ήπιο στάδιο της AD. Απορρίφθηκαν οι μελέτες με τον όρο dementia ή AD, χωρίς ρητή αναφορά στον όρο "mild AD" ή τον όρο "mild dementia", λόγω AD.
6. Έρευνες που δεδομένα ήπιας AD συμπεριλαμβάνονταν με δεδομένα άλλων σταδίων της AD.
7. Μελέτες που δεν αναφέρονταν σε συγκεκριμένη τεχνολογία τεχνητής νοημοσύνης.
8. Έρευνες με μη επαρκή παρουσίαση των μεθόδων ή/και των δεδομένων ή/και των αποτελεσμάτων τους (με σκοπό τη δυνατότητα αξιολόγησης της επιλεξιμότητας σύμφωνα με τα κριτήρια).
9. Απόρριψη όσων καταγραφών ήταν ανέφικτη η ανάκτηση ολόκληρου του άρθρου.

Πηγές πληροφοριών - Στρατηγική αναζήτησης - Διαδικασία επιλογής - Συλλογή δεδομένων

Για τον εντοπισμό των μελετών αναζητήθηκαν οι βάσεις δεδομένων Scopus και PubMed με τελευταίες ημερομηνίες αναζήτησης στις 4/09/2023 και 26/11/2023 στη Scopus και στην Pubmed αντίστοιχα.

Η **PubMed**, η οποία συντηρείται από την Εθνική Ιατρική Βιβλιοθήκη των ΗΠΑ, επιλέχθηκε λόγω της σχετικότητας και περιεκτικότητας των βιβλιογραφικών της αναφορών στον τομέα της βιοϊατρικής και των βιολογικών επιστημών. Η **Scopus** είναι μια, επίσης, ευρεία βάση δεδομένων

διεθνούς βιβλιογραφίας, εκτός των άλλων, στους τομείς της τεχνολογίας και της υγείας. Πραγματοποιήθηκε συμπληρωματική αναζήτηση στη Google Scholar για την ανάκτηση του πλήρους κειμένου ορισμένων πηγών.

Οι αναζητήσεις στις βάσεις δεδομένων πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση όρων, αναζητώντας στα πεδία των τίτλων, της περίληψης και των λέξεων κλειδιών με τους παρακάτω αλγόριθμους για τη βάση δεδομένων Scopus και PadMed αντίστοιχα.

- 1) (diagnosis OR detection OR identification OR prognosis) AND (mild OR "early stage") AND ("Alzheimer's disease" OR ad) AND ("artificial intelligence" OR ai OR "machine learning" OR "deep learning" OR "automated classification")
- 2) (((diagnosis[Title/Abstract] OR detection[Title/Abstract] OR identification[Title/Abstract] OR prognosis[Title/Abstract])) AND (mild[Title/Abstract] OR "early stage"[Title/Abstract])) AND ("Alzheimer's disease"[Title/Abstract] OR AD[Title/Abstract])) AND ("artificial intelligence"[Title/Abstract] OR AI[Title/Abstract] OR "machine learning"[Title/Abstract] OR "deep learning"[Title/Abstract] OR "automated classification"[Title/Abstract])

Μέσω αυτής της αναζήτησης προέκυψε το σύνολο των 2.302 καταγραφών, 1695 από τη βάση δεδομένων Scopus και 607 καταγραφές από την βάση δεδομένων Pubmed. Εφόσον αφαιρέθηκαν οι διπλότυπες καταγραφές, τέθηκαν, βάση των κριτηρίων επιλεξιμότητας της ανασκόπησης, οι περιορισμοί αναφορικά με τα έτη, τη γλώσσα και το είδος της πηγής.

Έπειτα, κατά τη **διαδικασία επιλογής**, το σύνολο των 1659 καταγραφών που προέκυψαν εξετάστηκαν περαιτέρω στα στάδια του ελέγχου και της συμπερίληψης, με τα αντίστοιχα κριτήρια. Η διαδικασία αναφέρεται λεπτομερώς στη επόμενη ενότητα και στο διάγραμμα ροής PRISMA.

Προκειμένου να απαντηθούν τα ερωτήματα που τέθηκαν, να πραγματοποιηθούν συσχετίσεις και να εξαχθούν τα ανάλογα συμπεράσματα **συλλέχθηκαν** τα αντίστοιχα δεδομένα από τις συμπεριλαμβανόμενες έρευνες και συγκεντρώθηκαν σε πίνακα. Δεδομένα όπως:

1. Στοιχεία των άρθρων (τίτλος άρθρου, συγγραφέας, έτος, DOI).
Στοιχεία μελέτης (τύπος μελέτης, σκοπός πχ διάγνωση ή πρόβλεψη).
2. Πληροφορίες σχετικές με το σύστημα ΑΙ (τύπος, μέθοδος, με/ χωρίς επίβλεψη, στόχος, αρχιτεκτονική αλγορίθμου, αριθμός τάξεων).
3. Πληροφορίες του συνόλου των δεδομένων (βάσεις δεδομένων, ομάδα και μέγεθος δείγματος, δεδομένα εκπαίδευσης, ελέγχου και επικύρωσης).

4. Φύση των δεδομένων (τροπικότητα, περιοχές ενδιαφέροντος, έργα, χαρακτηριστικά, συλλογή και εξαγωγή χαρακτηριστικών).
5. Προ-επεξεργασία δεδομένων (μέθοδοι/ τεχνικές προ-επεξεργασίας, τεχνικές διαχείρισης δεδομένων εισόδου (πχ voxel- based).
6. Παράμετροι εκπαίδευσης.
7. Πληροφορίες σχετικές με τη μείωση της υπερπροσαρμογής (overfitting), τη γενικευσιμότητα (generalizability), την ερμηνευσιμότητα (intepretability).
8. Πληροφορίες τεχνικών βελτιστοποίησης (optimization), βασικού ρυθμού μάθησης (base learning rate).
9. Μέτρα επίδοσης: Ακρίβεια (Accuracy), Ευαισθησία (Sensitivity), Εξειδίκευση (Specificity), ROC AUC, Ευστοχία (Precision), F1.

Μεροληψία

Παράμετρος μεγίστης σημασίας κατά τη διεξαγωγή μιας βιβλιογραφικής ανασκόπησης αποτελεί ο κίνδυνος μεροληψίας. Για την αποφυγή αυτού του κινδύνου προσδιορίστηκαν και ακολουθηθήκαν συγκεκριμένα κριτήρια, πραγματοποιήθηκε σχολαστική αναζήτηση πηγών με τη χρήση συγκεκριμένων λέξεων κλειδιών και λογικών τελεστών. Εν τέλει, συμπεριλήφθηκαν τα άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης. Ωστόσο, μειονέκτημα της παρούσας εργασίας, που φέρει τον κίνδυνο της μεροληψίας, αποτελεί το γεγονός πως τα στάδια εκπονήθηκαν από έναν ελεγκτή.

Αποτελέσματα:

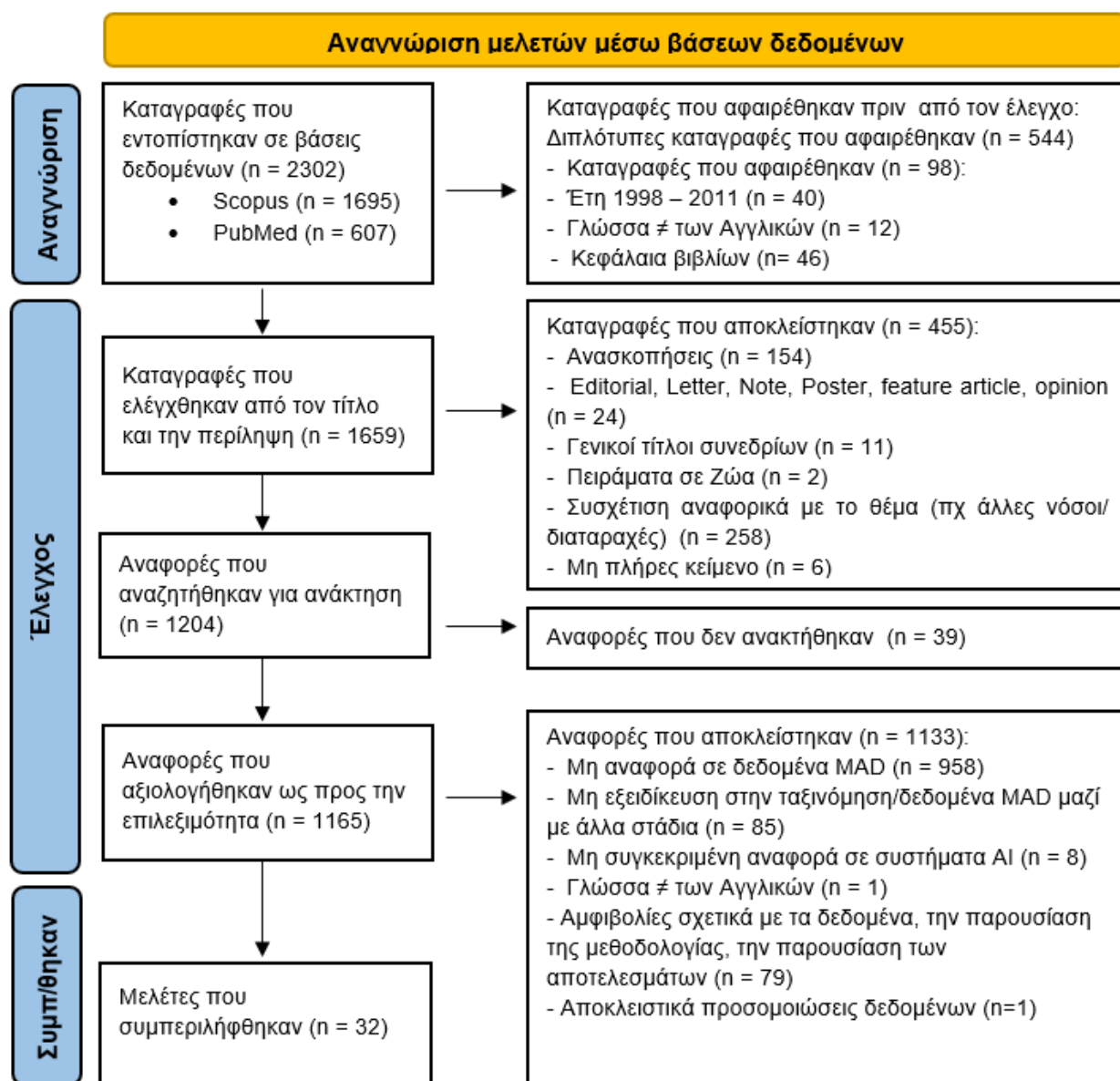
Αποτελέσματα αναζήτησης

Το σύνολο των καταγραφών (2.302) που προέκυψε από τις στρατηγικές αναζήτησης εξετάστηκε περαιτέρω. Καταρχάς, αφαιρέθηκαν οι διπλότυπες καταγραφές και έπειτα όσες δεν πληρούσαν τα κριτήρια. Ως εκ τούτου αφαιρέθηκαν: καταγραφές εκτός ετών ενδιαφέροντος, καταγραφές που δεν ήταν γραμμένες στην αγγλική γλώσσα και τα κεφάλαια βιβλίων.

Τα υπόλοιπα 1659 άρθρα ελέγχθηκαν εκ νέου. Η συμπερίληψη των καταγραφών προσδιορίστηκε μέσω του τίτλου, της περίληψης. Έτσι, 455 άρθρα αποκλείστηκαν, καθώς πληρούσαν έναν τουλάχιστον από τους όρους αποκλεισμού, όπως ορίζονται στα κριτήρια.

Από τις (1204) αναφορές, που αναζητήθηκαν για ανάκτηση, 39 δεν ανακτήθηκαν, λόγω περιορισμών εισόδου, και οι (1165) αξιολογήθηκαν ως προς την επιλεξιμότητα, βάση ολόκληρου του κειμένου. Με αποτέλεσμα στο τέλος να συμπεριληφθούν 32 μελέτες.

Οι τελευταίες απαρτίζουν το σύνολο της ανασκόπησης για την απάντηση των ερευνητικών ερωτημάτων, που τέθηκαν στην αρχή της παρούσας ενότητας. Ακολουθεί το διάγραμμα ροής PRISMA, **Εικόνα 5**.



Εικόνα 5. Το διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης (MAD = Mild AD*)

Περιγραφή αποτελεσμάτων

Μέθοδοι μηχανικής μάθησης απαντώνται σε αρκετές μελέτες. Οι (Gosztolya et al., 2019) με τη χρήση SVM με γραμμικό πυρήνα linear kernel και διαδικασίες αυτόματης αναγνώρισης της ομιλίας (Automatic Speech Recognition, ASR) πραγματοποίησαν πειράματα διάκρισης για την ανίχνευση της ήπιας AD και της MCI. Μεταξύ των περαμάτων, αυτό που συγκέντρωσε την καλύτερη βαθμολογία περιελάμβανε τον συνδυασμό των χαρακτηριστικών: δημογραφικών, «ακουστικών» (όπως ρυθμός ομιλίας) και «γλωσσικών» (όπως σημασιολογία, μορφολογία) επιτυγχάνοντας διάκριση μεταξύ των κατηγοριών 2 τάξεων: MCI vs ήπιας AD και υγείων vs ήπιας

AD και τριών τάξεων: υγείων vs ήπιας AD vs MCI με ακρίβεια 80%, 86% και 69.3%, αντίστοιχα. Λόγω του περιορισμένου αριθμού δεδομένων για την αποφυγή της «κρυφοκάλυψης» και της πιθανής μεροληψίας εφαρμόστηκε 5-fold cross validation, με χρήση nested cross-validation. Η ASR της συγκεκριμένης μεθόδου για αναγνώριση της ομιλίας, εκπαιδεύτηκε χρησιμοποιώντας ένα DNN τριών στρωμάτων. Οι (Clarke et al., 2021), παρομοίως, εφάρμοσαν τεχνικές επεξεργασίας φυσικής γλώσσας Natural Language Processing (NLP) και μηχανική μάθηση, SVM, αξιοποιώντας δεδομένα προφορικού λόγου με σκοπό την ταξινόμηση ασθενών με ήπια AD, MCI και των υγείων, συγκρίνοντας την ακρίβεια των διάφορων γλωσσικών χαρακτηριστικών. Στην ταξινόμηση των υγείων vs ήπιας AD επιτεύχθηκε ισορροπημένη ακρίβεια (balanced accuracy): 90%, 75%, 71%, 68%, 59% αντίστοιχα για τα έργα: ONR: Ανάκληση γνωστού παραμυθιού, CS: «συνομιλιακός λόγος» με χρήση χάρτη οδηγίων (Map Task), NNR: Αφήγηση μυθιστορήματος με εικόνες, PR: Ανάκληση διαδικασίας καθημερινής δραστηριότητας, PD: Περιγραφή εικόνας. Οι (Long et al., 2017) πρότειναν SVM με γραμμικό πυρήνα (linear kernel) και τη χρήση παραμόρφωσης (deformation) ως μέτρο διαφοροποίησης μεταξύ των υποκειμένων, χρησιμοποιώντας δεδομένα MRI υπολόγισαν και ανέλυσαν μορφολογικές αλλαγές περιοχών του εγκεφάλου. Στην ταξινόμηση υγείων vs ήπιας AD με περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) τη φαιά ουσία ολόκληρου του εγκεφάλου ή τον κροταφικό λοβό πέτυχαν 96,5% ακρίβεια. Άλλες περιοχές ενδιαφέροντος είχαν ως αποτέλεσμα χαμηλότερα αποτελέσματα.

Σε μελέτη των (Cicalese et al., 2020) συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα χρήσης δεδομένων που προέκυψαν από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (Electroencephalography, EEG), με εκείνα της λειτουργικής Φασματοσκοπίας Εγγύς Υπέρυθρου (functional Near-Infrared Spectroscopy, fNIRS) και του συνδυασμού τους EEG-fNIRS για την πολυταξική ταξινόμηση (υγείων vs MCI vs ήπιας AD vs μέτριας μαζί με σοβαρής AD) εφαρμόζοντας μηχανικής μάθησης, τη γραμμική ανάλυση διάκρισης (Linear Discriminant Analysis, LDA). Ο συνδυασμός των δεδομένων EEG-fNIRS φάνηκε να υπερτερεί με 79,31 % ακρίβεια. Ενώ, η μέθοδος που παρουσιάζουν οι (Elgammal et al., 2022) βασίζεται στην εξαγωγή 10 χαρακτηριστικών από εικόνες MRI με τη χρήση πολυκλασματικής ανάλυσης (multifractal analysis) και τη χρήση εποπτευόμενης μάθησης, του αλγορίθμου k-NN ταξινομώντας στάδια της άνοιας της AD και ομάδας ελέγχου έχοντας ακρίβεια 99.4%.

Ορισμένες μελέτες εφάρμοσαν **περισσότερες από μία μεθόδους** και τις σύγκριναν. Με στόχο την πρώιμη διάγνωση της AD οι (Oommen D and Arunnehr J, 2022) πρότειναν τέσσερις τεχνικές μηχανικής μάθησης και ταξινόμηση πολλών κλάσεων: υγιείς vs MCI vs ήπια AD vs μέτρια AD. Κυρίαρχη τεχνική αναδείχτηκε η SVM, η οποία έλαβε αποτελέσματα μέσης ακρίβειας 98,10%. Στη μελέτη αξιοποιήθηκαν δεδομένα MRI. Οι (Filippini et al., 2020) διερεύνησαν τις διαφορές στη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος μέσω δεδομένων θερμικής υπέρυθρης

απεικόνισης (Thermal infrared imaging (IRI)), μεταξύ των ασθενών ήπιας AD και μια ομάδας ελέγχου κατά την εκτέλεση δοκιμασιών γνωστικής αξιολόγησης MMSE. Για την διάκριση εφαρμόστηκαν Παλινδρόμηση Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Regression, **SVR**) και ο Partial Least Square Regression (**PLSR**) έχοντας ως αποτέλεσμα 85% και 80% ακρίβεια αντίστοιχα. Ο **SVR** αποτελεί μια επέκταση του γνωστού αλγορίθμου SVM. Η μέθοδος **PLSR** είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική παλινδρόμησης που γενικεύει και συνδυάζει χαρακτηριστικά από την ανάλυση κύριων συνιστωσών και την πολλαπλή παλινδρόμηση. Οι (Eyigoz et al., 2020), σε μια διαχρονική μελέτη, εστίασαν στη χρήση μεθόδων μηχανικής μάθησης για την **πρόβλεψη** μελλοντικής εμφάνισης της ήπιας AD σε υποκείμενα με φυσιολογικούς γνωστικούς δείκτες αξιοποιώντας γλωσσικές και δημογραφικές μεταβλητές και μεθόδους αυτόματης γλωσσικής ανάλυσης. Οι μέθοδοι **Logistic Regression** και **Naïve Bayes** πέτυχαν πρόβλεψη ακρίβειας 70% και 69% αντίστοιχα.

Δεδομένα MRI χρησιμοποιήθηκαν στην εφαρμογή του **προτεινόμενου** από τους (Liu et al., 2022) αλγορίθμου εποπτευόμενης μηχανικής μάθησης, Large Margin and Local Structure - Sparse Representation Classifier (**LMLS-SRC**), ο οποίος στη σύγκριση του με άλλους αναδείχθηκε αποτελεσματικότερος. Η μέθοδος που πρότειναν οι Kim & Lee (2018), «Multi-modal Sparse Hierarchical Extreme Learning Machine» (**MSH-ELM**) βασίζεται σε ένα νευρωνικό δίκτυο, γνωστό ως «Extreme Learning Machine», με αραιό αυτόματο κωδικοποιητή ELM (sparse ELM Auto Encoder, **sELM-AE**). Η ενσωμάτωση πληροφοριών από διαφορετικού τύπου δεδομένα, όπως δομική MRI, 18- FDG-PET και εγκεφαλονωτιαίου υγρού, επέτρεψε την αξιολόγηση της ιεραρχικής αναπαράστασης των χαρακτηριστικών (feature representation) χρησιμοποιώντας τον ταξινομητή kernel-based extreme learning machine (**KELM**) με μέση ακρίβεια στη διάκριση της ήπιας AD vs υγείων, 97.12%. Στη μελέτη η μέθοδος συγκρίθηκε και με τη χρήση άλλων ταξινομητών (Kim and Lee, 2018). Μεταξύ των στόχων των (Chu et al., 2023) ήταν και η διάκριση της ήπιας AD από τους υγιείς με τη δοκιμή διαφόρων αλγορίθμων μηχανικής μάθησης αξιοποιώντας χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από τις φασματικές αναλύσεις Holo-Hilbert, Holo-Hilbert Spectral Analysis (HHSA) των ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων ηρεμίας (rsEEG) των υποκειμένων. Στα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάστηκε ο αποτελεσματικότερος αλγόριθμος, **Bagging**, για τον συγκεκριμένο στόχο, με ακρίβεια 86%. Τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζονται περιοχές του εγκεφάλου από τη AD διερεύνησαν οι (Shahzadi et al., 2023). Πραγματοποιήθηκε ταξινόμηση πολλών τάξεων σταδίων της AD με τη χρήση Voxel εξαγόμενα από δεδομένα fMRI ηρεμίας και την εφαρμογή 10 αλγορίθμων μηχανικής μάθησης. Καλύτερα αποτελέσματα παρουσιάζει ο αλγόριθμος **Ada Boost** με ακρίβεια 98.61%.

Ένα σύνολο αλγορίθμων (ensemble classifiers) αξιοποιήθηκε στη μελέτη των (Farhan et al., 2014). Στα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν για τη διάκριση μεταξύ της ήπιας AD και της

ομάδας ελέγχου αξιολογήθηκαν 3 μοντέλα ταξινόμησης: **SVM**, **MLP**, **Decision Tree J48** και το σύνολο «**ensemble**», δηλαδή ο συνδυασμός αυτών των ταξινομητών που λειτούργησε με πλειοψηφική ψηφοφορία (majority voting). Στη μελέτη αξιοποιήθηκαν χαρακτηριστικά δεδομένων εικόνων MRI μεμονωμένα, σε συνδυασμούς και στο σύνολό τους. Το σύνολο «**ensemble**» των ταξινομητών φάνηκε να παρουσιάζει τα καλύτερα αποτελέσματα από τον κάθε ταξινομητή ξεχωριστά 93,75% ακρίβεια, ενώ από τα χαρακτηριστικά ο όγκος του αριστερού υπόκαμπου αναδείχτηκε κορυφαίο χαρακτηριστικό στο σύνολο όλων των πειραμάτων. Οι (Farhan et al., 2014), που διεξήγαγαν τη μελέτη τόνισαν τη σημασία των μικρών συνόλων χαρακτηριστικών αναφορικά με τη μείωση του υπολογιστικού κόστους.

Η **βαθιά μάθηση** εφαρμόζεται επίσης σε εργασίες διάκρισης της AD. Οι (El-Latif et al., 2023) πρότειναν **CNN** για την ανίχνευση και την ταξινόμηση της AD σε στάδια (υγιείς, MCI, ήπια AD, μέτρια AD) αξιοποιώντας MRI δεδομένα από τη βάση δεδομένων Kaggle. Το συγκεκριμένο μοντέλο αποτελούνταν μόνο από επτά στρώματα, συνδυάζοντας μεθόδους, όπως, της εξαγωγής χαρακτηριστικών και της ταξινόμησης σε ένα στάδιο χωρίς την ανάγκη βαθύτερων στρωμάτων (deeper layers), επιτυγχάνοντας 95,93% ακρίβεια. Αρχιτεκτονική **CNN** με δεδομένα MRI προτάθηκε και από στη μελέτη των (Mandal and Mahto, 2023). Για την ανίχνευση της AD και η ακρίβεια στη διάκριση των 3^{ων} κατηγοριών (υγιείς, ήπια AD, μέτρια AD) άνοια έφτασε το 99,05%. Το συγκεκριμένο μοντέλο CNN είχε 7.866.819 παραμέτρους (parameters). Οι (Mehmood et al., 2020) αξιοποίησαν τεχνικές επαύξησης δεδομένων, δημιουργώντας 10 επιπλέον εικόνες για κάθε διαθέσιμη εικόνα MRI, τις οποίες χρησιμοποίησαν ως δεδομένα στην εφαρμογή του μοντέλου Siamese convolutional neural network (**SCNN**), εμπνευσμένο από το **VGG-16**, με σκοπό την ταξινόμηση τριών σταδίων άνοιας της AD, επιτυγχάνοντας 99,05% ακρίβεια. Οι (Prakasam et al., 2022) για τη διάγνωση της AD χρησιμοποίησαν δεδομένα MRI συνδυάζοντας τις βάσεις δεδομένων ADNI και OASIS και με τη βοήθεια του **DenseNet 169** ταξινόμησαν τη AD στις κατηγορίες υγιείς, MCI, ήπια AD και μέτρια AD, αποδίδοντας 88,60% ακρίβεια. Οι (Ahmed et al., 2022) παρουσίασαν μια νέα αρχιτεκτονική CNN με μέτριο αριθμό παραμέτρων και μειωμένο υπολογιστικό κόστος «ιδανική» για την εκπαίδευση μικρών συνόλων δεδομένων. Στο μοντέλο χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος **Grad-CAM heat-map**, ο οποίος τόνισε τα χαρακτηριστικά που οδηγούν στην ταξινόμηση των δειγμάτων MRI για τη διάκριση σταδίων της AD. Για την εξισορρόπηση των κατηγοριών, αναφορικά με το μέγεθος των δεδομένων εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος Adaptive Synthetic (**ADASYN**), ο οποίος λειτούργησε επαυξητικά. Το αποτέλεσμα της ακρίβειας της μεθόδου ήταν 99.22%. Χαμηλότερη τιμή ακρίβειας επιτεύχθηκε σε μια παρόμοια μελέτη των (Murugan et al., 2021) με προτεινόμενη μια αρχιτεκτονική CNN για τη ταξινόμηση σταδίων της AD, με δεδομένα MRI από τη βάση Kaggle και την αντιμετώπιση της ανισορροπίας των κατηγοριών μέσω τεχνικής «**SMOTE**». Οι (Fareed et al., 2022), αποσκοπώντας

στη δημιουργία ενός συστήματος για την ταξινόμηση της AD, αξιοποίησαν δεδομένα MRI και τη μέθοδο CNN, στην οποία βασίστηκε μια νέα αρχιτεκτονική Alzheimer's Disease Detection Network (**ADD-Net**). Έμφαση δόθηκε στη μείωση των παραμέτρων και του υπολογιστικού κόστους. Η μέθοδος πέτυχε ακρίβεια 98.63%. Για την εξισορρόπηση του συνόλου δεδομένων εφαρμόστηκε το SMOTETOMEK, το οποίο χρησιμοποιεί k-NN. Οι Zhang et al. (2021) ανέπτυξαν ένα «πυκνό» CNN με μηχανισμό προσοχής (connection-wise attention mechanism) για εκμάθηση πολυεπίπεδων χαρακτηριστικών και διάκριση μεταξύ ήπιας AD και της ομάδας ελέγχου σε δεδομένα MRI της ADNI, με ακρίβεια 97.35% (Zhang et al., 2021). Ενώ οι (R.Shanthakumari et al., 2023) χρησιμοποίησαν **Inception- ResNet V2** με απόδοση ακρίβειας 78,97 %. Στη μελέτη των (Sharma et al., 2022) εφαρμόστηκε ένα μοντέλο CNN με **VGG16** σε δύο σύνολα δεδομένων της Kaggle το 1^ο περιλαμβάνει 5 κατηγορίες, ενώ το 2^ο 4, υγιείς και στάδια άνοιας λόγω AD. Η χρήση του **VGG16** βοηθά στην εξαγωγή των χαρακτηριστικών από τις MRI. Οι ταξινομήσεις των δύο συνόλων δεδομένων απέδωσαν ακρίβεια 90.4% και 71.1% για το 1^ο και το 2^ο αντίστοιχα. Τη μεγάλη διαφορά στις τιμές ακρίβειας ανάμεσα στις δύο κατηγοριοποιήσεις την απέδωσαν στις διαφορές μεγέθους των συνόλων δεδομένων και στις σχέσεις ισορροπίας και αναλογίας στα σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμής. Το **DeepCurvMRI**, ένα μοντέλο CNN στην εργασία πολλαπλής ταξινόμησης χρησιμοποιώντας την προσέγγιση διασταυρούμενης επικύρωσης leave-one-group-out (LOGO) πέτυχε ακρίβεια 98,62% ± 0,10% (Chabib et al., 2023).

Πολλά πραγματικά προβλήματα παρουσιάζουν κρυφές μεταβλητές (hidden variables) που συχνά ονομάζονται «latent variables» (Russell and Norvig, 2021). Στη μελέτη των (Suk et al., 2015) αναπτύχθηκε ένα μοντέλο βαθιάς μάθησης με Stacked Autoencoder (**SAE**) και για την ταξινόμηση ένας **SVM** πολλαπλών πυρήνων. Το μοντέλο εστιάζει στην αναπαράσταση των λανθανόντων χαρακτηριστικών σε δεδομένα MRI, 18-FDG-PET και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (Ab42, t-tau, p-tau). Αυτό το μοντέλο συνδυάζει τις λανθάνουσες πληροφορίες με τα αρχικά χαρακτηριστικά, καθιστώντας δυνατή την ακριβή διάκριση μεταξύ ήπιας νόσου Alzheimer και ομάδας ελέγχου, με ακρίβεια που φτάνει το 98.8% στα πλαίσια του πειράματος στα δεδομένα της ADNI.

Σε ορισμένες μελέτες εφαρμόστηκαν διαφορετικά μοντέλα βαθιάς μάθησης, μοντέλα με διαφοροποιήσεις και μοντέλα βαθιάς και μηχανικής μάθησης πραγματοποιώντας συγκρίσεις. Από τους (Di Giammarco et al., 2022) εφαρμόστηκαν δύο μοντέλα βαθιάς μάθησης το **STANDARD CNN** και το δίκτυο **ALEX NET**, το πρώτο αναπτύχθηκε από τους συγγραφείς. Για το καθένα εφαρμόστηκαν διαφορετικοί συνδυασμού υπερπαραμέτρων (hyper-parameter), όπως ο αριθμός των εποχών epochs, ο ρυθμός μάθησης learning rate και το μέγεθος της παρτίδας batch size. Και οι δύο αξιοποίησαν δεδομένα MRI 4^{ων} κατηγοριών της βάσης Kaggle ταξινομώντας τα με ακρίβεια 97.4% και 87.32% για τον **STANDARD CNN** και το δίκτυο **ALEX NET** αντίστοιχα.

Για την ανίχνευση και την κατηγοριοποίηση της AD σε 4 κατηγορίες (υγιείς, MCI, ήπια AD, μέτρια AD) οι (Singh and Mishra, 2022) πρότειναν τη μέθοδο CNN με ταξινομητή Softmax (δηλ. **CNN+Softmax**) επιτυγχάνοντας ακρίβεια ταξινόμησης 98,59 %, υψηλότερη από το μοντέλο σύγκρισης **CNN+SVM** (αντικατάσταση του πυκνού στρώματος του CNN με τον ταξινομητή SVM). Διάφοροι μέθοδοι μηχανικής μάθησης **k-NN**, **SVM**, δέντρα απόφασης (**Decision Tree**, **DT**), **LDA**, τυχαίο δάσος (**Random Forest**, **RF**), αλλά και ένα CNN δοκιμάστηκαν για την ταξινόμηση δεδομένων (fMRI) ασθενών 4^{ων} σταδίων της AD. Οι εικόνες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) αντλήθηκαν από τη βάση δεδομένων ADNI. Κατά τις διαδικασίες της μελέτης διαχωρίστηκαν σε 80% δεδομένα εκπαίδευσης και 20% δεδομένα δοκιμής. Από τις μεθόδους που εξετάστηκαν το **CNN** φάνηκε να αποφέρει υψηλότερη ακρίβεια, 96.7% (Amini et al., 2021).

Οι (Chew and Weng Chun, 2022) παρουσίασαν τον σχεδιασμό και τη δημιουργία ενός CNN για την ταξινόμηση σταδίων της AD (υγιείς, MCI, ήπια AD, μέτρια AD) με τη χρήση μιας προσέγγισης **μάθησης μεταφοράς** (transfer learning) επιτυγχάνοντας 98.71% ακρίβεια. Οι (Sharen et al., 2022) αξιοποίησαν ένα προεκπαιδευμένο (pre-trained) transfer learning μοντέλο με βάση το CNN, ονομαζόμενο **EfficientNetB7**. Το δίκτυο ολοκληρώθηκε περαιτέρω περιλαμβάνοντας και την εκπαίδευση ενός συνόλου εικόνων MRI από τη βάση δεδομένων Kaggle. Στη δοκιμή του το μοντέλο πέτυχε 89,7% ακρίβεια. Οι (Sharma et al., 2021) στη μελέτη τους παρουσιάζουν την εφαρμογή 8 μοντέλων μάθησης μεταφοράς (αρχιτεκτονικής **CNN**), τα οποία προ-εκπαιδεύτηκαν στη βάση δεδομένων ImageNet. Στο πρόβλημα της μελέτης που κλήθηκαν να λύσουν, την διάκριση δεδομένων MRI της βάσης δεδομένων Kaggle πέτυχαν αποτελέσματα ακρίβειας πάνω από 88.8% με κυρίαρχο μοντέλο το **VGG-16** το οποίο απέδωσε με 98% ακρίβεια. Τέλος, οι (Dhiman et al., 2022) πρότειναν ένα τροποποιημένο μοντέλο **inception v3**, αποτελούμενο από 12 μπλοκ (block), με την εφαρμογή του οποίου πέτυχαν 94,92% ακρίβεια και 94,94% ευαισθησία στην ταξινόμηση δεδομένων MRI. Στον **Πίνακα 3** παρατίθενται οι μελέτες με τις αντίστοιχες πληροφορίες εφαρμογής, όπως και τις τεχνολογίες ΑΙ και των τύπων των δεδομένων. Στη συζήτηση που έπεται για τον υπολογισμό των τιμών που θα αναφερθούν λαμβάνονται υπόψη μόνο οι καλύτερες τιμές.

Μελέτη	Σύνολα Δεδομένων	Μέθοδοι	Βάσεις Δεδομ.	Τύποι Δεδομ.	Κατηγορίες Δεδομ.	Ακρίβεια	Ευαισθησία	Εξειδίκευση	AUC	Ευστοχία	F1
(Gosztolya et al., 2019)	Healthy 25, MCI 25, Mild AD 25	SVM, linear kernel	Τοπική	Λόγου και Δημογρ.	Healthy vs Mild AD	86%	88%	87.50%		84.60%	86.30%
					MCI vs Mild AD	80%	88%	85.70%		75.90%	81.50%
					Healthy vs Mild AD vs MCI	69.30%					
(Clarke et al., 2021)	Healthy 25, MCI 12, Mild AD 13	SVM, linear kernel	Τοπική	Λόγου	Healthy vs Mild AD	ONR:90%, CS:75%, NNR:71%*	ONR:96%, CS:88%, NNR:76%	ONR:83%, CS:62%, NNR:65%	ONR:94%, CS:80%, NNR:73%		
(Long et al., 2017)	Healthy 135, sMCI 132, pMCI 95, Mild AD 65	SVM, linear kernel	ADNI	MRI	Healthy vs Mild AD	GM:96.5%, WM:96%, TEM:96.5%	GM:93.85%, WM:92.31%, TEM:95.39%	GM: 97.78%, WM: 97.78%, TEM: 97.04%	GM: 99.5%, WM: 99.3%, TEM: 98.4%		
(Cicalese et al., 2020)	Λήψη δεδομ. από: Healthy 8, MCI 8, Mild AD 6, Mod.AD/ Sev.AD 7	LDA	Τοπική	EEG-fNIRS	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD/ Sev.AD	79.31%	ΓΙΑ THN ΚΑΤΗΓ. Mild AD: 33%	ΓΙΑ THN ΚΑΤΗΓ. Mild AD: 91%		ΓΙΑ THN ΚΑΤΗΓ. Mild AD:100%	ΓΙΑ THN ΚΑΤΗΓ. Mild AD:50%
(Filippini et al., 2020)	Healthy 21, Mild AD 10	SVR, PLSR	Τοπική	Thermal Infrared Imaging	Healthy vs Mild AD	SVR:85%, PLSR:80%	SVR:90%, PLSR:80%	SVR:80%, PLSR:80%			
(Mehmood et al., 2020)	Healthy 87, Mild AD 105, Mod.AD 23 (έπειτα επαύξησης)	SCNN	OASIS	MRI	Healthy vs Mild AD vs Mod.AD	99.05%					
(El-Latif et al., 2023)	Healthy 3200, MCI 2240, Mild AD 896, Mod.AD 64 (έπειτα επαύξησης στα Mod.AD)	CNN	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	95.93%	95.88%			95.93%	95.90%
(Liu et al., 2022)	Healthy 1000, Mild AD 700, Mod.AD 620 (επαυξημένα Mod.AD)	Προτ./μεν ος: LMLS-SRC. Συγκρίθ. με: LD, LR, SRC, LC-KSVD, FDDL, SRDML	Kaggle	MRI	Healthy vs Mild AD vs Mod.AD	87.9%	89.25%	86.53%		88.71%	88.44%
	No AD 1000, very Mild AD 1000, Mild AD 720, Mod.AD 520 (επαυξημένα Mod.AD)				Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	85.54%	86.19%	84.51%		86.15%	85.34%
(Eyigoz et al., 2020)	80 Healthy (δεδομ. δοκιμής), 195 (δεδομ. εκπαίδευσης)	Logistic Regression, Naïve Bayes	FHS	Λόγου και Δημογρ.	Πρόγνωση της Mild AD	Logistic Regression: 70%, Naïve Bayes: 69%	Logistic Regression: 62%, Naïve Bayes: 62%		Logistic Regression: 74%, Naïve Bayes: 67%	Logistic Regression: 74%, Naïve Bayes: 71%	

(Fareed et al., 2022)	Healthy 3200, MCI 2240, Mild AD 896, Mod.AD 64 (έπειτα επαύξηση)	ADD-Net (CNN) με SMOTET OMEK (για επαύξηση)	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	97.05%	97%		99.89%	97%	97.05%
(Singh & Mishra, 2022)	Healthy 3200, MCI 2240, Mild AD 896, Mod.AD 64	Προτ/μεν ος: CNN+Soft max. Συγκρίθ. με: CNN + SVM	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	CNN+Softmax :98.59%, CNN + SVM 91.4%	ΓΙΑ THN KATHΓ. Mild AD:CNN+Soft max: 98%, CNN + SVM: 82%			ΓΙΑ THN KATHΓ. Mild AD: CNN+Soft max: 98%, CNN + SVM: 93%	ΓΙΑ THN KATHΓ. Mild AD:CNN+ Softmax: 98%, CNN + SVM: 87%
(Farhan et al., 2014)	Healthy 48, Mild AD 37	Ensemble ταξινόμη τών (SVM, MLP, Decision Tree J48), SVM, MLP, Decision Tree J48	OASIS	MRI	Healthy vs Mild AD	Ensemble: 93,75%, SVM: 93,75%, MLP: 93,75%, J48: 87:5%	Ensemble: 87.5%, SVM: 87.5%, MLP: 87.5%, J48: 75%	Ensemble: 100%, SVM: 100%, MLP: 100%, J48: 100%			
(Sharma et al., 2021)	Healthy 3200, MCI 2240, Mild AD 896, Mod.AD 64	VGG-16, DenseNet-169, Inception ResNet-V2, MobileNet-V2, ResNet-101, Inception-V3, ResNet-50, VGG-19	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	VGG-16: 98%, DenseNet-169: 95.94%, Inception ResNet-V2: 90.62%, MobileNet-V2: 93.75%, ResNet-101: 88.83%, Inception-V3: 88.91%, ResNet-50: 92.03%, VGG-19: 97.11%	VGG-16: 98%, DenseNet-169: 95.94%, Inception ResNet-V2: 90.62%, MobileNet-V2: 93.75%, ResNet-101: 88.83%, Inception-V3: 88.91%, ResNet-50: 92.03%, VGG-19: 97.11%			VGG-16: 98.01%, DenseNet-169: 95.97%, Inception ResNet-V2: 91.09%, MobileNet-V2: 93.78%, ResNet-101: 88.99%, Inception-V3: 89.05%, ResNet-50: 92.26%, VGG-19: 97.18%	VGG-16: 98.01%, DenseNet-169: 95.94%, Inception ResNet-V2: 90.67%, MobileNet-V2: 93.76%, ResNet-101: 88.87%, Inception-V3: 88.95%, ResNet-50: 92.07%, VGG-19: 97.12%
Prakasam et al., 2023)	Healthy 2560, MCI 1792, Mild AD 717, Mod.AD 52 (έπειτα επαύξηση)	DenseNet169-based S-CNN	ADNI/OASIS	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	88.60%					
(Chabib et al., 2023)	Healthy 3200, MCI 2240, Mild AD 896, Mod.AD 64	DeepCurveMRI (curvelet transform (CT) based CNN)	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	98.62% ± 0.10 %	99.05% ± 0.10 %	98.5% ± 0.03%			99.21% ± 0.08 %

(Ahmed et al., 2022)	Healthy 3200, MCI 2240, Mild AD 896, Mod.AD 64 (έπειτα επαύξηση)	DAD-Net (CNN architecture) with ADASYN (για επαύξηση)	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	99.22%	99.14%		99.90%	99.30%	99.19%
(Amini et al., 2021)	800 εκπαιδευσης, 200 δοκιμής	CNN, DT, SVM, RF, LDA, KNN	ADNI	fMRI	MCI vs Mild AD vs Mod.AD vs Sev.AD	CNN:96.7%, DT: 91.7%, SVM:85.8%, RF:85.1%, LDA:79.5%, KNN:77.5%	ΓΙΑ THN KATHΓ. Mild: CNN:95.2%, DT:94.3%, SVM:57.6%, RF:54.6%, LDA:50.2%, KNN:51.1%			ΓΙΑ THN KATHΓ. Mild: CNN:92.4%, DT:80.6%, SVM:80%, RF:97.7%, LDA:70.6%, KNN:70.1%	
(Shantha kumari et al., 2023)	Healthy 3200, MCI 2240, Mild AD 896, Mod.AD 64	Inception-ResNet V2 (CNN)	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	78.97%	76%		79%		78%
(Mandal & Mahto, 2023)	Healthy 3202, MCI 2242, Mild AD 892	CNN	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD	99.05%					
(Muruga n et al., 2021)	Healthy 2240, MCI 64, Mild AD 896, Mod.AD 3200 (έπειτα επαύξηση)	DEMNET (CNN) με SMOTE (για επαύξηση)	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	95.23%	95%			96%	95.27%
(Oomme n D & Arunnehr u J, 2022)	Healthy 3209, MCI 2240, Mild AD 896, Mod.AD 64	SVM, K-NN, Naïve Bayes, Decision Tree	ADNI	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	ΜΕΣΗ ACC: SVM: 98.1%, K-NN: 96.3%, Naïve Bayes: 88.7%, Decision Tree: 89%	ΓΙΑ THN KATHΓ. Mild AD: SVM: 98%, K-NN: 98%, Naïve Bayes: 95%, Decision Tree: 100%			ΓΙΑ THN KATHΓ. Mild AD: SVM:96%, K-NN: 93%, Naïve Bayes: 81%, Decision Tree: 76%	ΓΙΑ THN KATHΓ. Mild AD: SVM: 97%, K-NN: 95%, Naïve Bayes: 87%, Decision Tree: 86%
(Sharen et al., 2022)	Healthy 3220, MCI 2240, Mild AD 896, Mod.AD 64 (έπειτα επαύξηση)	pre-trained Efficient NetB7 (CNN based)	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	89,7%					
(Sharma et al., 2022)	Σύνολο 1. Healthy 3200, MCI 2210, Mild AD 896, Mod. AD 64	CNN with VGG16	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	90.40%	90.40%		96.90%	90.50%	90.40%
	Σύνολο 2. Healthy 3200, MCI 2240, Mild AD 890				Healthy vs MCI vs Mild AD	71.10%	71.10%		85%	71%	71%

(Chew & Weng Chun, 2022)	Healthy 2560, MCI 1792, Mild AD 717, Mod.AD 52 (έπειτα επαύξηση)	Efficient Nets (CNN) using transfer learning	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	98.71%	96%		100%	98%	97%
(Chu et al., 2023)	Healthy 51, Mild AD 61	Αποτελ. του Baging. Εφαρμόσ τηκαν κ.α χωρίς να αναγράφ ονται τα αποτελ.: LogitBoos t, Gentle adaptive boosting, Decision tree, SVM, Naïve Bayes, K-NN	Τοπική	rsEEG	Healthy vs Mild AD	0.86	94%	80%			
(Elgamm al et al., 2022)	Healthy 140, MCI 140, Mild AD 140, Mod. AD 140	K-NN with multifrac tal analysis	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	99.40%	100%	97.5% - 100%		97.6% - 100%	
(Dhiman et al., 2022)	Healthy 3200, MCI 1966, Mild AD 896, Mod. AD 64 (έπειτα επαύξηση)	Modified inception v3	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	94.92%	94.94%				
(Zhang et al., 2021)	Healthy 275, Mild AD 280	3D CAM-CNN (CNN with Connecti on-wise Attention Model)	ADNI	MRI	Healthy vs Mild AD	97.35%	97.10%	97.95%	99.70%		
(Di Giammar co et al., 2022)	Healthy 896, MCI 2240, Mild AD 896, Mod. AD 64	STANDAR D CNN, ALEX NET	Kaggle	MRI	Healthy vs MCI vs Mild AD vs Mod.AD	STANDARD CNN: 97.4%, ALEX NET: 87.32%	ΓΙΑ THN ΚΑΤΗΓ. (Mild AD): STANDARD CNN: 96.87%, ALEX NET: 96.87%		ΓΙΑ THN ΚΑΤΗΓ. (Mild AD): STANDARD CNN: 98.43%, ALEX NET: 94.14%	ΓΙΑ THN ΚΑΤΗΓ. (Mild AD): STANDAR D CNN: 100%, ALEX NET: 65.95%	ΓΙΑ THN ΚΑΤΗΓ. (Mild AD): STANDAR D CNN: 98.41%, ALEX NET: 78.48%

(Shahzadi et al., 2023)	Δεδομ. 18 ασθενών: MCI 1890, Mild AD 1890, Mod.AD 1890, Sev.AD 1890	AdaBoost , Linear SVM, Poly SVM, KNN, Decision Tree, Random Forest, Naïve Bayes, Neural Network	ADNI	r-fMRI με HHSA	MCI vs Mild AD vs Mod.AD vs Sev.AD	AdaBoost: 98.61%, Linear SVM: 90.28%, Poly SVM: 90.28%, KNN: 94.4%, Decision Tree: 88.89%, Random Forest: 94.44%, Naïve Bayes: 90.28%, Neural Network: 73.21%	AdaBoost: 98%, Linear SVM: 90%, Poly SVM: 90%, KNN: 94%, Decision Tree: 89%, Random Forest: 94%, Naïve Bayes: 90%, Neural Network: 74%			AdaBoost : 99%, Linear SVM: 91%, Poly SVM: 91%, KNN: 96%, Decision Tree:90% , Random Forest: 94%, Naïve Bayes: 92%, Neural Network: 74%	AdaBoost : 98%, Linear SVM: 90%, Poly SVM: 90%, KNN: 95%, Decision Tree: 89%, Random Forest: 94%, Naïve Bayes: 90%, Neural Network: 73%
(Suk et al., 2015)	Healthy 52, Mild AD 51, pMCI 43, sMCI 56	DL με SAE και για την ταξινόμ. SVM πολλαπλών πυρήνων	ADNI	MRI, 18-FDG PET, ENY	Healthy vs Mild AD	98.80%					
					MCI vs Mild AD	83.70%					
(Kim & Lee, 2018)	Healthy 52, Mild AD 51	Αποτελ. του: MSH-ELM με sELM-AE και για την ταξ.: KELM. (Συγκρ. Ταξινομ.: SK SVM, ELM, MK-SVM, SAE)	ADNI	MRI, 18-FDG PET, ENY	Healthy vs Mild AD	96.10%*, 97.12% **	98.08%	94.12%			* balance d accurac y ** mean accuraci es

Πίνακας 3: Κύρια Αποτελέσματα

Μελέτη	Δεδομένα Εκπαίδευσης	Δεδομένα δοκιμής	Επικύρωση/ Δεδομένα επικύρωσης
(Gosztolya et al., 2019)			5-fold cross validation, με nested cross-validation
(Clarke et al., 2021)	80%	20%	5-fold cross validation
(Long et al., 2017)			10-fold cross validation
(Cicalese et al., 2020)			Leave One Out Cross Validation (LOOCV)
(Filippini et al., 2020)			leave-one-subject-out cross-validation
(Mehmood et al., 2020)	80%	20%	
(El-Latif et al., 2023)	Healthy 2560, MCI 1792, Mild AD 717, Mod.AD 52	Healthy 640, MCI 448, Mild AD179, Mod.AD 12	10-fold cross-validation
(Liu et al., 2022)			5-fold cross-validation
(Eyigoz et al., 2020)	195	80	hold-out
(Fareed et al., 2022)	60%	20%	20%
(Singh & Mishra, 2022)	72%	20%	8%
(Farhan et al., 2014)			Ten-fold cross validation
(Sharma et al., 2021)	80%	20%	
Prakasam et al., 2023)	4098	1367	1023
(Chabib et al., 2023)			leave-one-group-out (LOGO) cross-validation
(Ahmed et al., 2022)	80%	10%	10%
(Amini et al., 2021)	800 (στο σύνολο των κατηγοριών)	200 (στο σύνολο των κατηγοριών)	

(Shanthakumari et al., 2023)	Healthy 2560, MCI 1792, Mild AD 717, Mod.AD 52	Healthy 640, MCI 448, Mild AD 179, Mod.AD 12	
(Mandal & Mahto, 2023)	Healthy 2881, MCI 2017, Mild AD 802	Healthy 321, MCI 225, Mild AD 90	
(Murugan et al., 2021)	80%	10%	10%
(Oommen D & Arunnehr J, 2022)	Healthy 3209, MCI 2240, Mild AD 896, Mod. AD 64		10 fold cross validation
(Sharen et al., 2022)	Healthy 2580, MCI 1792, Mild AD 717, Mod.AD 52	Healthy 640, MCI 448, Mild AD 179, Mod.AD 12	
(Sharma et al., 2022)	Healthy 2560, MCI 1762, Mild AD 717, Mod.AD 52	Healthy 640, MCI 448, Mild AD 179, Mod.AD 12	
(Chew & Weng Chun, 2022)	70%	30%	
(Chu et al., 2023)	Healthy 31, Mild AD 44	HC 20, Mild AD 17	10-fold cross-validation
(Elgammal et al., 2022)	Healthy 100, MCI 100, Mild AD 100, Mod.AD 100	Healthy 40, MCI 40, Mild AD 40, Mod.AD 40	
(Dhiman et al., 2022)	μετά την αύξηση: Healthy 2800, MCI 3145, Mild AD 2150, Mod.AD 512		μετά την αύξηση: Healthy 700, MCI 787, Mild AD 538, Mod.AD 128
(Zhang et al., 2021)	70%	15%	15%
(Di Giammarco et al., 2022)	80%	10%	10%
(Shahzadi et al., 2023)	80%	20%	10-fold cross-validation
(Suk et al., 2015)			10-fold cross-validation
(Kim & Lee, 2018)			10-fold cross-validation

Πίνακας 4. Σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης, δοκιμής και επικύρωσης. Τεχνικές επικύρωσης.

Συζήτηση

1^η Ερώτηση: Ποιες εφαρμογές των συστημάτων ΑΙ εντοπίστηκαν;

Από τις 32 μελέτες που εξετάστηκαν, οι 31 αφορούν την ανίχνευση/ διάγνωση της AD διακρίνοντας την και ταξινομώντας την σε διάφορα στάδια, ενώ μόνο 1 (Eyigoz et al., 2020) σχετίζεται με την πρόβλεψη της ήπιας AD. Οι περισσότερες μελέτες φάνηκε να είναι προοπτικές και μόνο 3 διαχρονικές (Eyigoz et al., 2020), (Chu et al., 2023), (Shahzadi et al., 2023).

Γενικότερα, όπως φάνηκε και από τις διαδικασίες ελέγχου των καταγραφών, φαίνεται να έχουν διεξαχθεί μελέτες πρόβλεψης της AD, ωστόσο δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση, καθώς δεν φάνηκε να προσδιορίζεται ρητά το στάδιο της ήπιας AD κατά τη μετατροπή. Συχνά, οι αλγόριθμοι πρόβλεψης της μετατροπής της MCI σε AD αποσκοπούν στην ταξινόμηση πασχόντων MCI, εκείνων που εξελίσσονται σε AD (εντός καθορισμένου χρόνου, όπως 3 έτη) και εκείνων που παραμένουν σταθεροί (Fabrizio et al., 2021).

Αναφορικά με τις μελέτες που σκοπό είχαν την ανίχνευση/ διάγνωση της AD παρατηρήθηκαν διακρίσεις 2, 3^{ων} και 4^{ων} κατηγοριών.

Από τις κατηγοριοποιήσεις δύο κλάσεων συχνότερη (9 μελέτες) φάνηκε να είναι η διάκριση μεταξύ της ήπιας AD και των υγείων με τιμές ακρίβειας να κυμαίνονται από 86% έως 98.8%, με μέση τιμή ακρίβειας 92.16% και με διάμεση τιμή ακρίβειας 93.75%. Λιγότερο συχνή εργασία αναδείχτηκε η διάκριση μεταξύ της MCI και της ήπιας AD (2 εργασίες) με αποτέλεσμα μέσης ακρίβειας 81,85%.

Στις εργασίες πολλών κατηγοριών συχνότερη (σε 17 μελέτες) εμφανίστηκε η διάκριση μεταξύ υγιών, MCI, ήπιας AD και μέτριας AD με μέση τιμή ακρίβειας 94.37% και διάμεση 97.05%.

Επίσης, εφαρμόστηκαν οι διακρίσεις:

- HC vs MCI vs ήπια AD (σε 3 μελέτες), με 79.81% μέση τιμή ακρίβειας και 71.1% διάμεση,
- HC vs ήπια AD vs μέτρια AD (σε 2 εργασίες) με μέση τιμή ακρίβειας 93.47%,
- HC vs MCI vs ήπια AD vs μέτρια με σοβαρή AD σε 1 εργασία με 79.31% ακρίβεια,
- MCI vs ήπια AD vs μέτρια AD vs σοβαρή AD σε 2 μελέτες επιτυγχάνοντας μέση ακρίβεια 97.65%.

Φαίνεται πως η ανίχνευση της ήπιας AD σχετίζεται με το γενικότερο ενδιαφέρον ταξινόμησης της AD σε στάδια.

2^η Ερώτηση: Ποιοι τύποι δεδομένων παρατηρούνται πιο συχνά;

Η πλειοψηφία των μελετών (n=22) αξιοποίησε δεδομένα MRI. Λιγότερο συχνά, 3 μελέτες αναφέρονται σε δεδομένα λόγου με ή χωρίς δημογραφικές πληροφορίες. Ενώ, σε δύο συνδυάστηκαν δεδομένα MRI, 18 – FDG PET και CSF. Άλλοι τύποι δεδομένων που βρέθηκαν, σε 5 μελέτες ξεχωριστά, είναι οι fMRI, r – fMRI, EEG-fNIRS, rsEEG και Thermal Infrared Imaging (IRI) **Πίνακας 3.**

Τα MRI δεδομένα τα διαχειρίστηκαν κυρίως τεχνικές βαθιάς μάθησης με ή χωρίς τη βοήθεια μάθησης μεταφοράς 17 στις 22 μελέτες. Στις δύο εργασίες με πολυτροπικά δεδομένα MRI, 18 – FDG PET και CSF αξιοποιήθηκαν τεχνικές βαθιάς και μηχανικής μάθησης. Τους άλλους τύπους δεδομένων, σε 8 μελέτες, τους διαχειρίστηκαν κυρίως τεχνικές μηχανικής μάθησης, εκτός από μια (Amini et al., 2021) στην οποία αξιοποιήθηκαν δεδομένα fMRI και διεξήχθησαν πειράματα συγκρίνοντας διάφορες τεχνικές μηχανικής και CNN.

Μέσω της MRI είναι εφικτός ο εντοπισμός δομικών αλλαγών του εγκεφάλου και σε συγκριτικά με την αξονική τομογραφία CT μπορεί να παρέχει καλύτερη απεικόνιση των εσωτερικών δομών, ενώ δεν διαθέτει ακτινοβολία (Farhan et al., 2014). Στις εφαρμογές με τη χρήση δεδομένων MRI αξιοποιήθηκαν χαρακτηριστικά, όπως όγκου, εμβαδού και πάχους διάφορων εγκεφαλικών περιοχών (Liu et al., 2022). Επιλέχθηκαν περιοχές, όπως, ο ιππόκαμπος (Farhan et al., 2014), (Long et al., 2017), το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Farhan et al., 2014) η φαιά και λευκή ουσία (Farhan et al., 2014), (Long et al., 2017) ο μετωπιαίος, βρεγματικός, ινιακός, κροταφικός λοβός, ο φλοιός προσαγωγίου, η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος, ο κερκοφόρος πυρήνας, το κέλυφος, η ωχρά σφαίρα και ο θάλαμος (Long et al., 2017). Για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών από τα δεδομένα εισόδου MRI εφαρμόστηκαν διάφορες τεχνικές όπως ο μετασχηματισμός κυματιδίων διασποράς wavelet (Oommen D & Arunnehr J, 2022). Οι (Elgammal et al., 2022) ως μέθοδο ανάλυσης και

εξαγωγής χαρακτηριστικών σχετικών με τη δομή χρησιμοποιήσαν την πολυμορφοκλασματική γεωμετρία (multifractal geometry), η οποία βοηθά στη μείωση του αριθμού των χαρακτηριστικών, άρα και στη μείωση του υπολογιστικού κόστους.

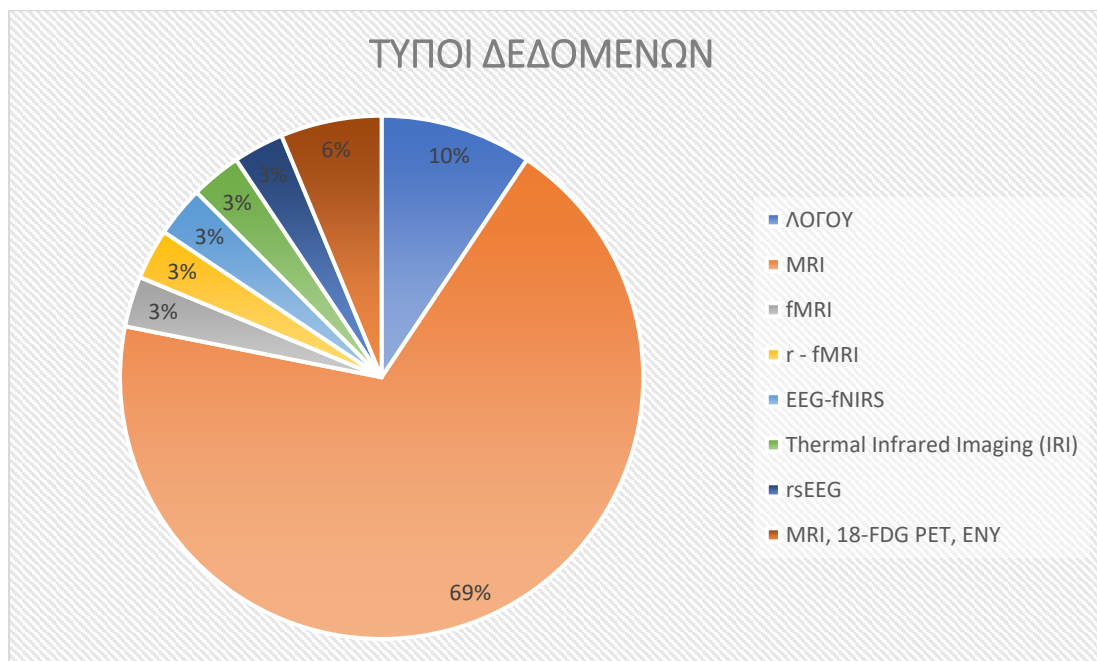
Τα δεδομένα fMRI περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικές με τη λειτουργία και τη δομή του εγκεφάλου. Τα χαρακτηριστικά που σημειώνονται από τον (Amini et al., 2021) αφορούν το μέσο πάχος του εγκεφαλικού φλοιού, τις διακυμάνσεις που αυτό έχει, πληροφορίες όγκου συγκεκριμένων περιοχών, πληροφορίες της λευκής ουσίας και πληροφορίες της συνολικής επιφάνειας του φλοιού.

Οι (Cicalese et al., 2020) χρησιμοποιώντας δεδομένα EEG και fNIRS, συσχετίζουν τη σύνδεση της AD με τη δεξιά προμετωπιαία και η αριστερή βρεγματική περιοχή. Τα δεδομένα των συμμετεχόντων λήφθηκαν κατά τη διενέργεια πειράματος μνήμης (απομνημόνευση ψηφίων από τους συμμετέχοντες). Η στρατηγική επιλογής των χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκε βάση του συντελεστή συσχέτισης Pearson. Κατά την επιλογή και επεξεργασία των χαρακτηριστικών εφαρμόστηκαν τεχνικές, όπως φιλτράρισμα και αφαίρεση θορύβου.

Οι (Filippini et al., 2020) αξιοποίησαν δεδομένα thermal infrared imaging (IRI) λαμβάνοντας χαρακτηριστικά θερμικού σήματος, τα οποία συγκέντρωσαν μετρώντας τις μεταβολές της δερματικής θερμοκρασίας, συγκεκριμένα την άκρη της μύτης, κατά την εκτέλεση δοκιμασιών γνωστικής αξιολόγησης (MMSE). Κατά την επεξεργασία ακολούθησαν τεχνικές όπως διόρθωσης θερμικού σήματος και κανονικοποίησης.

Δεδομένα rsEEG και χαρακτηριστικά διάφορων συχνοτήτων χρησιμοποιήθηκαν από τους (Chu et al., 2023). Η κατάτμηση και αποκλεισμός «παρασίτων» ήταν ορισμένες από τις τεχνικές προεπεξεργασίας.

Σε 2 μελέτες (Suk et al., 2015) και (Kim and Lee, 2018) συνδυάστηκαν δεδομένα MRI, 18-fluoro-deoxyglucose (FDG) PET και εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Τα χαρακτηριστικά περιλάμβαναν πληροφορίες όγκου της φαιάς ουσίας από τις MRI, «μέση ένταση» από 18-fluoro-deoxyglucose (FDG) PET και τους βιοδείκτες Ab42, ολική tau (t-tau) και η φωσφορυλιωμένη tau (p-tau) από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ορισμένες από τις περιοχές ενδιαφέροντος ROI ήταν περιοχές του κροταφικού λοβού, ο ιππόκαμπος, ο ενδορινικός και περιρρινικός φλοιός, καθώς και περιοχές της υπερχειλίας έλικας, της γωνιώδους έλικας, του βρεγματικού λοβού, του φλοιού του προσαγωγίου, της έσω κάψας και του κερκοφόρου πυρήνα (Suk et al., 2015). Για τα χαρακτηριστικά εφαρμόστηκαν τεχνικές επεξεργασίας και ανάλυσης δεδομένων, όπως διόρθωση, αφαίρεση περιοχών, κατάτμηση για τις MRI και ευθυγράμμιση (με τις MRI), καταχώρηση (registration) για τα 18- FDG-PET (Suk et al., 2015).



Εικόνα 6. Τύποι δεδομένων

Οι γλωσσικές επιδόσεις μπορούν να αξιοποιηθούν ως δεδομένα ανίχνευσης της ήπιας AD. Η χρήση των δεδομένων λόγου-γλώσσας, ενώ προσφέρουν μια γρήγορη και σχετικά μη επιβαρυντική για τον ασθενή ανίχνευση, παρουσιάζουν ορισμένα μειονεκτήματα, όπως, της μη πλήρους, προς το παρόν, αυτοματοποιημένης αλυσίδας επεξεργασίας εξαγωγής χαρακτηριστικών (Clarke et al., 2021), (Gosztolya et al., 2019). Σημειώνεται, επίσης, ο προβληματισμός σχετικά με την αντικειμενικότητα της εξέτασης ως προς τις οι διάφορες συνθήκες παραγωγής ομιλίας και των μη γνωστών πρότερων γλωσσικών επιδόσεων των ασθενών (Clarke et al., 2021). Σε αυτές τις μελέτες συμπεριλήφθηκαν χαρακτηριστικά, όπως, σημασιολογικά, μορφολογικά, γραμματικά και περιεχομένου (Gosztolya et al., 2019), (Clarke et al., 2021), (Eyigoz et al., 2020).

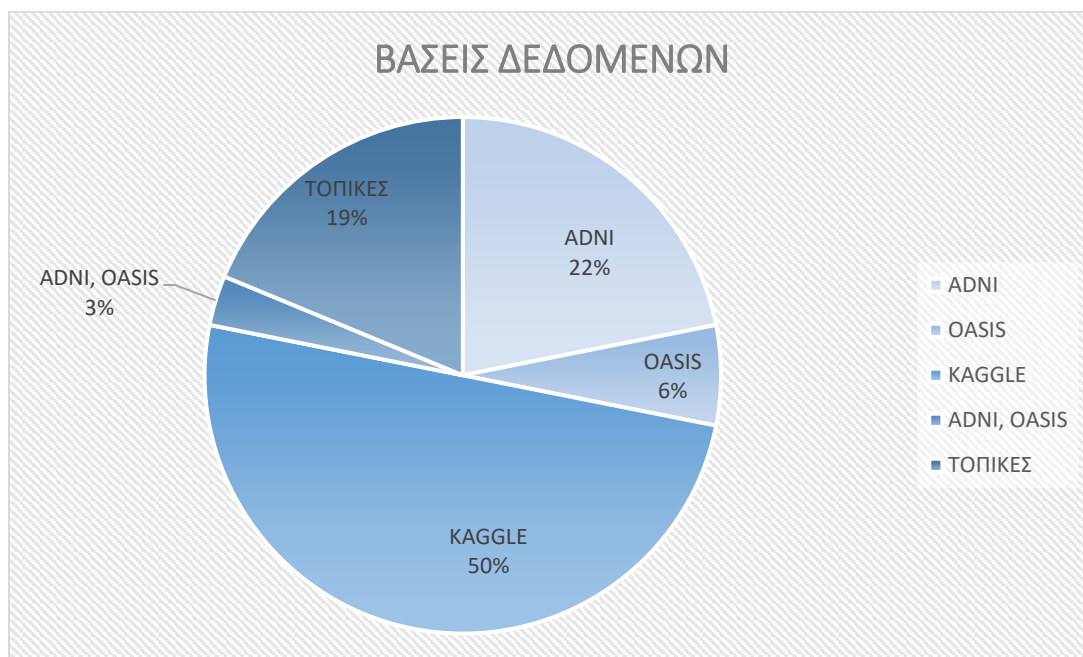
Οι μελέτες που συγκρίνουν την απόδοση **συνδυασμού χαρακτηριστικών**, σχετικά με το κάθε ένα ξεχωριστά δείχνουν πως ο συνδυασμός των τύπων χαρακτηριστικών αποδίδει περισσότερο (Cicalese et al., 2020), (Gosztolya et al., 2019). Έμφαση δόθηκε και σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που λειτουργούν πιο εμφαιτικά για τη νόσο.

3^η Ερώτηση: Ποιες βάσεις συνόλων δεδομένων αξιοποιήθηκαν;

Η πρόοδος της έρευνας της τεχνητής νοημοσύνης αναφορικά με τη AD έχει ευνοηθεί σημαντικά από τη διαθεσιμότητα συνόλων δεδομένων ανοικτής πρόσβασης μεγάλων πολυκεντρικών μελετών, μειώνοντας τον χρόνο, το κόστος και την υλικοτεχνική υποδομή της συλλογής δεδομένων (Frizzell et al., 2022).

Η βάση δεδομένων Kaggle αξιοποιήθηκε στο 50% των μελετών που εξετάστηκαν, ενώ η ADNI στο 22%. Επίσης εφαρμόστηκε ο συνδυασμός των ADNI, την OASIS αλλά και «τοπικές». Οι «τοπικές» αναφέρονται σε νοσοκομεία, κλινικές μνήμης, όπου συλλέχθηκαν δεδομένα ασθενών.

Μεταξύ των «τοπικών» είναι και η Framingham Heart Study (FHS) μια κοινοτική μελέτη κοόρτης που δημιουργήθηκε το 1948, με σκοπό τη διαχρονική παρακολούθηση συμμετεχόντων (Eyigoz et al., 2020).



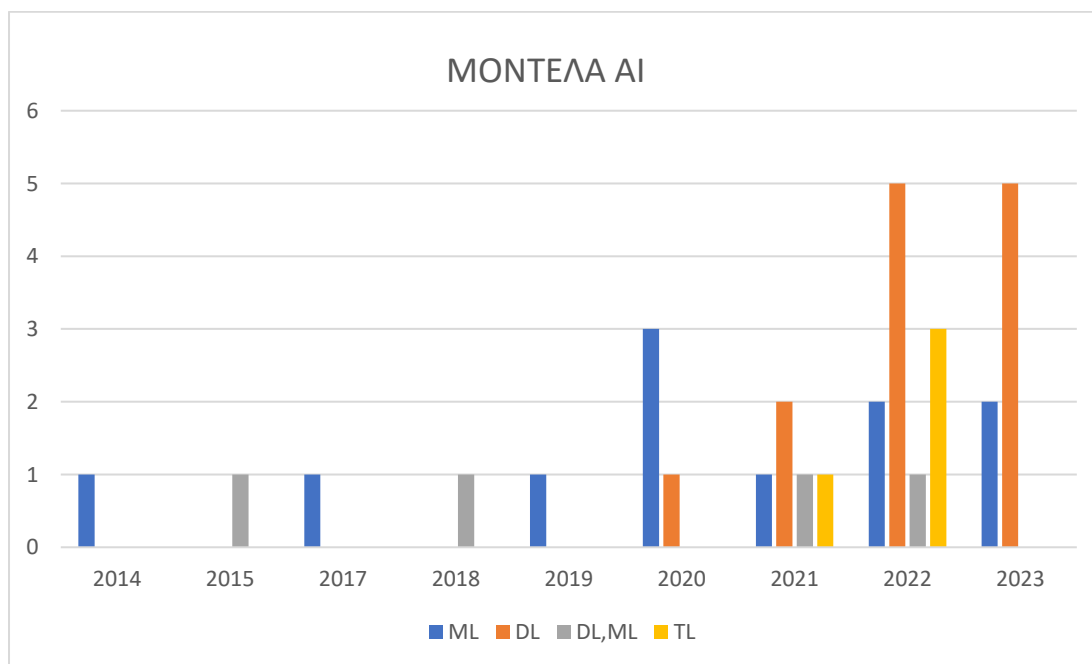
Εικόνα 7. Βάσεις δεδομένων που αξιοποιήθηκαν στις μελέτες της ανασκόπησης.

Η βάση δεδομένων **ADNI** (Πρωτοβουλία Νευροαπεικόνισης της Νόσου Alzheimer Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) ξεκίνησε τη λειτουργία της το 2003, ως αποτέλεσμα συνεργασίας ιδιωτικών και δημόσιων φορέων, το (National Institute on Aging, NIA), το (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, NIBIB) και ο οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) με επικεφαλής τον Michael W. Weiner, με σκοπό τη συλλογή απεικονιστικών, βιοχημικών και γενετικών δεδομένων για τη AD (Oommen D and Arunnehr J, 2022), (Zhang et al., 2021), (Shahzadi et al., 2023).

Η βάση δεδομένων **Kaggle** αποτελεί μια ιδιωτική πρωτοβουλία, περιλαμβάνει 6338 MRI ταξινομημένες σε κατηγορίες. Τα πλεονεκτήματά της Kaggle σχετίζονται με την ποικιλία των διαγνωστικών ταξινομήσεων, την ελευθερία πρόσβασης και τις μικρές απαιτήσεις για αποθηκευτική ικανότητα (Mandal and Mahto, 2023), (Liu et al., 2022), ωστόσο, οι πληροφορίες των ασθενών που παρέχονται δεν είναι λεπτομερείς (Liu et al., 2022). Τέλος, η **OASIS** (Open Access Series of Imaging studies) είναι ένα έργο ανοικτής πρόσβασης συλλογής δεδομένων MRI και PET για τη γήρανση και τη AD (Agarwal et al., 2021).

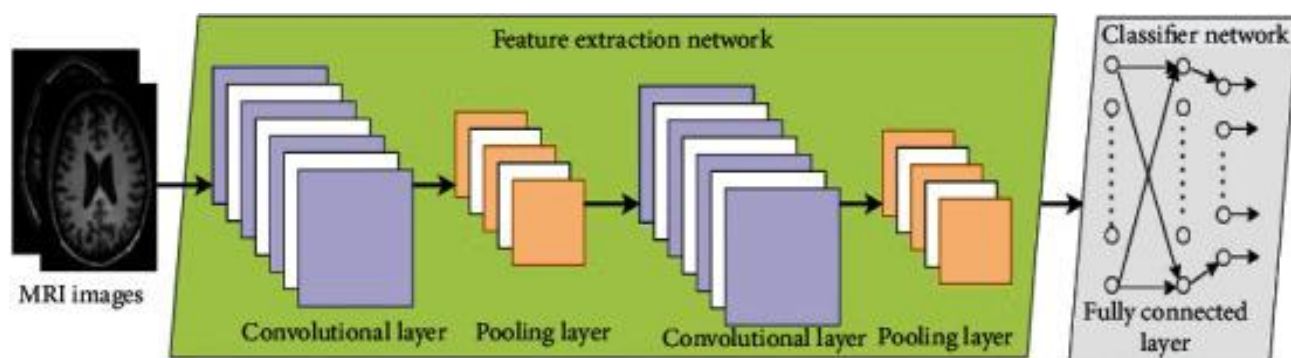
4^η Ερώτηση: Ποιες μέθοδοι αναδείχτηκαν ως επικρατέστεροι;

Στην **Εικόνα 8** απεικονίζεται η χρήση των μοντέλων μηχανικής μάθησης, βαθιάς μάθησης, μάθησης μεταφοράς σε συνάρτηση με το χρόνο. Φαίνεται πως τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης συμβαδίζουν με τη γενική τάση ανόδου της χρήσης τεχνητής νοημοσύνης και ιδιαιτέρως της βαθιάς μάθησης.



Εικόνα 8. Μοντέλα AI σε συνάρτηση με το χρόνο

Ο Αλγόριθμος που απαντάται με τη μεγαλύτερη συχνότητα είναι ο CNN. Ο SVM εμφανίζεται λιγότερο συχνά ως προτεινόμενος ή κύριος αλγόριθμος, αλλά χρησιμοποιείται και στη σύγκριση αλγορίθμων. Στην **Εικόνα 9** απεικονίζεται μια τυπική αρχιτεκτονική CNN.



Εικόνα 9. CNN (Sethi et al., 2022)

5^η Ερώτηση: Ποια είναι τα τρέχοντα επίπεδα ακρίβειας και άλλων μέτρων αξιολόγησης;

Η σύγκριση μεταξύ εργασιών ως προς τις τιμές ακρίβειας, αλλά και των άλλων μετρικών δεν είναι «δίκαιη» και δεν μπορεί προσδώσει σαφή πλεονεκτήματα σε ορισμένες μεθόδους, έναντι άλλων. Παράγοντες που διαφοροποιούν τις μελέτες, όπως οι αρχιτεκτονικές των αλγορίθμων, οι παράμετροι εκπαίδευσης των μοντέλων, οι βάσεις δεδομένων, οι ομάδες των συνόλων δεδομένων, το είδος της εργασίας που καλείται να επιτελέσει ο αλγόριθμος φαίνεται να επηρεάζουν τα αποτελέσματα ακόμη και στη χρήση του ίδιου αλγόριθμου (Kim and Lee, 2018) , (Wang et al., 2019). Επιπροσθέτως, οι μελέτες που συμπεριλαμβάνονται τείνουν να χρησιμοποιούν διαφορετικά μέτρα αξιολόγησης καθιστώντας την άμεση σύγκριση ακόμα πιο δύσκολη υπόθεση.

Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση προϋπόθεση ήταν να αναφέρεται τουλάχιστον η ακρίβεια επίτευξης των μοντέλων. Ωστόσο, είναι σημαντικό οι μελέτες να χρησιμοποιούν και άλλες μετρικές, εκτός της ακρίβειας, για τη σαφέστερη εκτίμηση της απόδοσης των μοντέλων.

1. **Ακρίβεια (Accuracy):** Η ακρίβεια μετράει το ποσοστό των σωστών προβλέψεων του μοντέλου προς το συνολικό αριθμό των προβλέψεων.

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

2. **Ευστοχία (Precision):** Αντιπροσωπεύει την αναλογία των αληθώς θετικών προβλέψεων μεταξύ του συνόλου των θετικών προβλέψεων.

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

3. **Ευαισθησία (Sensitivity) ή True Positive Rate (TPR):** Υπολογίζει την αναλογία των αληθώς θετικών προβλέψεων σε σχέση με τον συνολικό αριθμό των πραγματικών θετικών περιπτώσεων. Συχνά αναφέρεται ως ανάκληση (recall).

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

4. **Εξειδίκευση (Specificity) True Negative Rate (TNR):** Υπολογίζει την ικανότητα ενός μοντέλου να ταξινομεί σωστά τα αρνητικά παραδείγματα, ως αρνητικά. Υπολογίζεται ως Ο λόγος των αληθώς αρνητικών (TN) προς το σύνολο των πραγματικών αρνητικών παραδειγμάτων.

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

5. **AUC** (Area under the Curve: Αξιολογεί την ικανότητα του μοντέλου να ταξινομεί, σωστά, τις θετικές και αρνητικές κατηγορίες, υπολογίζοντας το ποσοστό του εμβαδού κάτω από την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic)).

$$AUC = \frac{1}{2} \left(\frac{TP}{TP + FN} + \frac{TN}{TN + FP} \right)$$

6. Το **F1-score** είναι ο αρμονικός μέσος της Ευστοχίας (precision) και της ανάκλησης (recall). Ιδιαίτερος σημαντικό για την εκτίμηση της απόδοσης του μοντέλου σε περιπτώσεις ανισορροπίας των κατηγοριών.

$$F1 = 2 \cdot \frac{1}{\frac{1}{recall} + \frac{1}{precision}} = 2 \cdot \frac{precision \cdot recall}{precision + recall}$$

Τα αποτελέσματα **ακρίβειας** κυμαίνονται από 63.3% έως 99.4% . Τις περισσότερες (11/14) κορυφαίες επιδόσεις σε κυρίως πολυταξικές εργασίες, με ακρίβεια μεγαλύτερη του 97% φαίνεται να τις επιτυγχάνουν αρχιτεκτονικές που βασίζονται στον CNN. Ωστόσο, σε 3 από αυτές παρουσιάζεται ως μόνη μετρική η ακρίβεια (Mehmood et al., 2020), (Mandal & Mahto, 2023), (Suk et al., 2015). Η υψηλή ακρίβεια δεν καθορίζει αν το μοντέλο είναι άριστο, καθώς εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες, όπως για παράδειγμα η υπερβολική προσαρμογή (Ahmed et al., 2022). Η **ευστοχία**, σημαντική για τη «σιγουριά της πρόβλεψης», εκτιμήθηκε σε 17 μελέτες με τιμές από 71% έως 100%. Η **ευαισθησία** είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό όσο το δυνατόν περισσότερων θετικών παραδειγμάτων. Αναφέρεται σε 27 μελέτες, επιτυγχάνοντας επιδόσεις από 62% έως 100%. Η **εξειδίκευση** αναφέρεται σε 12 μελέτες, στις 8 από αυτές υπερβαίνει το 90%. Οι μελέτες (Singh & Mishra, 2022), (Sharma et al., 2021), (Chabib et al., 2023), (Di Giammarco et al., 2022) παρουσίασαν ανισόρροπες κατηγορίες και από τις υψηλότερες τιμές **F1 score** υψηλότερες του 98%. Η **AUC** εκτιμήθηκε σε 10 μελέτες με τις τιμές της πλειοψηφίας να είναι μεγαλύτερες του 90%. Η υψηλή τιμή της AUC υποδηλώνει ένα «καλύτερο μοντέλο».

Παρότι, δεν είναι εφικτή η άμεση σύγκριση, μεταξύ των αλγορίθμων και των εργασιών που επιτέλεσαν, ορισμένοι ξεχωρίζουν βάση όλων των μέτρων αξιολόγησης. Κυρίως αφορούν τη διάκριση υγείας vs MCI vs ήπιας AD vs μέτριας AD με τη χρήση δεδομένων MRI, έτσι, καλύτερες επιδόσεις έφεραν: Τεχνικές μάθησης μεταφοράς σε συνδυασμό με βαθιά μάθηση και

αρχιτεκτονικές βασισμένες στα CNN (Sharma et al., 2021), (Chew & Weng Chun, 2022), άλλες αρχιτεκτονικές σχετιζόμενες με τη βαθιά μάθηση και τα CNN (Singh & Mishra, 2022), (Chabib et al., 2023), (Ahmed et al., 2022), τεχνικές μηχανικής μάθησης SVM (Oommen D & Arunnehr J, 2022) και k-NN (Elgammal et al., 2022). Η ταξινόμηση MCI vs ήπιας AD vs μέτριας AD vs σοβαρής AD με δεδομένα r-fMRI με HHSA και μηχανική μάθηση AdaBoost (Shahzadi et al., 2023) παρουσιάζει επίσης καλά αποτελέσματα.

6^η Ερώτηση: Ποιοι επιπρόσθετοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα;

Μέσω της **προεπεξεργασίας** τα ακατέργαστα δεδομένα μετατρέπονται σε χρήσιμα σύνολα δεδομένων για την εκπαίδευση του μοντέλου (R.Shanthakumari et al., 2023). Η προεπεξεργασία σχετίζεται με όλες τις προσαρμογές που εφαρμόζονται για τη βελτίωση των δεδομένων πριν τη χρήση του τους στους αλγόριθμους μηχανικής και βαθιάς μάθησης. Μέσω αυτής μπορεί να αφαιρούνται περιττά στοιχεία ή να τονίζονται ορισμένα χαρακτηριστικά. Ορισμένες από αυτές τις τεχνικές είναι η αλλαγή του μεγέθους εικόνας, η κανονικοποίηση τιμών pixel, η μείωση του θορύβου (Singh and Mishra, 2022), η επαύξηση augmentation δεδομένων, οι αλλαγές στο zoom των εικόνων, η προσαρμογή στη φωτεινότητα και η αναστροφή των εικόνων (El-Latif et al., 2023). Η προεπεξεργασία κατέχει σημαντικό ρόλο ως προς τη βελτίωση του εκάστοτε αλγορίθμου (Prakasam et al., 2022).

Σε μελέτες με ανισορροπία μεταξύ των κατηγοριών, με σκοπό την **επίτευξη εξισορρόπησης**, χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές, είτε υπερδειγματοληψίας, είτε υποδειγματοληψίας. Οι τεχνικές αυτές βοηθούν στην αύξηση της απόδοσης, στη μείωση της απώλειας γνώσης, στην αύξηση της **γενικευσιμότητας** και στην ελαχιστοποίηση της **υπερπροσαρμογής** (Murugan et al., 2021) (El-Latif et al., 2023). Οι περισσότερες μελέτες που επιχείρησαν να εξισορροπήσουν τις κατηγορίες των δεδομένων τους, ακολούθησαν υπερδειγματοληψία μέσω της επαύξησης (Mehmood et al., 2020), (El-Latif et al., 2023), (Liu et al., 2022), (Fareed et al., 2022), (Prakasam et al., 2023), (Ahmed et al., 2022), (Murugan et al., 2021), (Chew & Weng Chun, 2022), (Dhiman et al., 2022), ενώ, οι (Mandal and Mahto, 2023) εφήρμοσαν στρωματοποιημένη τυχαία υποδειγματοληψία.

Ωστόσο, σε περιπτώσεις που εφαρμόζεται επαύξηση ενδέχεται να υπάρξει διαρροή δεδομένων και **μεροληψία**. Αυξημένος κίνδυνος υπάρχει όταν τα ίδια δεδομένα χρησιμοποιηθούν για εκπαίδευση και δοκιμή.

Ένα μοντέλο χαρακτηρίζεται από υπερπροσαρμογή όταν εξαρτάται υπερβολικά στο σύνολο δεδομένων που εκπαιδεύτηκε και ως εκ τούτου να μην μπορεί να είναι πραγματικά χρήσιμο σε

άγνωστα δεδομένα, όπως και σε δεδομένα πραγματικού κόσμου (Fabrizio et al., 2021) , (Russell and Norvig, 2021).

Αναλόγως με τη φύση των μοντέλων και τις μεθόδους που ακολούθησαν οι συγγραφείς εφήρμοσαν τρόπους αποφυγής της υπερπροσαρμογής. Τέτοιοι ήταν η πρώιμη διακοπή (early stopping), (Mehmood et al., 2020), (Prakasam et al., 2022) η ομαλοποίηση παρτίδας (batch normalization), (Zhang et al., 2021), (R.Shanthakumari et al., 2023) η διακοπή μεταξύ πυκνών στρωμάτων (dropout between layers), (Sharma et al., 2021). Η βελτιστοποίηση Adam χρησιμοποιήθηκε σε αρκετές μελέτες (Sharma et al., 2021), (Prakasam et al., 2023), (Chabib et al., 2023), (Mandal & Mahto, 2023), (Sharen et al., 2022), (Sharma et al., 2022), (Chew & Weng Chun, 2022), (Dhiman et al., 2022).

Το μέγεθος των συνόλων δεδομένων συμβάλει, επίσης, στην ικανότητα γενίκευσης (Di Giammarco et al., 2022). Σε ορισμένες μελέτες για λόγους γενικευσιμότητας και αποφυγής υπερπροσαρμογής εφαρμόστηκε διασταυρούμενη επικύρωση (cross-validation), όπως 5-fold cross validation (Clarke et al., 2021), (Liu et al., 2022) και 10-fold cross-validation (Suk et al., 2015), (Kim & Lee, 2018), (Chu et al., 2023) **Πίνακας 4.**

Συμπεράσματα

Η τεχνητή νοημοσύνη συνεχίζει να εξελίσσεται και να διαδραματίζει ολοένα και μεγαλύτερο ρόλο στις εργασίες ανίχνευσης της ήπιας AD. Ωστόσο, η χρήση τεχνητής νοημοσύνης για την διάγνωση, ανίχνευση και πρόγνωση του ήπιου σταδίου της AD φαίνεται πως πρέπει να αντιμετωπίσει αρκετές προκλήσεις. Η ασάφεια πολλές φορές των ορίων των σταδίων της AD, μεταξύ της MCI και της ήπιας AD και μεταξύ της ήπιας AD και της μέτριας AD φαίνεται πως επηρεάζει και αυτό τον τομέα. Τα δεδομένα των σταδίων της AD θα πρέπει να είναι σαφώς προσδιορισμένα, με τις απαραίτητες πληροφορίες. Επίσης, παρότι η προσπάθεια συλλογής και ανταλλαγής δεδομένων είναι συνεχής, καθώς τα μεγάλα, ισορροπημένα σύνολα δεδομένων είναι σημαντικά για λόγους βελτιστοποίησης, γενικευσιμότητας και αποφυγής της μεροληψίας σημαντική είναι η περαιτέρω ενίσχυση τους, ειδικά για τη βαθιά μάθηση. Βέβαια, οι διαδικασίες συλλογής και διαχείρισης δεδομένων θα πρέπει να προστατεύονται βάσει των αντίστοιχων νόμων. Στις μελλοντικές έρευνες απαραίτητη είναι η παράθεση των τεχνικών λεπτομερειών, ώστε να είναι εφικτή η αναπαραγωγή τους. Γενικότερα, σημαντικό είναι να πραγματοποιηθούν περαιτέρω έρευνες και σε εντελώς ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων. Οι τεχνικές βαθιάς μάθησης και συγκεκριμένα αυτές που βασίζονται στα CNN φαίνεται να είναι αρκετά υποσχόμενες. Μεταξύ των δεδομένων, οι MRI φαίνεται να έχουν αξιοποιηθεί περισσότερο, ωστόσο αυτό το εύρημα ίσως

να οφείλεται και στη φύση των συγκεκριμένων εργασιών που εξετάστηκαν. Τέλος, χρήσιμο θα ήταν να δοκιμαστούν και άλλοι τύποι δεδομένων, αλλά και οι συνδυασμοί τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, Mohamed W, Kamal H, Ibrahim NH, et al. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. *Front Aging Neurosci* 2022;14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.742408>.
2. Afzal S, Maqsood M, Khan U, Mehmood I, Nawaz H, Aadil F, et al. Alzheimer disease detection techniques and methods: A review. *International Journal of Interactive Multimedia and Artificial Intelligence* 2021;6:26–38. <https://doi.org/10.9781/ijimai.2021.04.005>.
3. Agarwal D, Marques G, de la Torre-Díez I, Franco Martin MA, García Zapirain B, Martín Rodríguez F. Transfer learning for alzheimer's disease through neuroimaging biomarkers: A systematic review. *Sensors* 2021;21. <https://doi.org/10.3390/s21217259>.
4. Ahmed G, Er MJ, Fareed MMS, Zikria S, Mahmood S, He J, et al. DAD-Net: Classification of Alzheimer's Disease Using ADASYN Oversampling Technique and Optimized Neural Network. *Molecules* 2022;27. <https://doi.org/10.3390/molecules27207085>.
5. Al-Amyn A, Daniel V, Eric R, Oermann K. Deep Learning and Neurology: A Systematic Review 2019. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.9272951>.
6. American Psychiatric Association. Διαγνωστικά κριτήρια από DSM-5 . Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας ; 2015.
7. Amini M, Pedram M, Moradi A, Ouchani M. Diagnosis of Alzheimer's Disease Severity with fMRI Images Using Robust Multitask Feature Extraction Method and Convolutional Neural Network (CNN). *Comput Math Methods Med* 2021;2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5514839>.
8. Ayubcha C, Singh SB, Patel KH, Rahmim A, Hasan J, Liu L, et al. Machine learning in the positron emission tomography imaging of Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun* 2023;44:751–66. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001723>.
9. Billeci L, Badolato A, Bachi L, Tonacci A. Machine learning for the classification of alzheimer's disease and its prodromal stage using brain diffusion tensor imaging data: A systematic review. *Processes* 2020;8. <https://doi.org/10.3390/pr8091071>.
10. Brockmann R, Nixon J, Love BL, Yunusa I. Impacts of FDA approval and Medicare restriction on anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease: patient outcomes, healthcare costs, and drug

development. Lancet Regional Health - Americas 2023;20.
<https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100467>.

11. Cassani R, Falk TH. Alzheimer's Disease Diagnosis and Severity Level Detection Based on Electroencephalography Modulation Spectral "Patch" Features. IEEE J Biomed Health Inform 2020;24:1982–93. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2953475>.
12. Chabib CM, Hadjileontiadis LJ, Shehhi A Al. DeepCurvMRI: Deep Convolutional Curvelet Transform-Based MRI Approach for Early Detection of Alzheimer's Disease. IEEE Access 2023;11:44650–9. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2023.3272482>.
13. Chew J, Weng Chun T. A Deep Learning-Based Framework for Alzheimer's Disease (AD) Classification Using Transfer Learning. ACM International Conference Proceeding Series, Association for Computing Machinery; 2022, p. 38–43. <https://doi.org/10.1145/3535694.3535702>.
14. Chortane OG, Amar I Ben, Zghibi M, Dhaouadi Y, Hamaidi J, Magtoug E, et al. Effects of Physical Exercise and Music Therapy on Cognitive Aspects in Tunisian Patients with Mild Alzheimer's Type Dementia. World J Neurosci 2023;13:134–50. <https://doi.org/10.4236/wjns.2023.133009>.
15. Chu KT, Lei WC, Wu MH, Fuh JL, Wang SJ, French IT, et al. A holo-spectral EEG analysis provides an early detection of cognitive decline and predicts the progression to Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci 2023;15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1195424>.
16. Cicalese PA, Li R, Ahmadi MB, Wang C, Francis JT, Selvaraj S, et al. An EEG-fNIRS hybridization technique in the four-class classification of alzheimer's disease. J Neurosci Methods 2020;336. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108618>.
17. Clarke N, Barrick TR, Garrard P. A Comparison of Connected Speech Tasks for Detecting Early Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Using Natural Language Processing and Machine Learning. Front Comput Sci 2021;3. <https://doi.org/10.3389/fcomp.2021.634360>.
18. Dhiman G, Shaikh A, Khanna V, Kwak K-S, K-s K. Transfer learning-based modified inception model for the diagnosis of Alzheimer's disease. 2022.
19. Diciotti S, Ginestroni A, Bessi V, Giannelli M, Tessa C, Bracco L, et al. Identification of mild Alzheimer's Disease through automated classification of structural MRI features. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, 2012, p. 428–31. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6345959>.
20. Ebrahimighahnavieh MA, Luo S, Chiong R. Deep learning to detect Alzheimer's disease from neuroimaging: A systematic literature review. Comput Methods Programs Biomed 2020;187. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105242>.

21. Elgammal YM, Zahran MA, Abdelsalam MM. A new strategy for the early detection of alzheimer disease stages using multifractal geometry analysis based on K-Nearest Neighbor algorithm. *Sci Rep* 2022;12. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26958-6>.
22. El-Latif AAA, Chelloug SA, Alabdulhafith M, Hammad M. Accurate Detection of Alzheimer's Disease Using Lightweight Deep Learning Model on MRI Data. *Diagnostics* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071216>.
23. Eyigöz E, Mathur S, Santamaria M, Cecchi G, Naylor M. Linguistic markers predict onset of Alzheimer's disease. *EClinicalMedicine* 2020;28. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100583>.
24. Fabrizio C, Termine A, Caltagirone C, Sancesario G. Artificial intelligence for Alzheimer's disease: Promise or challenge? *Diagnostics* 2021;11. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081473>.
25. Fareed MMS, Zikria S, Ahmed G, Mui-Zzud-Din, Mahmood S, Aslam M, et al. ADD-Net: An Effective Deep Learning Model for Early Detection of Alzheimer Disease in MRI Scans. *IEEE Access* 2022;10:96930–51. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2022.3204395>.
26. Farhan S, Fahiem MA, Tauseef H. An ensemble-of-classifiers based approach for early diagnosis of alzheimer's disease: Classification using structural features of brain images. *Comput Math Methods Med* 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/862307>.
27. Filippini C, Perpetuini D, Cardone D, Chiarelli AM, Merla A. Thermal infrared imaging and artificial intelligence techniques can support mild Alzheimer disease diagnosis. 2020.
28. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "MINI-MENTAL STATE" A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN*. vol. 12. Pergamon Press; 1975. Fouladi S, Safaei AA, Arshad NI, Ebadi MJ, Ahmadian A. The use of artificial neural networks to diagnose Alzheimer's disease from brain images. *Multimed Tools Appl* 2022;81:37681–721. <https://doi.org/10.1007/s11042-022-13506-7>.
30. Frizzell TO, Glashutter M, Liu CC, Zeng A, Pan D, Hajra SG, et al. Artificial intelligence in brain MRI analysis of Alzheimer's disease over the past 12 years: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2022;77. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101614>.
31. Ghazal TM, Abbas S, Munir S, Khan M. A., Ahmad M, Issa GF, et al. Alzheimer disease detection empowered with transfer learning. *Computers, Materials and Continua* 2022;70:5005–19. <https://doi.org/10.32604/cmc.2022.020866>.
32. Di Giammarco M, Ladarola G, Mercaldo F, Ravelli F, Santone A. Explainable Deep Learning for Alzheimer Disease Classification and Localisation, Springer, Cham; 2022, p. 129–43.
33. Gosztolya G, Vincze V, Tóth L, Pákási M, Kálmán J, Hoffmann I. Identifying Mild Cognitive Impairment and mild Alzheimer's disease based on spontaneous speech using ASR and linguistic features. *Comput Speech Lang* 2019;53:181–97. <https://doi.org/10.1016/j.csl.2018.07.007>.

34. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2011;7:257–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>.
35. Khachaturian ZS. Revised criteria for diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2011;7:253–6. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.04.003>.
36. Khan P, Kader MF, Islam SMR, Rahman AB, Kamal MS, Toha MU, et al. Machine Learning and Deep Learning Approaches for Brain Disease Diagnosis: Principles and Recent Advances. *IEEE Access* 2021;9:37622–55. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3062484>.
37. Kim J, Lee B. Identification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using multimodal sparse hierarchical extreme learning machine. *Hum Brain Mapp* 2018;39:3728–41. <https://doi.org/10.1002/hbm.24207>.
38. Kurlowicz L, Wallace M. The Mini Mental State Examination (MMSE). vol. 3. 1999.
39. Lerch JP, Pruessner J, Zijdenbos AP, Collins DL, Teipel SJ, Hampel H, et al. Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiol Aging* 2008;29:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.013>.
40. Leuzy A, Heurling K, Ashton NJ, Schöll M, Zimmer ER. In vivo Detection of Alzheimer's Disease. vol. 91. 2018.
41. Lin E, Lin CH, Lane HY. Deep learning with neuroimaging and genomics in alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22157911>.
42. Liu R, Li G, Gao M, Cai W, Ning X. Large Margin and Local Structure Preservation Sparse Representation Classifier for Alzheimer's Magnetic Resonance Imaging Classification. *Front Aging Neurosci* 2022;14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.916020>.
43. Long X, Chen L, Jiang C, Zhang L. Prediction and classification of Alzheimer disease based on quantification of MRI deformation. *PLoS One* 2017;12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173372>.
44. Mandal PK, Mahto R V. Deep Multi-Branch CNN Architecture for Early Alzheimer's Detection from Brain MRIs. *Sensors* 2023;23. <https://doi.org/10.3390/s23198192>.
45. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2011;7:263–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.

46. Mehmood A, Maqsood M, Bashir M, Shuyuan Y. A deep siamese convolution neural network for multi-class classification of alzheimer disease. Brain Sci 2020;10. <https://doi.org/10.3390/brainsci10020084>.
47. Mesulam MM. Αρχές συμπεριφορικής και γνωσιακής νευρολογίας. 1η Ελληνική Έκδοση. Αθήνα: Mesulam, Marsel M. ; 2011.
48. Mirzaei G, Adeli H. Machine learning techniques for diagnosis of alzheimer disease, mild cognitive disorder, and other types of dementia. Biomed Signal Process Control 2022;72. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103293>.
49. Mitchell TM. The Discipline of Machine Learning. 2006.
50. Morris JC. The clinical dementia rating (cdr): Current version and scoring rules. Neurology 1993;43:2412–4. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>.
51. Murugan S, Venkatesan C, Sumithra MG, Gao XZ, Elakkiya B, Akila M, et al. DEMNET: A Deep Learning Model for Early Diagnosis of Alzheimer Diseases and Dementia from MR Images. IEEE Access 2021;9:90319–29. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3090474>.
52. Oommen D, Arunnehru J. Early Diagnosis of Alzheimer’s Disease from MRI Images Using Scattering Wavelet Transforms (SWT). In: Springer, editor. Int. Conf. on Soft Computing and its Engineering Applications, India: 7; 2022, p. 249–63.
53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. The BMJ 2021;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
54. Pang Y, Kukull W, Sano M, Albin RL, Shen C, Zhou J, et al. Predicting Progression from Normal to MCI and from MCI to AD Using Clinical Variables in the National Alzheimer’s Coordinating Center Uniform Data Set Version 3: Application of Machine Learning Models and a Probability Calculator. Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease 2023;10:301–13. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.10>.
55. Petti U, Baker S, Korhonen A. A systematic literature review of automatic Alzheimer’s disease detection from speech and language. Journal of the American Medical Informatics Association 2020;27:1784–97. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa174>.
56. Prakasam P, Gnanavel A, Rajendran K, Suresh S. Detection and Classification of the Different Stages of Alzheimer’s Disease using Sequential Convolutional Neural Network. Open Biomed Eng J 2022;16. <https://doi.org/10.2174/18741207-v16-e221227-2022-ht27-3589-1>.
57. Raghavendra U, Acharya UR, Adeli H. Artificial Intelligence Techniques for Automated Diagnosis of Neurological Disorders. Eur Neurol 2020;82:41–64. <https://doi.org/10.1159/000504292>.
58. Reisberg B, Ferris S, De Leon M, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 1982;139:1136–9.

59. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>.
60. R.Shanthakumari, E.M. Roopa Devi, S. Vinothkumar, S. Sathya, S. Keerthi. Deep Convolutional Neural Network Model for Classifying Alzheimer's Disease. In: Springer C, editor. Proceedings of the 14th International Conference on Soft Computing and Pattern Recognition (SoCPaR 2022), 2023, p. 285–95.
61. Russell S, Norvig P. Τεχνητή Νοημοσύνη, Μια σύγχρονη προσέγγιση . 4η (Αμερικανική). Αθήνα : Κλειδάριθμος ; 2021.
62. Sayeed Ahmad S, Akhtar S, Mohammad Sajid Jamal Q, Danish S. Multiple targets for management of Alzheimer's disease: A review 2016. <https://doi.org/10.2174/18715273156661610031658>.
63. Sethi M, Rani S, Singh A, Mazón JLV. A CAD System for Alzheimer's Disease Classification Using Neuroimaging MRI 2D Slices. *Comput Math Methods Med* 2022;2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8680737>.
64. Shahzadi S, Butt NA, Sana MU, Pascual IE, Urbano MB, Díez I de la T, et al. Voxel Extraction and Multiclass Classification of Identified Brain Regions across Various Stages of Alzheimer's Disease Using Machine Learning Approaches. *Diagnostics* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182871>.
65. Sharen H, Dhanush B, Rukmani P, Dhanya P. Efficient Diagnosis of Alzheimer's Disease Using EffcientNet in Neuroimaging . In: Shaw R. N., Das S, Piuri V, Bianchini M, editors. Advanced Computing and Intelligent Technologies. Lecture Notes in Electrical Engineering, Singapore : Springer; 2022.
66. Sharma G, Vijayvargiya A, Kumar R. Comparative Assessment among Different Convolutional Neural Network Architectures for Alzheimer's Disease Detection. 2021 IEEE 8th Uttar Pradesh Section International Conference on Electrical, Electronics and Computer Engineering, UPCON 2021, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2021. <https://doi.org/10.1109/UPCON52273.2021.9667607>.
67. Sharma S, Guleria K, Tiwari S, Kumar S. A deep learning based convolutional neural network model with VGG16 feature extractor for the detection of Alzheimer Disease using MRI scans. *Measurement: Sensors* 2022;24. <https://doi.org/10.1016/j.measen.2022.100506>.
68. Singh P, Mishra SK. Alzheimer's Detection And Categorization using a Deep-Learning Approach. Proceedings of the 2022 3rd International Conference on Intelligent Computing, Instrumentation and Control Technologies: Computational Intelligence for Smart Systems, ICICICT 2022, Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2022, p. 727–34. <https://doi.org/10.1109/ICICICT54557.2022.9917774>.

69. Siokas V, Dardiotis E. Advances in Neurodegenerative Diseases. CrossRef] Neurol Int 2022 2019;15:336. <https://doi.org/10.3390/neurolint>.
70. Suk H II, Lee SW, Shen D. Latent feature representation with stacked auto-encoder for AD/MCI diagnosis. Brain Struct Funct 2015;220:841–59. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0687-3>.
71. Tobore TO. On the Etiopathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer’s Disease: A Comprehensive Theoretical Review. Journal of Alzheimer’s Disease 2019;68:417–37. <https://doi.org/10.3233/JAD-181052>.
72. Varadharajan A, Davis AD, Ghosh A, Jagtap T, Xavier A, Menon AJ, et al. Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer’s disease – A primer on FDA-approved drugs. J Neurosci Rural Pract 2023;14:566–73. https://doi.org/10.25259/JNRP_356_2023.
73. Zhang J, Zheng B, Gao A, Feng X, Liang D, Long X. A 3D densely connected convolution neural network with connection-wise attention mechanism for Alzheimer’s disease classification. Magn Reson Imaging 2021;78:119–26. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2021.02.001>.
74. Βλαχάβας Ι, Κεφαλάς Π, Βασιλειάδης Ν, Κόκκορας Φ, Σακελλαρίου Η. Τεχνητή Νοημοσύνη . 4η. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Πανεπιστημίου Μακεδονίας; 2020.
75. Γεωργούλη Α. Τεχνητή νοημοσύνη, Μια εισαγωγική προσέγγιση . Kallipos, Open Academic Editions ; 2015.
76. Ζάχος Ε, Παγουρτζής Α, Σούλιου Δ. Θεμελίωση Επιστήμης Υπολογιστών. Αθήνα: ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΩΝ; 2015.
77. Παπαθεοδωρόπουλος Κ. Νόσος του Alzheimer. Έννοιες στην επιστήμη της μνήμης, Κάλλιπος, Ανοικτές Ακαδημαϊκές Εκδόσεις; 2015, p. 223.