



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ
ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Λευτέρης Λαζάρου
Ειδικευόμενος Νευρολογίας ΠΓΝ Πατρών

ΥΠΕΒΛΗΘΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΠΛΗΡΩΣΗ ΜΕΡΟΥΣ ΤΩΝ
ΑΠΑΙΤΗΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΟΥ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
«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

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE PROGNOSIS OF MULTIPLE
SCLEROSIS

Lefteris Lazarou
Neurology Resident General University Hospital of Patras

SUBMITTED FOR PARTIAL COMPLETION OF
REQUIREMENTS IN ORDER TO OBTAIN THE MASTER
OF SCIENCE DEGREE ON
«NEUROREHABILITATION»

Larisa, June 2024

Σελίδα 2 από 37

«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: Λευτέρης Λαζάρου »

ΛΕΥΤΕΡΗΣ ΛΑΖΑΡΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Ευθύμιος Γ. Δαρδιώτης, Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ευθύμιος Γ. Δαρδιώτης, Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2. Μάρκος Σγάντζος, Αναπλ. Καθηγητής Ανατομία- Ιστορία της Ιατρικής,
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Βασίλειος Σιώκας, Επίκ. Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Artificial Intelligence in the prognosis of Multiple sclerosis

Περίληψη

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια σύνθετη νευρολογική νόσος και η πρόβλεψη της εξέλιξής της παραμένει πρόκληση. Η έγκαιρη και ακριβής πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου είναι ζωτικής σημασίας για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για κάθε ασθενή και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Μέχρι τώρα δεν υπάρχει κανένα προγνωστικό μοντέλο ευρέως αποδεκτό για χρήση στην ΠΣ στην κλινική πράξη. Αυτή η διπλωματική εργασία παρέχει ορισμένες βασικές αρχές της Τεχνητής Νοημοσύνης (TN) σημαντικές για τους επαγγελματίες υγείας και επίσης μια σύντομη περιγραφή των μέχρι σήμερα γνωστών παραγόντων κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου. Αυτή η ανασκόπηση μελετά την τρέχουσα κατάσταση και τον πιθανό μελλοντικό αντίκτυπο της εφαρμογής TN στην πρόγνωση της ΠΣ. Μέσω μίας σε βάθος ανάλυσης αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, προηγμένων τεχνικών απεικόνισης και ενσωμάτωσης ποικίλων κλινικών δεδομένων, αυτή η έρευνα στοχεύει να βελτιώσει την κατανόησή μας για τον ρόλο της τεχνητής νοημοσύνης στην πρόβλεψη της πορείας της ΠΣ. Η μελέτη διερευνά την εφαρμογή μοντέλων TN στην ανάλυση δεδομένων ασθενών, ευρημάτων απεικόνισης και δεδομένων από φορητές συσκευές για τη δημιουργία προγνωστικών μοντέλων ικανών να προβλέψουν την εξέλιξη της νόσου με υψηλή ακρίβεια και αξιοπιστία. Διερευνώντας τη διασταύρωση τεχνολογίας και υγειονομικής περίθαλψης, αυτή η διατριβή συνεισφέρει πολύτιμες γνώσεις για το μέλλον της πρόγνωσης της ΠΣ, ανοίγοντας το δρόμο για εξατομικευμένες και στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Λέξεις-Κλειδιά: Πολλαπλή Σκλήρυνση, Τεχνητή νοημοσύνη, Πρόγνωση, Μηχανική μάθηση, Βαθιά μάθηση

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a complex neurological disorder and predicting its progression remains a challenge. Early and accurate prediction of disease progression is crucial for choosing the right treatment for each patient and improving the quality of life for patients. Until now there is no prognostic model accepted widely to be used for MS in clinical practice. This thesis provides some fundamentals of Artificial intelligence (AI) important for health care providers and also a brief description of the currently known risk factors for disease progression. This review explores the current status and potential future impact of AI application in the prognosis of MS. Through an in-depth analysis of machine learning algorithms, advanced imaging techniques, and integration of diverse clinical data, this research aims to enhance our understanding of the role of AI in predicting the course of MS. The study investigates the application of AI models in analysing patient data, imaging findings, and data from portable devices to create predictive models capable of predicting disease progression with high accuracy and reliability. By exploring the intersection of technology and healthcare, this thesis contributes valuable insights into the future of MS prognosis, paving the way for personalized and targeted therapeutic interventions.

Key words: Multiple sclerosis, Artificial intelligence, Prognosis, Machine learning, Deep learning

Πίνακας περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ.....	10
2.2. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ.....	12
2.3. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	12
2.3.1. ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	13
2.3.2. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	13
2.3.3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	13
2.3.4. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ.....	14
2.3.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ.....	15
2.4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ.....	15
2.5. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ.....	16
2.5.1. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΜΑΘΗΣΗ.....	16
2.5.2. ΒΑΘΙΑ ΜΑΘΗΣΗ.....	17
2.5.3. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΦΥΣΙΚΗΣ ΓΛΩΣΣΑΣ.....	18
2.5.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	19
3.1. ΣΚΟΠΟΣ.....	19
3.2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	19
3.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	27
4.1. ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΗΘΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ.....	27
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	29
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	30

Πίνακας Συντομογραφιών	
9HPT	9-Hole Peg Test
CHI3L1	Chitinase-3-like 1-protein
CNNs	Convolutional neural network
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EDSS	Expanded Disability Status Scale
IgG	Immunoglobulin G
MSFC	Multiple Sclerosis functional composite
Nfl	Neurofilament
OCB	Oligoclonal bands
OCT	Optical coherence tomography
PASAT	Paced Auditory Serial Addition test
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
PRMS	Progressive Relapsing Multiple Sclerosis
RNFL	Retinal nerve fiber layer
RRMS	Relapsing remitting Multiple sclerosis
SPMS	Secondary Progressive Multiple Sclerosis
SVM	Support vector machines
T25FW	Timed 25-Foot Walk
AKΣ	Ακτινολογικά μεμονωμένο σύνδρομο
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΕΦΓ	Επεξεργασία φυσικής γλώσσας
ΚΜΣ	Κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό σύστημα
ΜΜ	Μηχανική μάθηση
ΝΜ	Νωτιαίος μυελός
ΠΣ	Πολλαπλή Σκλήρυνση
TN	Τεχνητή νοημοσύνη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μία χρόνια αυτοάνοση νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που χαρακτηρίζεται κυρίως από απομυελίνωση και νευροεκφύλιση. Η φυσική πορεία της νόσου μέχρι στιγμής δεν είναι καλά προβλέψιμη. Συνήθως ξεκινάει με την μορφή εξάρσεων και υφέσεων και σταδιακά περνάει σε προϊούσα μορφή. Οι υποτροπές συμβαίνουν με τυχαίο τρόπο (Bordi *et al.*, 2013) και το διάστημα που απαιτείται για την μετατροπή σε προϊούσα μορφή δεν είναι προβλέψιμο (Lorscheider *et al.*, 2016). Μέχρι στιγμής δεν έχει επικυρωθεί κανένα προγνωστικό σκορ για την εξέλιξη της νόσου (Seccia *et al.*, 2021), κάτι που θα βοηθούσε στην έγκαιρη χρήση κατάλληλης θεραπείας, για τον εκάστοτε ασθενή, για την πρόληψη υποτροπών αλλά και επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και κατ' επέκταση της αναπηρίας του ασθενή. Συνήθως πιο επιθετικές θεραπείες συνεπάγονται και πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Klotz *et al.*, 2019). Επίσης με την αποτελεσματική πρόγνωση της νόσου μπορεί να αποφευχθεί η χρήση επιθετικών θεραπειών σε ασθενείς με ηπιότερη μορφή της νόσου κάτι που συνεπάγεται περισσότερη ασφάλεια, λιγότερα έξοδα και καλύτερη ποιότητα ζωής (Seccia *et al.*, 2021). Ένα σημαντικό εργαλείο που θα μπορούσε να βοηθήσει στην αποτελεσματικότερη πρόγνωση της νόσου είναι η Τεχνητή νοημοσύνη (TN). Η τεχνητή νοημοσύνη είναι η ικανότητα των μηχανών/υπολογιστών να εκτελούν έργα που συνήθως συνδέονται με την ανθρώπινη νοημοσύνη (Copeland, 2024). Η TN μπορεί να αναλύσει μεγάλους όγκους δεδομένων σε μικρό χρονικό διάστημα και να σχηματίζει σημαντικά μοτίβα από τα δεδομένα αυτά (Hamet and Tremblay, 2017). Τα μοτίβα που δημιουργούνται μπορούν να οδηγήσουν σε σχηματισμό προβλέψεων αλλά και στη λήψη κλινικών αποφάσεων (Chen and Decary, 2020). Η χρήση τεχνικών TN στην πρόγνωση της ΠΣ προμηνύει ουσιαστικές βελτιώσεις για την έγκαιρη επιλογή κατάλληλης θεραπείας για τον εκάστοτε ασθενή αλλά και για καλύτερη παρακολούθηση της πορείας της νόσου (Briganti and Le Moine, 2020). Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η ανασκόπηση του τι είναι γνωστό σήμερα για την χρήση της TN στην πρόγνωση της ΠΣ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μία χρόνια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, απομυελίνωση και νευροεκφύλιση του ΚΝΣ και επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως (Amin and Hersh, 2023). Είναι μία πολυπαραγοντική νόσος στην αιτιολογία της οποίας ρόλο παίζουν περιβαλλοντικοί, γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες (Haki *et al.*, 2024). Προσβάλλει συνήθως νεαρούς ενήλικες έχοντας επίπτωση στην λειτουργικότητα τους, στο κόστος αλλά και την ποιότητα ζωής τους. Το κόστος φαίνεται ότι αυξάνει όσο αυξάνεται και η αναπηρία (Kobelt *et al.*, 2017). Η κλινική εικόνα της νόσου διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση των εστιών απομυελίνωσης. Υπάρχει μια πλειάδα κλινικών εκδηλώσεων όπως, για παράδειγμα, οπτική νευρίτιδα, διπλωπία, ημιπάρεση, αταξία, υπαισθησία, ορθοκυστικές διαταραχές κλπ τα οποία έχουν να κάνουν ανάλογα με το αν προσβάλλεται το οπτικό νεύρο, το στέλεχος, η παρεγκεφαλίδα, ο νωτιαίος μυελός (NM) ή τα εγκεφαλικά ημισφαίρια (Reponic, 2019).

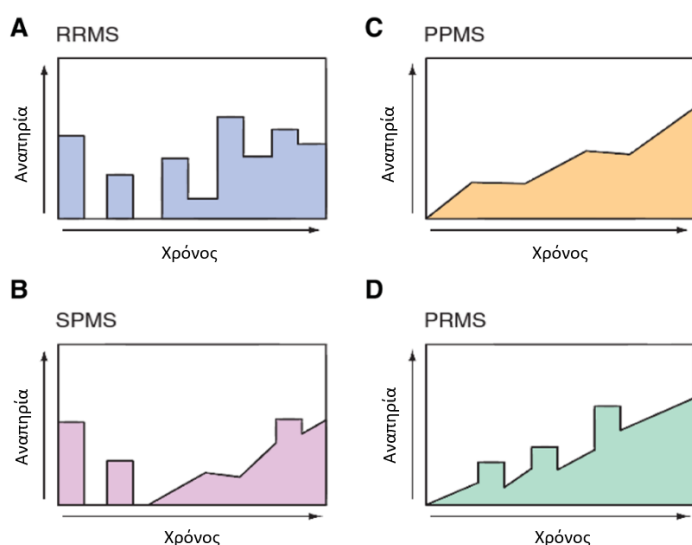
Λόγω της ανάγκης ταξινόμησης των ασθενών με ΠΣ σε ομάδες, κάτι ιδιαίτερα σημαντικό για την καλύτερη επικοινωνία μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, για την πρόγνωση, για τον σχεδιασμό και καλύτερη ομοιογένεια πληθυσμών στις κλινικές μελέτες αλλά και για πιο στοχευμένη θεραπεία ανάλογα με τον τύπο, το 1996 η Συμβουλευτική επιτροπή της Εθνικής εταιρίας πολλαπλής σκλήρυνσης των ΗΠΑ όρισε τέσσερις κλινικούς υπότυπους της ΠΣ οι οποίοι αναθεωρήθηκαν το 2013 (Lublin *et al.*, 2014). Οι τύποι οι οποίοι αποφασίστηκαν είναι οι εξής (Εικόνα 1):

1. Υποτροπιάζουσα Διαλείπουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - RRMS): διακριτές εξάρσεις οι οποίες διαρκούν μέρες με εβδομάδες χαρακτηρίζουν των τύπο των εξάρσεων και υφέσεων, ο οποίος αναπαριστά το 85% των ασθενών με ΠΣ στην έναρξη της νόσου. Η ουσιαστική ή πλήρης αποκατάσταση της κλινικής εικόνας συνήθως ακολουθεί την αρχική έξαρση. Μεταξύ των εξάρσεων υπάρχει σταθερότητα της νευρολογικής εικόνας των ασθενών. Έξαρση ή υποτροπή της ΠΣ ορίζεται ως συμπτώματα ή αντικειμενικά κλινικά σημεία τυπικά για οξεία φλεγμονώδη απομυελίνωση του ΚΝΣ που διαρκεί τουλάχιστον 24ώρες.
2. Δευτεροπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Secondary Progressive Multiple Sclerosis - SPMS): ο τύπος αυτός περιγράφει μια προηγούμενως RRMS που μεταβαίνει σε προοδευτική αναπηρία. Η μετάβαση χαρακτηρίζεται από συνεχή επιδείνωση της λειτουργικότητας, η οποία δεν σχετίζεται σε εξάρσεις. Οι εξάρσεις μπορεί να επιμείνουν στον τύπο αυτό. Σε αντίθεση με την RRMS όπου οι νευρολογικές εκδηλώσεις είναι παροδικές, στον τύπου της SPMS έχουμε

πιο σοβαρά και μόνιμα νευρολογικά συμπτώματα. Ένα 2% περίπου των ασθενών με RRMS μεταβαίνει σε SPMS κάθε χρόνο (Haki *et al.*, 2024).

3. Πρωτοπαθώς Προϊούσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Primary Progressive Multiple Sclerosis - PPMS): ο τύπος αυτός περιγράφει ένα μικρό ποσοστό ασθενών με ΠΣ οι οποίοι έχουν προοδευτική εξέλιξη της αναπηρίας από την έναρξη της νόσου.
4. Προϊούσα Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση (Progressive-Relapsing Multiple Sclerosis - PRMS): είναι μία σπάνια μορφή της νόσου όπου όπως και στην PPMS υπάρχει μια σταδιακή εξέλιξη της αναπηρίας από την έναρξη της νόσου με την διαφορά ότι σ' αυτόν τον τύπο υπάρχουν περιστασιακά εξάρσεις. Ο συγκεκριμένος τύπος λόγω του ότι είναι ασαφής αλλά και λόγω του ότι επικαλύπτεται από άλλους τύπους στην πορεία εγκαταλείφθηκε (Lublin *et al.*, 2014).

Ταξινόμηση που όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω είναι πολύ σημαντική και χρήσιμη αλλά δυστυχώς έχει περιορισμούς. Δεν υπάρχουν ακόμα απεικονιστικά χαρακτηριστικά ή βιοδείκτες που θα ξεχώριζαν τον κάθε τύπο μεταξύ τους. Επίσης η χρήση τους στην πρόγνωση για τον εκάστοτε ασθενή είναι περιορισμένη καθώς παραμένει απρόβλεπτο το πως θα εξελιχθεί η νόσος στον κάθε ασθενή και ποιοι ασθενείς θα εξελιχθούν σε προϊούσα μορφή.



Εικόνα 1: Κλινικοί υπότυποι ΠΣ. Α) Υποτροπιάζουσα διαλείπουσα ΠΣ (RRMS), Β) Δευτεροπαθώς προϊούσα ΠΣ (SPMS), Γ) Πρωτοπαθώς προϊούσα ΠΣ (PPMS), Δ) Προϊούσα Υποτροπιάζουσα ΠΣ (PRMS). (Ανατύπωση από: Haki *et al.* 2024)

Σ' αυτό το σημείο πρέπει επίσης να αναφερθούμε σε δύο ακόμα οντότητες που δεν ανήκουν στους 4 τύπους που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Μία οντότητα είναι το Κλινικά Μεμονωμένο

Σύνδρομο (ΚΜΣ) το οποίο αφορά την πρώτη κλινική παρουσίαση της νόσου, στα πλαίσια απομυελίνωσης του ΚΝΣ, και απουσία πυρετού, λοίμωξης ή εγκεφαλοπάθειας. Είναι ένα μονοφασικό φαινόμενο που διαρκεί τουλάχιστον 24ώρες. Πλέον με τα τροποποιημένα κριτήρια McDonald για την διάγνωση της ΠΣ κάποιοι ασθενείς με ένα μόνο κλινικό επεισόδιο μπορούν να διαγνωστούν με ΠΣ αν πληρούνται κάποια ακόμα κριτήρια ταυτόχρονα (Thompson *et al.*, 2018). Άλλη μία σημαντική οντότητα που αξίζει να αναφερθεί είναι το Ακτινολογικά Μεμονωμένο Σύνδρομο (ΑΜΣ), το οποίο αφορά ευρήματα υπέρ απομυελίνωσης του ΚΝΣ σε Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου ή ΝΜ οι οποίες έγιναν για άλλο λόγο. Όταν πρόκειται για τυπικές εστίες και από το ιστορικό δεν προκύπτει ΚΜΣ τότε μιλάμε για ΑΜΣ. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ενός ΚΜΣ σε ασθενή με ΑΜΣ στην 10ετία είναι 51% (Lebrun-Frenay *et al.*, 2020).

2.2. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η έγκαιρη πρόγνωση της μακροπρόθεσμης εξέλιξης είναι μια σημαντική πρόκληση στη ΠΣ, δεδομένου ότι η ΠΣ όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι μια απρόβλεπτη νόσος και ότι η έκβαση ενός ασθενούς με ΠΣ ποικίλει πολύ (Krieger & Sumowski, 2018). Ένας ασθενής με ΠΣ μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικός ή μπορεί να έχει μία προϊούσα πορεία που θα καταλήξει σε σοβαρή αναπηρία. Ένα αξιόπιστο προγνωστικό εργαλείο για την ΠΣ θα μπορούσε να αποδειχθεί εξαιρετικά πολύτιμο, τόσο στην κλινική πράξη όσο και στο σχεδιασμό κλινικών θεραπευτικών δοκιμών. Μια πρόωπη και εξατομικευμένη πρόβλεψη είναι προφανώς σημαντική για τον ασθενή, ο οποίος θέλει να ενημερωθεί για τις προοπτικές του και για το ποια είναι η αναλογία κινδύνου και οφέλους πριν από την έναρξη μίας συγκεκριμένης θεραπείας (Bergamaschi, 2013). Πολύ σημαντικό είναι επίσης και για τον κλινικό ιατρό στην προσπάθεια του να εντοπίσει ασθενείς νωρίς στην πορεία της νόσου στους οποίους θα δικαιολογούταν η έγκαιρη ή και πιο επιθετική παρέμβαση προτού η νόσος τους φτάσει σε μια φάση όπου η θεραπεία μπορεί να μην είναι πλέον αποτελεσματική. Επιπλέον ένα τέτοιο προγνωστικό εργαλείο θα βοηθούσε και σε ένα πιο ορθολογικό σχεδιασμό κλινικών θεραπευτικών δοκιμών, επιτρέποντας την επιλογή πιο ομοιογενών ομάδων ασθενών που ξεκινούν θεραπεία με παρόμοιο κίνδυνο αποτυχίας. Τέλος, στον τομέα των μελετών παρατήρησης, ένα προγνωστικό εργαλείο θα ήταν χρήσιμο για την αξιολόγηση της επίδρασης των θεραπειών (Bergamaschi, 2013).

2.3. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η πρόγνωση εξαρτάται από κλινικούς, περιβαλλοντικούς, δημογραφικούς παράγοντες και απεικονιστικούς παράγοντες αλλά και από βιοδείκτες που συσχετίζονται με μακροχρόνια αναπηρία.

2.3.1. ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Σε μία αρκετά μεγάλη προγνωστική μελέτη φάνηκε ότι η συχνότητα υποτροπής τα πρώτα 2 χρόνια και ο χρόνος μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου επεισοδίου ήταν και οι δύο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες όσον αφορά την μακροχρόνια αναπηρία (Scalfari *et al.*, 2010). Μια άλλη μελέτη έδειξε ευνοϊκή επίδραση στην πρόγνωση σε έναρξη της νόσου με οπτική νευρίτιδα, ενδιάμεση επίδραση με έναρξη της νόσου με προσβολή του εγκεφαλικού στελέχους και αρνητική επίδραση με έναρξη συμπτωμάτων από τις οδούς των μεγάλων δεματίων (Confavreux, Vukusic and Adeleine, 2003). Η πρώιμη παρεγκεφαλιδική συμμετοχή έχει συσχετιστεί με ταχύτερη εξέλιξη της αναπηρίας (Weinshenker *et al.*, 1991). Ένας άλλος παράγοντας είναι η γνωστική έκπτωση, η οποία συσχετίζεται με χαμηλότερη ποιότητα ζωής αλλά και υψηλότερα ποσοστά ανεργίας (Campbell *et al.*, 2017). Επίσης η πρώιμη γνωστική έκπτωση έχει συσχετιστεί με φτωχότερη μακροπρόθεσμη λειτουργική κατάσταση (Chiaravalloti and DeLuca, 2008). Ο βαθμός ανάκαμψης μετά από την πρώτη υποτροπή φαίνεται να είναι προγνωστικός παράγοντας μεταγενέστερης αναπηρίας (Novotna *et al.*, 2015).

2.3.2. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη έχει συσχετιστεί με ταχύτερη εξέλιξη της αναπηρίας (Runmarker and Andersen, 1993). Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη φαίνεται ό,τι η μεγαλύτερη ηλικία κατά την εμφάνιση του ΚΜΣ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο μετατροπής σε ΠΣ (Tintore *et al.*, 2015). Παρόλο που είναι μία νόσος που προσβάλλει συχνότερα το γυναικείο φύλο, φαίνεται ότι έχει χειρότερη πρόγνωση στους άντρες (Confavreux, Vukusic and Adeleine, 2003). Η εθνικότητα φαίνεται να συσχετίζεται με την εξέλιξη της αναπηρίας (Rotstein and Montalban, 2019). Τέλος, περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλουν στη χειρότερη εξέλιξη όπως το κάπνισμα (Heydarpour *et al.*, 2018), η ανεπάρκεια της βιταμίνης D (Ascherio *et al.*, 2014) και η παρουσία συννοσηροτήτων όπως οι ψυχιατρικές συννοσηρότητες (McKay *et al.*, 2018).

2.3.3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Διάφοροι απεικονιστικοί παράγοντες έχουν διερευνηθεί σαν προγνωστικοί παράγοντες στην ΠΣ. Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι ο μεγάλος αριθμός εστιών σε T2 ακολουθία στην πρώτη εκδήλωση της νόσου ως ΚΜΣ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετατροπής σε ΠΣ (Fisniku *et al.*, 2008). Σε κάποιες μελέτες φαίνεται επίσης ότι ο όγκος των εστιών σε T2 ακολουθία κατά την έναρξη μπορεί να προβλέψει το EDSS (Διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας - Expanded Disability Status Scale - EDSS) σκορ στην δεκαετία (Popescu *et al.*, 2013). Η παρουσία επίσης εστιών με ενίσχυση προβλέπει την μετατροπή του ΚΜΣ σε ΠΣ (Rovira *et al.*, 2009). Η τοπογραφία των εστιών συσχετίζεται με την πρόγνωση. Εστίες σε παρεγκεφαλίδα και στέλεχος συσχετίζονται με χειρότερη αναπηρία σε σχέση με εστίες στον εγκέφαλο (Tintore *et al.*, 2015). Τέλος φαίνεται

πως η ατροφία του εγκεφάλου στο σύνολο και της φαιάς ουσίας συσχετίζονται με μακροχρόνια εξέλιξη της αναπηρίας (Popescu *et al.*, 2013).

2.3.4. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Η ανεύρεση ευαίσθητων και ειδικών βιοδεικτών θα είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την διάγνωση και πρόγνωση της ΠΣ. Γι' αυτό έχει γίνει μεγάλη έρευνα στον τομέα αυτό. Ορισμένοι βιοδείκτες μπορεί να είναι χρήσιμοι στην πρόγνωση της νόσου. Ένας τέτοιος βιοδείκτης είναι η παρουσία Ολιγοκλωνικών ζωνών (Oligoclonal bands - OCB) ανοσοσφαιρίνης Γ (Immunoglobulin G - IgG) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Σε μία μελέτη φάνηκε ότι η παρουσία OCB είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για συσσώρευση αναπηρίας στο ΚΜΣ (Tintore *et al.*, 2015). Ένας άλλος πιθανός βιοδείκτης είναι η ελαφριά αλυσίδα των Νευροϊνιδίων (Neurofilament - NfL) η οποία απελευθερώνεται στο ENY αλλά και στο αίμα μετά από βλάβη των νευραξόνων. Δεν είναι ειδικός δείκτης για την ΠΣ καθώς φαίνεται ότι αυξάνεται και σε άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Lu *et al.*, 2015) αλλά και με την αύξηση της ηλικίας ακόμα και σε υγιή άτομα (Disanto *et al.*, 2017). Η χρήση τους ωστόσο σαν βιοδείκτης στην ΠΣ γίνεται όλο και περισσότερο αποδεκτή. Τον Ιούνιο του 2021 δημοσιεύτηκε κείμενο κοινής αποδοχής πολλών διεθνών κλινικών (Pichardo, 2021) για την ορθή χρήση των νευροϊνιδίων στην πρόγνωση της ΠΣ. Φαίνεται ότι υψηλότερα επίπεδα συσχετίζονται με ανάπτυξη περισσότερων εστιών με ενίσχυση μετά την χορήγηση σκιαγραφικού αλλά και νέων εστιών τα επόμενα χρόνια. Συσχετίζονται επίσης με χειρότερη EDSS στην πενταετία (Pichardo, 2021). Ένας άλλος πιθανός βιοδείκτης για την πρόγνωση της ΠΣ είναι η πρωτεΐνη 1 τύπου χιτινάσης-3 (Chitinase-3-like 1-protein - CHI3L1). Η CHI3L1 είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που πιστεύεται ότι σχετίζεται με φλεγμονώδεις οδούς και την αναδιαμόρφωση των ιστών. Βρίσκεται και αυτή στο ENY και στον ορό και αυξημένα επίπεδα αυτής έχουν παρατηρηθεί σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές, νεοπλασμάτα και αυτοάνοσα νοσήματα. Φαίνεται πως υψηλότερες συγκεντρώσεις CHI3L1 σχετίζονται με ταχύτερη ανάπτυξη αναπηρίας σε ασθενείς με ΚΜΣ (Cantó *et al.*, 2015). Σε αρκετές μελέτες οι υψηλές συγκεντρώσεις CHI3L1 στο ENY προβλέπουν την μετατροπή του ΚΜΣ σε ΠΣ (Modvig *et al.*, 2015). Τέλος αξίζει να αναφερθεί το πάχος στιβάδας της νευρικής ίνας του αμφιβληστροειδούς. Η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical coherence tomography - OCT) είναι μια αξιόπιστη τεχνική για τον χαρακτηρισμό των αξονικών και νευρονικών στιβάδων του αμφιβληστροειδούς. Με την OCT μπορούμε να μετρήσουμε το πάχος στιβάδας της νευρικής ίνας του αμφιβληστροειδούς (Retinal nerve fiber layer - RNFL). Σε μία μελέτη με ασθενείς με ΠΣ φάνηκε ότι RNFL <88μm στα μάτια ασθενών χωρίς ιστορικό οπτικής νευρίτιδας συσχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο εξέλιξης της αναπηρίας μετά το πρώτο έτος και έως το τρίτο έτος παρακολούθησης (Martinez-Lapiscina *et al.*,

2016). Σε μια άλλη μελέτη η ατροφία του RNFL συσχετίστηκε με την εξέλιξη της αναπηρίας (Sepulcre *et al.*, 2007).

2.3.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Συμπερασματικά έχει πλέον αναγνωριστεί μία πλειάδα προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με την μακροχρόνια εξέλιξη της αναπηρίας στη ΠΣ. Η πρόβλεψη ωστόσο της πορείας της νόσου από δημογραφικούς ή και κλινικούς παράγοντες είναι δύσκολη και δεν υπάρχει επί του παρόντος διαθέσιμο επικυρωμένο μοντέλο πρόβλεψης για την επιδείνωση της νόσου κάτι που θα οδηγούσε και σε επιλογή κατάλληλης αγωγής για τον ασθενή. Στον τομέα αυτό έρχεται να βοηθήσει και η TN με την ενσωμάτωση μεγάλου όγκου δεδομένων που αφορούν στους προγνωστικούς παράγοντες και την δημιουργία προγνωστικών σκορ.

2.4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΗΡΙΑΣ

Τα τελευταία χρόνια, έχει αναπτυχθεί ένας αριθμός εργαλείων για την περιγραφή της κλινικής βαρύτητας και των λειτουργικών ελλειμμάτων στη ΠΣ. Αυτά τα εργαλεία χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο ως καταληκτικό σημείο σε κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Το πιο δημοφιλές και ευρέως χρησιμοποιούμενο όργανο είναι η EDSS του Kurtzke (Kurtzke, 1983). Η EDSS είναι μια κλίμακα που αξιολογεί τα λειτουργικά συστήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η EDSS χρησιμοποιείται για την περιγραφή της εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με ΠΣ και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε κλινικές δοκιμές. Κυμαίνεται από 0 (φυσιολογική νευρολογική κατάσταση) έως 10 (θάνατος λόγω Πολλαπλής Σκλήρυνσης), μετρώντας μισούς βαθμούς. Οι χαμηλότερες τιμές στην κλίμακα του EDSS μετρούν τις βλάβες με βάση τη νευρολογική εξέταση, ενώ οι ανώτερες (> EDSS 6) μετρούν τα μειονεκτήματα ασθενών με ΠΣ. Ο προσδιορισμός του EDSS 4 – 6 εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από πτυχές της ικανότητας βάδισης.

Ένα άλλο σημαντικό εργαλείο είναι το Λειτουργικό Σύνθετο Πολλαπλής Σκλήρυνσης (Multiple Sclerosis functional composite - MSFC) (Cutter *et al.*, 1999), το οποίο χρησιμοποιείται ως πρόσθετο κλινικό μέτρο εξέλιξης της αναπηρίας της ΠΣ. Ο πρωταρχικός στόχος για τη δημιουργία του MSFC ήταν να βελτιωθεί η τυπική μέτρηση της αναπηρίας της ΠΣ για κλινικές δοκιμές και να αναπτυχθεί μια πολυδιάστατη μέτρηση της συνολικής κλινικής κατάστασης της ΠΣ (Fischer *et al.*, 1999). Το MSFC είναι μια κλίμακα απόδοσης τριών μερών για την αξιολόγηση του βαθμού διαταραχής σε ασθενείς με ΠΣ. Περιλαμβάνει την αξιολόγηση της λειτουργίας των ποδιών με μετακίνηση σε μικρή απόσταση με τα πόδια ("Timed 25-Foot Walk", T25FT), την αξιολόγηση της λειτουργίας του βραχίονα ("9-Hole Peg Test", 9HPT) και μια δοκιμασία προσοχής/συγκέντρωσης για την αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών ("Paced Auditory Serial

Addition test”, PASAT). Τα τελευταία χρόνια, ο MSFC χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε κλινικές δοκιμές.

2.5. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ

Η ΤΝ χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στον τομέα της υγείας τα τελευταία χρόνια. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση, την πρόγνωση, στην εξατομικευμένη επιλογή θεραπείας, στην αυτοδιαχείριση χρόνιων νοσημάτων κατ'οίκον ή και ερευνητικά. Είναι σημαντικό λοιπόν να γνωρίζουμε κάποια βασικά πράγματα των τεχνικών ΤΝ, του τι μπορεί να κάνει η κάθε μία και που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Σε αυτό το σημείο θα αναφέρουμε τις βασικές τεχνικές της τεχνητής νοημοσύνης.

2.5.1. ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΜΑΘΗΣΗ

Η Μηχανική μάθηση (ΜΜ) είναι ο κλάδος της ΤΝ που δημιουργεί προγνωστικά μοντέλα αναγνωρίζοντας μοτίβα από δεδομένα. Η ΜΜ περιλαμβάνει αλγόριθμους που είναι ικανοί να μαθαίνουν σύνθετες εργασίες και να αναπτύσσουν προγνωστικά μοντέλα μέσω δειγμάτων δεδομένων. Έχει την ικανότητα να χρησιμοποιεί αυτά τα μοντέλα και να κάνει προβλέψεις από νέα δεδομένα χωρίς να χρειάζεται εκ νέου προγραμματισμός. Η ΜΜ χρησιμοποιείται για να μάθει από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά δεδομένων και να λάβει αποφάσεις. Οι πιο συχνοί αλγόριθμοι ΜΜ είναι η εποπτευόμενη μάθηση, η μη εποπτευόμενη μάθηση και η ενισχυτική μάθηση.

Η εποπτευόμενη μάθηση ανευρίσκει μοτίβα μέσα από δεδομένα και τα συσχετίζει με κάποια επιθυμητή τιμή (έξοδος) για να κάνει προβλέψεις. Σε αυτή την προσέγγιση πρέπει να είναι γνωστό το αποτέλεσμα. Ο αλγόριθμος τελικά μπορεί να κάνει προβλέψεις και από δεδομένα που δεν είχε χρησιμοποιήσει προηγουμένως. Είναι μια τεχνική που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην διάγνωση της ΠΣ χρησιμοποιώντας απεικονιστικά δεδομένα. Παραδείγματα αλγορίθμων εποπτευόμενης μάθησης με εφαρμογή στην ΠΣ είναι οι Μηχανές διανυσματικής στήριξης (Support vector machines - SVM) (Cristianini and Shawe-Taylor, 2000), η λογιστική παλινδρόμηση (Wang *et al.*, 2019), ο k-πλησιέστερος γείτονας (Zhang *et al.*, 2018) και τα τυχαία δάση (Breiman: *Random forests* - Google Scholar, 2001).

Ένας ιδιαίτερος τύπος εποπτευόμενης μάθησης είναι η εκμάθηση συνόλου (-Ensemble learning), η οποία είναι μια προσέγγιση μηχανικής μάθησης που συνδυάζει προβλέψεις από πολλά μοντέλα για να αυξήσει την προγνωστική απόδοση (Latha and Jeeva, 2019). Οι τεχνικές εκμάθησης συνόλου ενσωματώνουν διάφορους αλγόριθμους μηχανικής μάθησης για να κάνουν πιο ακριβείς προβλέψεις από έναν μόνο ταξινομητή. Η χρήση μοντέλων εκμάθησης συνόλου αποσκοπεί στη μείωση του σφάλματος γενίκευσης. Αυτή η τεχνική μειώνει το σφάλμα πρόβλεψης όταν τα βασικά μοντέλα είναι διαφορετικά και ανεξάρτητα. Παρόλο που εμπεριέχει πολλά βασικά

μοντέλα, το μοντέλο εκμάθησης συνόλου λειτουργεί και συμπεριφέρεται ως ενιαίο μοντέλο (Mahajan *et al.*, 2023).

Σε αντίθεση με την εποπτευόμενη μάθηση, η μη εποπτευόμενη μάθηση δημιουργεί προβλέψεις από δεδομένα χωρίς να απαιτείται κάποιο γνωστό αποτέλεσμα. Είναι μια μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ιατρική στην αναγνώριση γενετικών βιοδεικτών ή και για απόφαση θεραπειών με βάση γενετικές παραλλαγές. Τα μοντέλα μη εποπτευόμενης μάθησης χρησιμοποιούνται για τρεις κύριες εργασίες: ομαδοποίηση, συσχέτιση και μείωση διαστάσεων. Ένας αλγόριθμος MM ομαδοποίησης στοχεύει να ανακαλύψει τις εγγενείς ομαδοποιήσεις στα δεδομένα, όπως τον εντοπισμό «φαινοτύπων» από MRI μεταξύ ασθενών με ΠΣ. Ένας αλγόριθμος MM συσχέτισης προσπαθεί να ανακαλύψει κανόνες συσχετίσεων μεταξύ μεταβλητών, όπως οι ταυτοποιήσεις προτύπων (κανόνες) μεταξύ των γνωστών παραλλαγών γενετικού κινδύνου για την ΠΣ που εξηγούν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Ένας αλγόριθμος MM μείωσης διαστάσεων χρησιμοποιείται όταν ο αριθμός των χαρακτηριστικών ή διαστάσεων σε ένα δεδομένο σύνολο δεδομένων είναι πολύ υψηλός, προκαλώντας ενδεχομένως το πρόβλημα της «υπερπροσαρμογής». Ο αλγόριθμος μειώνει τον αριθμό των εισαγωγών δεδομένων σε ένα διαχειρίσιμο μέγεθος, ενώ παράλληλα διατηρεί την ακεραιότητα του συνόλου δεδομένων όσο το δυνατόν περισσότερο. Χρησιμοποιείται συνήθως στο στάδιο της προεπεξεργασίας δεδομένων. Παραδείγματα μεθόδων μη εποπτευόμενης μάθησης περιλαμβάνουν την ομαδοποίηση K-μέσων (Krishna and Narasimha Murty, 1999) αλγόριθμοι για συσχέτιση (Bush, Thornton-Wells and Ritchie, 2007) και ανάλυση κύριου συστατικού (Monaghan, Huisinga and Peterson, 2021) για μείωση διαστάσεων.

Υπάρχει επίσης και η ημι-εποπτευόμενη μάθηση που είναι ένας συνδυασμός των δύο. Χρησιμοποιεί δηλαδή μεγάλες ποσότητες δεδομένων όπου η πλειοψηφία είναι μη επισημασμένα αλλά και ένα μικρό ποσοστό επισημασμένων δεδομένων τα οποία χρησιμοποιούνται για να βελτιώσουν την ακρίβεια της μεθόδου.

Τέλος η ενισχυτική μάθηση είναι μία μέθοδος που επιτρέπει σε ένα πρόγραμμα υπολογιστή να εκπαιδεύεται αλληλοεπιδρώντας με το περιβάλλον χρησιμοποιώντας ένα σύστημα με σφάλματα και ανταμοιβές σαν ανατροφοδότηση. Είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται στην ρομποτική χειρουργική.

2.5.2. ΒΑΘΙΑ ΜΑΘΗΣΗ

Η βαθιά μάθηση είναι μία εξειδικευμένη μορφή μηχανικής μάθησης η οποία είναι εμπνευσμένη από την δομή του ανθρώπινου εγκεφάλου. Στην τεχνική αυτή χρησιμοποιείται μια πολυεπίπεδη δομή αλγορίθμων που ονομάζονται Νευρωνικά δίκτυα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Η ονομασία τους οφείλεται στο ότι είναι εμπνευσμένα από την αρχιτεκτονική του ανθρώπινου εγκεφάλου. Είναι ένα μοντέλο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην

εξαγωγή πληροφοριών από απεικονίσεις που θα βοηθούσε στην ακριβέστερη διάγνωση ή και στην χρήση φορητών αισθητήρων για την αξιολόγηση ασθενών σε πραγματικό χρόνο (*Deep learning: What it is and why It matters* | SAS, no date). Υπάρχουν διάφοροι τύπου νευρωνικών δικτύων αλλά ένα που αξίζει να αναφερθεί περαιτέρω είναι τα Συνελκτικά Νευρωνικά δίκτυα (convolutional neural network - CNN) τα οποία έχουν σχεδιαστεί για την αναγνώριση και ταξινόμηση εικόνων και εξαγωγή από αυτές χαρακτηριστικών και μοτίβων (*What are Convolutional Neural Networks?* | IBM, 2024).

2.5.3. ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΦΥΣΙΚΗΣ ΓΛΩΣΣΑΣ

Η επεξεργασία φυσικής γλώσσας (ΕΦΓ) είναι το υποπεδίο της TN και της γλωσσολογίας όπου χρησιμοποιώντας υπολογιστικές μεθόδους αναλύει και επεξεργάζεται την ανθρώπινη γλώσσα (*Natural Language Processing - Overview*, 2021). Στον τομέα της υγείας υπάρχουν τεράστιοι όγκοι δεδομένων που δεν είναι δομημένα όπως οδηγίες εξόδου, ιατρικές σημειώσεις, αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων και συνταγογραφήσεις (Chen and Decary, 2020). Με την χρήση της ΕΦΓ μπορεί να εξαχθούν χρήσιμες πληροφορίες από τέτοια δεδομένα κάτι που θα ήταν πολύ χρήσιμο στην εξαγωγή συμπερασμάτων.

2.5.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

Οι άνθρωποι και οι μηχανές έχουν ο καθένας τους μοναδικά δυνατά σημεία και αδυναμίες και μπορούν να αλληλοσυμπληρώνονται όσον αφορά στην παροχή και βελτιστοποίηση της υγειονομικής περίθαλψης. Πρόσφατα η Αμερικανική Ιατρική Ένωση όρισε τον ρόλο της τεχνητής νοημοσύνης στην υγειονομική περίθαλψη ως «επαυξημένη νοημοσύνη», δηλώνοντας ότι η τεχνητή νοημοσύνη θα σχεδιαστεί και θα χρησιμοποιηθεί για να ενισχύσει την ανθρώπινη νοημοσύνη αντί να την αντικαταστήσει (*AMA passes first policy recommendations on augmented intelligence*, 2018). Οι τεχνολογίες TN που περιγράφονται παραπάνω μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ισχυρά εργαλεία και συνεργάτες για την ενίσχυση και επέκταση των ανθρώπινων ικανοτήτων στην παροχή βέλτιστης φροντίδας υγείας για τους ασθενείς. Ένα δυνατό πλεονέκτημα της μηχανικής μάθησης είναι η ευαισθησία της στην ανεύρεση μοτίβων που προκύπτουν από έναν συνδυασμό μικρών χαρακτηριστικών που κατανέμονται σε μεγάλο αριθμό μεταβλητών. Τέτοια μοτίβα μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστούν από έναν άνθρωπο παρατηρητή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση των τρεχουσών ερευνητικών μελετών σχετικά με την χρήση αλγορίθμων τεχνητής νοημοσύνης στην πρόγνωση της ΠΣ. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τις εξελίξεις, τις προκλήσεις, τις πιθανές προοπτικές και τις ηθικές ανησυχίες των τεχνικών τεχνητής νοημοσύνης όσο αφορά την χρήση τους για τη βελτίωση της παρακολούθησης της εξέλιξης της ΠΣ αλλά και στην ανάπτυξη προγνωστικών εργαλείων.

3.2. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για την αφηγηματική αυτή ανασκόπηση έγινε αναζήτηση στο PubMed για μελέτες σχετικά με την χρήση της τεχνητής νοημοσύνης στην Πολλαπλή Σκλήρυνση. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “(((multiple sclerosis) OR (MS)) AND ((prognosis) OR (disease course))) AND (((((((artificial intelligence) OR (machine learning)) OR (deep learning)) OR (artificial neural networks)) OR (ANNs)) OR (convolutional neural networks)) OR (CNNs)))”. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις 17 Απριλίου 2024 και βρέθηκαν 611 άρθρα. Εξετάστηκαν όλες οι μελέτες αλλά επιλέχθηκαν μόνο οι σχετικές με την συγκεκριμένη ανασκόπηση. Εξαιρέθηκαν άρθρα ανασκόπησης, μελέτες μη σχετικές με την ΠΣ ή και μελέτες κυρίως τεχνικές.

3.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ΤΝ διευκολύνει τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της ΠΣ μέσω της ψηφιοποίησης όλων των κλινικών δεδομένων των ασθενών, προκειμένου να παρακολουθείται η δραστηριότητα της νόσου (Matthews, Block and Leocani, 2020). Η πρώτη μελέτη σχετικά με την χρήση της ΤΝ στην πρόγνωση της ΠΣ δημοσιεύτηκε το 2008 η οποία προσπάθησε να προβλέψει την μετατροπή του ΚΜΣ σε κλινικά καθορισμένη ΠΣ χρησιμοποιώντας σαν δείκτη την γονιδιακή έκφραση στα CD4 T κύτταρα (Corvol *et al.*, 2008). Η μέθοδος σ’ αυτή τη μελέτη είχε σαν ακρίβεια 92% και ειδικότητα 86% για την πρόβλεψη μετατροπής σε κλινικά καθορισμένη ΠΣ. Βέβαια πρόκειται για μια μικρή μελέτη με 37 ασθενείς με ΚΜΣ. Η ΤΝ και η κοινή χρήση μεγάλης κλίμακας δεδομένων θα μπορούσαν πιθανώς να προβλέψουν την εξέλιξη της ΠΣ, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για τον σχεδιασμό της θεραπείας και τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών (Roca *et al.*, 2020; Vrenken *et al.*, 2021).

Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου με αρκετούς τρόπους. Οι τεχνικές ΜΜ έχουν δημιουργήσει με επιτυχία μοντέλα για την πρόβλεψη της επιδείνωσης της αναπηρίας με βάση την ανάλυση χαρτών βλαβών που βασίζεται στα CNN, σε εικόνες από Μαγνητικές Τομογραφίες και την ηλικία κατά την έναρξη της νόσου (Roca *et al.*, 2020). Στη μελέτη (Roca *et al.*, 2020) η προσέγγιση βαθιάς μάθησης αποτελούνταν από ένα CNN

Σελίδα 19 από 37

που έτρεξε με δεδομένα από MRI εγκεφάλου (αλληλουχίες FLAIR και χάρτης αλλοιώσεων της λευκής ουσίας) και την ηλικία. Οι προγνωστικοί παράγοντες MM βασίστηκαν σε τυχαία δάση και πολλαπλή μάθηση που εκπαιδεύτηκε στον όγκο βλάβης σε FLAIR ακολουθία, τους όγκους των πλαγίων κοιλιών, την ηλικία και το φύλο. Οι πιο χρήσιμες μεταβλητές ήταν ο υψηλότερος όγκος βλάβης στον οπίσθιο ακτινωτό στέφανο, η ηλικία και οι όγκοι των πλαγίων κοιλιών. Σε μια άλλη μελέτη ο συνδυασμός της κατάστασης κλινικής αναπηρίας με τον όγκο της βλάβης και την εγκεφαλική ατροφία από MRI χρησιμοποιώντας SVMs είχε καλά αποτελέσματα όσον αφορά την πρόβλεψη της εξέλιξης της αναπηρίας (Zhao *et al.*, 2017) με προγνωστική ακρίβεια 81% για την πρόβλεψη επιδείνωσης της νόσου. Η τελευταία μελέτη έδειξε ότι οι προγνωστικές ιδιότητες του μοντέλου SVM βελτιώθηκαν όταν προστέθηκαν αλλαγές στις μετρήσεις των MRI κατά το πρώτο έτος. Άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα για την αξιολόγηση του ογκομετρικού φορτίου της βλάβης και της τμηματοποίησης της δραστηριότητας της βλάβης στο χρόνο (Marzullo *et al.*, 2019; Gessert *et al.*, 2020). Άλλοι συνδύασαν προηγμένες τεχνικές MM και ευαίσθητες τεχνικές, όπως η απεικόνιση του ταυστή διάχυσης (diffusion tensor imaging) για την εκτίμηση της αναπηρίας των ασθενών με ΠΣ μαζί με τους περιοχικούς όγκους φαιάς ουσίας και τη λειτουργική συνδεσιμότητα (Barile *et al.*, 2022; Taloni *et al.*, 2022; Rehák Bučková *et al.*, 2023). Σε ασθενείς με RRMS μια μελέτη χρησιμοποιώντας προσέγγιση με τυχαία δάση έδειξε πως πρώιμες μετρήσεις της βλαβών φαιάς ουσίας (όγκοι και μικροδομικές ανωμαλίες) πιθανά είναι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες της εξέλιξης της αναπηρίας και της γνωστικής επιδείνωσης μετά από 13 χρόνια (Filippi *et al.*, 2013)

Σε μία έρευνα μελετήθηκε η 5ετής πρόγνωση με τεχνικές MM σε σύνολα δεδομένων μεγάλης κλίμακας συγκρίνοντας τρία μοντέλα μηχανικής μάθησης (SVM, Logistic Regression και τυχαίο δάσος) με την μέθοδο εκμάθησης συνόλου (Zhao *et al.*, 2020). Ο αλγόριθμος με την καλύτερη απόδοση ήταν αυτός της εκμάθησης συνόλου, η οποία ενσωμάτωσε πληροφορίες από πολλούς ταξινομητές MM, επιτυγχάνοντας καλύτερη απόδοση. Η κλινική επιδείνωση προβλέφθηκε από τον αλγόριθμο με περιοχή κάτω από την καμπύλη μεταξύ 0,79 και 0,83 (Zhao *et al.*, 2020). Οι πιο σχετικοί παράγοντες πρόβλεψης ήταν: οι αλλαγές στο σκορ EDSS κατά τα δύο πρώτα χρόνια, η βασική πυραμидική λειτουργία, οι φαινότυποι της ΠΣ, η δραστηριότητα της νόσου και ο Ambulatory index. Μια άλλη μελέτη MM σε μια μικρή κοόρτη έδειξε ανώτερη συνάφεια των μεταβλητών MRI από τις κλινικές μεταβλητές για την πρόβλεψη επιδείνωσης του EDSS στα 2-6 χρόνια (Tommasin *et al.*, 2021). Αυτές οι μελέτες είναι παραδείγματα του πώς η ανάλυση μεγάλων δεδομένων με προσεγγίσεις MM προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως ευελιξία, επεκτασιμότητα και ικανότητα ανάλυσης διαφορετικών δεδομένων, σε σύγκριση με τις παραδοσιακές βιοστατιστικές μεθόδους. Επιπλέον σε ακόμα μια μελέτη όπου συνδυάστηκαν

πολλά μοντέλα MM (μέθοδος εκμάθησης συνόλου), φάνηκε ότι η μέθοδος αυτή έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τα μεμονωμένα μοντέλα για την εκτίμηση της αναπηρίας στη ΠΣ (Barile *et al.*, 2022).

Κάποιες μελέτες έχουν προβλέψει επιτυχώς μια δεύτερη υποτροπή ή μετατροπή από ΚΜΣ σε κλινικά καθορισμένη ΠΣ αναλύοντας κλινικά και δημογραφικά δεδομένα, ειδικά για την βλάβη ποσοτικά γεωμετρικά χαρακτηριστικά και αναλογίες όγκου φαιάς ουσίας προς ολόκληρο τον εγκέφαλο χρησιμοποιώντας μηχανές διανυσματικής υποστήριξης (Bendfeldt *et al.*, 2019), κλινικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, τύπος έναρξης και EDSS), καθώς και συνολικές και τοπικές μετρήσεις του όγκου φαιάς ουσίας/λευκής ουσίας, του όγκου της βλάβης και του πάχους του φλοιού χρησιμοποιώντας μηχανές διανυσματικής υποστήριξης σε συνδυασμό με αναδρομική εξαίλιση χαρακτηριστικών (Wottschel *et al.*, 2019), και τέλος χαρακτηριστικά σχήματος βλάβης που προέρχονται από χειροκίνητη τμηματοποίηση με τη βοήθεια υπολογιστή χρησιμοποιώντας ταξινόμηση με βάση τα τυχαία δάση (Zhang *et al.*, 2019). Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη (Wottschel *et al.*, 2019) τα πιο σχετικά χαρακτηριστικά για την πρόβλεψη της κλινικά καθορισμένης ΠΣ (ακρίβεια = 92%) ήταν ο όγκος της βλάβης σε T2 ακολουθία, ο όγκος φαιάς ουσίας της παρεγκεφαλίδας, οι εν τω βάθει πυρήνες (ειδικά ο θάλαμος), ο ινιακός και κροταφικός λοβός, το πάχος του φλοιού του κροταφικού λοβού, όγκοι ολόκληρου του εγκεφάλου και συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου (λιμβικός λοβός, μέση κροταφική έλικα, υπερχειλία έλικα) και ο τύπος έναρξης. Σε μία άλλη μελέτη δημιούργησαν ένα μοντέλο που βασίζεται στον περιοχικό όγκο φαιάς ουσίας και τις υποεντάσεις σε T1 ακολουθίες που ελήφθησαν από τις εικόνες MRI κατά την έναρξη, αλλά δεν ήταν σε θέση να προβλέψουν με ακρίβεια τη μετατροπή από ΚΜΣ σε ΠΣ (Pareto *et al.*, 2022). Ορισμένες μελέτες, έχοντας χρησιμοποιήσει προσέγγιση βαθιάς μάθησης επιβεβαιώνουν ότι η απώλεια όγκου του θαλάμου ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας αναπηρίας και γνωστικής έκπτωσης (Pontillo *et al.*, 2022; Zivadinov *et al.*, 2022). Σε μια μελέτη φάνηκε πως η μη εποπτευόμενη μηχανική μάθηση είναι ικανή να ταξινομήσει τα άτομα με ΠΣ, με βάση τα χαρακτηριστικά της μαγνητικής τομογραφίας (όπως η κυρίαρχη θέση της αλλοίωσης στην λευκή ουσία ή η ατροφία του εγκεφάλου σε ένα δεδομένο χρονικό σημείο), σε διαφορετικούς υποτύπους που μπορεί να προβλέψουν καλύτερα την εξέλιξη της αναπηρίας και την ανταπόκριση στη θεραπεία από τους τυπικούς κλινικούς υποτύπους (Eshaghi *et al.*, 2021). Για την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου χρησιμοποιήθηκαν επίσης τα επίπεδα κυτταροκινών στον ορό (Goyal *et al.*, 2019).

Σε ασθενείς με RRMS εφαρμόστηκαν προσεγγίσεις MM για την πρόβλεψη της μετατροπής σε SPMS. Η χρήση μηχανών διανυσματικής στήριξης σε κλινικές μεταβλητές ήταν σε θέση να προβλέψει την εξέλιξη σε SPMS μετά από 2 χρόνια με ακρίβεια 86% (Pinto *et al.*, 2020). Η

μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη, το υψηλότερο EDSS και οι υποτροπές που αφορούσαν το εγκεφαλικό στέλεχος, την παρεγκεφαλίδα ή τις αισθητηριακές λειτουργίες ήταν οι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες (Pinto *et al.*, 2020). Μια άλλη μελέτη διεξήγαγε ένα μοντέλο υποτροπιάζοντος νευρικού δικτύου σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με ΠΣ, προβλέποντας την διετή εξέλιξη με ευαισθησία 67% και θετική προγνωστική αξία 42% (Seccia *et al.*, 2020).

Μια άλλη μελέτη (Law *et al.*, 2019) εφάρμοσε πλαίσια βάσει δέντρων αποφάσεων για την πρόβλεψη 6μηνης συνεχούς εξέλιξης αναπηρίας σε διάστημα δύο ετών σε ασθενείς με SPMS που συμμετείχαν σε μια φαρμακολογική δοκιμή φάσης III. Αν και η απόδοση δεν ήταν εξαιρετική (περιοχή κάτω από την καμπύλη μεταξύ 0,62 και 0,60), η εργασία έδειξε ότι το T25FT ήταν ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας επιδείνωσης της αναπηρίας σε ασθενείς με SPMS, ξεπερνώντας άλλες σημαντικές κλινικές και απεικονιστικές μεταβλητές όπως η EDSS, όγκος βλάβης εγκεφάλου σε T2 ακολουθία, η ηλικία και η διάρκεια νόσου.

Ένα άλλο παράδειγμα χρήσης της TN για την πρόγνωση της ΠΣ είναι το έργο ProMisi (Plati *et al.*, 2022) το οποίο προβλέπει την εξέλιξη και την πρόγνωση της νόσου με βάση τις γενικές δημογραφικές πληροφορίες και την κλίμακα EDSS με υψηλό ποσοστό ακρίβειας (94.87%). Είναι μία μελέτη που διενεργήθηκε από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο των Ιωαννίνων και στην οποία συμμετείχαν 30 ασθενείς με ΠΣ. Δοκιμάστηκαν διάφορα μοντέλα TN, αλλά τα υψηλότερα ποσοστά ακρίβειας επιτεύχθηκαν με την χρήση μοντέλου τυχαίων δασών. Κάτι αξιοσημείωτο από αυτή την μελέτη είναι η επίτευξη υψηλών ποσοστών ακρίβειας χωρίς να συμπεριληφθούν πληροφορίες από Μαγνητικές τομογραφίες.

Σε μία άλλη μελέτη δοκίμασαν διάφορα μοντέλα MM για την πρόγνωση της ΠΣ χρησιμοποιώντας δομικά χαρακτηριστικά RNFL τα οποία μετρήθηκαν από OCT (Montolio *et al.*, 2022). Το μοντέλο με τα δέντρα αποφάσεων είχε καλύτερη απόδοση για πρωτόκολλο γρήγορου πάχους ωχράς κηλίδας (ακρίβεια: 91,3%, ευαισθησία: 90,0%, ειδικότητα: 92,5%) και το μοντέλο SVM για πρωτόκολλο γρήγορου πάχους RNFL-N (ακρίβεια: 91,3%, ευαισθησία 87,5% ειδικότητα: 95,0%).

Μία άλλη προσέγγιση για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου με την χρήση τεχνικών MM είναι η ενσωμάτωση δεδομένων βάδισης από την χρήση ενός διαδρόμου και ανίχνευση διαταραχών στην βάδιση σε σύγκριση με τις τυπικές μεταβλητές βάδισης (R *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2022). Κάποιοι ερευνητές χρησιμοποίησαν φορητούς αισθητήρες σε συνδυασμό με τηλεϊατρική και διαδικτυακές εφαρμογές για να διευκολύνουν την κλινική επίβλεψη και τη λήψη αποφάσεων (Matthews, Block and Leocani, 2020). Τεχνικές MM μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την αυτόματη ανάλυση φωνητικών ηχογραφήσεων ασθενών με ΠΣ και την

ανίχνευση ήπιων αλλαγών, μέθοδος που μπορεί να φανεί χρήσιμη στην παρακολούθηση της εξέλιξης της ΠΣ (Svoboda *et al.*, 2022).

Σε μία άλλη μελέτη με 262 ασθενείς με RRMS προτείνουν την δημιουργία ενός σκορ για την πρόβλεψη εξέλιξης σε SPMS τα επόμενα 10 χρόνια από την έναρξη (Pisani *et al.*, 2021). Για την δημιουργία αυτού του σκορ χρησιμοποίησαν αλγόριθμο MM (τυχαία δάση) ο οποίος έλαβε υπόψη του κλινικές και απεικονιστικές παραμέτρους. Το σκορ που προτάθηκε (Secondary progressive risk score – SP-RiSc) είχε 87% ειδικότητα, 92% ευαισθησία και μια συνολική ακρίβεια 88%.

Τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 1) στον οποίο αναφέρεται το δείγμα ασθενών με ΠΣ, τα δεδομένα, οι μέθοδοι τεχνητής νοημοσύνης που χρησιμοποιήθηκαν αλλά και τα βασικά συμπεράσματα από την κάθε μελέτη.

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση μελετών που χρησιμοποιήθηκαν					
Μελέτη	Πρόβλεψη	Δείγμα	Δεδομένα	Μέθοδος	Συμπέρασμα
Barile <i>et al.</i> , 2022	Εκτίμηση αναπηρίας	90	MRI εγκεφάλου (DTI), ηλικία, φύλο, διάρκεια νόσου	Εκμάθηση συνόλου	Καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με μεμονωμένα μοντέλα
Bendfeldt <i>et al.</i> , 2019	Μετατροπή ΚΜΣ σε κλινικά καθορισμένη ΠΣ	364	MRI εγκεφάλου, δημογραφικά δεδομένα	SVM	70,4% Ακρίβεια σε συνδυασμό γεωμετρικών χαρακτηριστικών βλάβης και δημογραφικών δεδομένων
Corvol <i>et al.</i> , 2008	Μετατροπή ΚΜΣ σε κλινικά καθορισμένη ΠΣ	37	Γονιδιακή έκφραση στα CD4 T κύτταρα	Εποπτευόμενη μάθηση	92% Ακρίβεια
Eshaghi <i>et al.</i> , 2021	Ταξινόμηση ασθενών με ΠΣ με βάση χαρακτηριστικά της MRI	6322	MRI εγκεφάλου, κλινικά δεδομένα	Μη εποπτευόμενη μάθηση	Η ταξινόμηση με βάση τα χαρακτηριστικά από MRI μπορεί να προβλέψει καλύτερα την εξέλιξη της αναπηρίας
Filippi <i>et al.</i> , 2013	Εξέλιξη αναπηρίας και γνωστικής επιδείνωσης σε ασθενείς με ΠΣ	73	MRI εγκεφάλου	Τυχαία δάση	Πρώιμες μετρήσεις βλαβών φαιάς ουσίας πιθανώς να είναι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες

					εξέλιξης αναπηρίας
Gessert et al., 2020	Τμηματοποίηση της δραστηριότητας της βλάβης από δύο χρονικά σημεία	89	MRI εγκεφάλου	CNNs	Υπεροχή των CNNs σε σχέση με κλασσικές μεθόδους
Goyal et al., 2019	Εξέλιξη της νόσου	956	Επίπεδα κυτταροκινών στον ορό, δημογραφικά δεδομένα	Τυχαία δάση, Δένδρα αποφάσεων, SVM, Νευρωνικά δίκτυα	Ανωτερότητα του μοντέλου με Τυχαία δάση σε σχέση με τα υπόλοιπα που δοκιμάστηκαν
Hu et al., 2022	Ταξινόμηση ασθενών με ΠΣ	72	Μεταβλητές βάδισης με χρήση διαδρόμου	SVM	81% Ακρίβεια
Law et al., 2019	Εξάμηνη συνεχής εξέλιξη αναπηρίας σε ασθενείς με SPMS	539	Κλινικά δεδομένα, MRI εγκεφάλου, διάρκεια νόσου, δημογραφικά χαρακτηριστικά	Δένδρα αποφάσεων	Πιθανώς το T25FT να είναι ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας επιδείνωσης αναπηρίας σε SPMS
Marzullo et al., 2019	Εκτίμηση της κατάστασης αναπηρίας με βάση την συνδεσιμότητα του εγκεφάλου	83	MRI εγκεφάλου	CNNs	Τα CNNs μπορούν να εκτιμήσουν την βαθμολογία EDSS με βάση πληροφορίες δομικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου
Montolio et al., 2022	Εξέλιξη αναπηρίας	72	RNFL, δημογραφικά δεδομένα	k-πλησιέστερος γείτονας, Λογιστική παλινδρόμηση, Δένδρα αποφάσεων, Εκμάθηση συνόλου	Υπεροχή μοντέλου με δένδρα αποφάσεων στο πρωτόκολλο RNFL-N (91,3% ακρίβεια)
Pareto et al., 2022	Δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε ασθενείς με ΚΜΣ	266	MRI εγκεφάλου κατά την έναρξη	MM	Ειδικότητα 80%

Pinto et al., 2020	Εξέλιξη RRMS σε SPMS μετά από 2 χρόνια	187	Κλινικά δεδομένα, δημογραφικά δεδομένα, MRI, ENY, προκλητά δυναμικά	SVM	Ακρίβεια 86%
Pisani et al., 2021	Δημιουργία σκορ πρόβλεψης εξέλιξης σε SPMS τα επόμενα 10 χρόνια	262	Κλινικά δεδομένα, MRI εγκεφάλου	Τυχαία δάση	Δημιουργία σκορ με ακρίβεια 88%
Plati et al., 2022	Εξέλιξη νόσου	30	Δημογραφικά δεδομένα, κλινικά δεδομένα	Δένδρα αποφάσεων, Τυχαία δάση, Rotation forests, Naïve Bayes, k-πλησιέστερος γείτονας, SVM	Υψηλότερη ακρίβεια (94,87%) το μοντέλο με Τυχαία δάση
Pontillo et al., 2022	Ταξινόμηση ασθενών με ΠΣ	425	MRI εγκεφάλου, κλινικά δεδομένα	Μη εποπτευόμενη μάθηση	Η απώλεια όγκου του θαλάμου είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας αναπηρίας και γνωστικής έκπτωσης
R et al., 2021	Ταξινόμηση ασθενών με ΠΣ	20	Μεταβλητές βάδισης με χρήση διαδρόμου, δημογραφικά χαρακτηριστικά	Δένδρα αποφάσεων, Τυχαία δάση, SVM, λογιστική παλινδρόμηση	Η χρήση δεδομένων βάδισης και MM μπορεί να είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση ασθενών με ΠΣ
Rehák Bučková et al., 2023	Πρόβλεψη κινητικής αναπηρίας	64	MRI εγκεφάλου, Κλίμακες κινητικής αναπηρίας	SVM, Λογιστική παλινδρόμηση	SVM 96.1% Ακρίβεια, Λογιστική Παλινδρόμηση 89.9% Ακρίβεια
Roca et al., 2020	Εξέλιξη αναπηρίας στα 2 χρόνια	971	Δεδομένα από MRI εγκεφάλου, φύλο και ηλικία	CNNs, Τυχαία δάση	Πρόβλεψη αναπηρίας στα 2 έτη με σφάλμα βαθμολογίας EDSS 1,7
Seccia et al., 2020	Εξέλιξη RRMS σε SPMS	1624	Κλινικά, δημογραφικά δεδομένα,	Τυχαία δάση, SVM, k-πλησιέστερος	Ευαισθησία 67%, θετική

			MRI εγκεφάλου	γείτονας, Adaboost	προγνωστική αξία 42%
Svoboda et al., 2022	Εξέλιξη νόσου	65	Φωνητικές ηχογραφήσεις	Τυχαία δάση	Ακρίβεια 82%
Taloni et al., 2022	Βραχυπρόθεσμη εξέλιξη αναπηρίας	181	MRI εγκεφάλου (DTI)	Βαθιά μάθηση	Ακρίβεια 97%
Tommasi n et al., 2021	Εξέλιξη αναπηρίας	163	MRI εγκεφάλου	Εποπτευόμενη μάθηση	Ακρίβεια 79%
Wottschel et al., 2019	Μετατροπή ΚΜΣ σε κλινικά καθορισμένη ΠΣ	400	MRI εγκεφάλου, κλινικά χαρακτηριστικά	SVM	Ακρίβεια 64.9% - 88.1%
Zhang et al., 2019	Μετατροπή ΚΜΣ σε κλινικά καθορισμένη ΠΣ	84	MRI εγκεφάλου	Τυχαία δάση	Ακρίβεια 84,5%
Zhao et al., 2017	Πρόβλεψη επιδείνωσης νόσου	1693	Συνδυασμός κλινικών, δημογραφικών και δεδομένων από MRI	SVM	Ακρίβεια 81%
Zhao et al., 2020	Πενταετής πρόγνωση	1124	MRI εγκεφάλου, κλινικά δεδομένα	Εκμάθηση συνόλου, SVM, Λογιστική παλινδρόμηση , Τυχαίο δάσος	Καλύτερη απόδοση αλγορίθμου εκμάθησης συνόλου
Zivadinov et al., 2022	Συσχέτιση απώλειας όγκου θαλάμου με εξέλιξη αναπηρίας	1002	MRI εγκεφάλου	Βαθιά μάθηση	Η απώλεια όγκου του θαλάμου είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας αναπηρίας και γνωστικής έκπτωσης
CNNs: Convolutional neural network, DTI: Diffusion tensor imaging, MRI: Magnetic resonance imaging, RNFL: Retinal nerve fiber layer, RRMS: Relapsing remitting Multiple sclerosis, SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SVM: Support vector machines, T25FW: Timed 25-Foot Walk, ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ΚΜΣ: Κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο, MM: Μηχανική μάθηση, ΠΣ: Πολλαπλή Σκλήρυνση					

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συμπερασματικά, στην ανασκόπηση αυτή έγινε μία επισκόπηση της εφαρμογής της TN στην πρόγνωση της ΠΣ. Η πρόγνωση μίας τόσο απρόβλεπτης, όσο αφορά την πορεία της νόσου, είναι ζωτικής σημασίας για την σωστή πληροφόρηση του ασθενούς αλλά και την κατάλληλη επιλογή θεραπειάς. Μέχρι στιγμής η πρόγνωση βασίζεται σε κλινικούς και απεικονιστικούς παράγοντες, οι οποίοι όμως έχουν περιορισμένη προγνωστική αξία. Η ενσωμάτωση τεχνικών TN φαίνεται πως είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στην βελτίωση της ακρίβειας και της εξατομίκευσης της πρόγνωσης αλλά και στην δημιουργία προγνωστικών σκορ που θα προέβλεπαν ποιοι ασθενείς θα εμφανίζαν πιο επιθετική μορφή της νόσου και ποιοι όχι. Αξιοποιώντας τη δύναμη των προηγμένων αλγορίθμων στην ανάλυση μεγάλου όγκου δεδομένων, τα προγνωστικά μοντέλα που βασίζονται σε τεχνητή νοημοσύνη έχουν χρησιμοποιηθεί στην πρόβλεψη εξέλιξης αναπηρίας με βάση χαρακτηριστικών από MRI όπως ο όγκος βλάβης, όγκος πλαγίων κοιλιών, η εγκεφαλική ατροφία, ο λόγος όγκου φαιάς ουσίας προς τον όγκο του εγκεφάλου, μικροδομικές ανωμαλίες βλαβών φαιάς ουσίας σε συνδυασμό με κλινικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία κατά την έναρξη, οι αλλαγές στην κλίμακα EDSS, το φύλο και ο τύπος έναρξης. Φαίνεται ότι η TN μπορεί να είναι χρήσιμη στην πρόβλεψη μετατροπής ΚΜΣ σε κλινικά καθορισμένη ΠΣ, στην πρόβλεψη μετατροπής της RRMS σε SPMS αλλά και στην πρόγνωση εξέλιξης αναπηρίας σε ασθενείς με SPMS. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα μοντέλα είναι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης και βαθιάς μάθησης. Ενώ φαίνεται επίσης ότι καλύτερη επίδοση έχει η μέθοδος εκμάθησης συνόλου σε σύγκριση με μεμονωμένους αλγόριθμους MM. Σε άλλες μελέτες επίσης η TN ενσωμάτωσε δεδομένα από την βάδιση σε διάδρομο, φορητούς αισθητήρες ή ακόμα ανίχνευση ήπιων αλλαγών από ανάλυση δεδομένων φωνητικών ηχογραφήσεων.

4.1. ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΗΘΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ

Αν και η τεχνητή νοημοσύνη φέρνει πολυάριθμα οφέλη, εγείρονται επίσης ηθικοί προβληματισμοί. Η διασφάλιση του απορρήτου των δεδομένων, η διατήρηση της διαφάνειας στους αλγόριθμους τεχνητής νοημοσύνης και η αντιμετώπιση των προκαταλήψεων είναι κρίσιμες πτυχές που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Η TN χρειάζεται πρόσβαση σε ιατρικά αρχεία, δεδομένα από αισθητήρες υγείας, ιατρικούς αλγόριθμους, εφαρμογές και οποιαδήποτε πηγή πληροφοριών μπορεί να χρησιμοποιήσει για να «μάθει». Τα δεδομένα μπορεί να προέρχονται από ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης ή από άτομα. Ακόμη και αν τα ιδρύματα κάνουν τα δεδομένα ανώνυμα, αποδείχθηκε σε πολλές περιπτώσεις ότι μπορούν να εντοπιστούν μεμονωμένα προφίλ.

Επιπλέον, στην ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης στην κλινική πρακτική υπάρχουν κι άλλες προκλήσεις όπως νομικά ζητήματα αλλά και εμπιστοσύνης. Νομικά ζητήματα όπως για παράδειγμα του σφάλματος. Τι θα γίνει αν με βάσει τον αλγόριθμο TN βγει λανθασμένη πρόγνωση

Σελίδα 27 από 37

για κάποιον ασθενή και επιλεχθεί μη κατάλληλη αγωγή; Ποιος θα θεωρηθεί υπεύθυνος στο μέλλον όταν οι τεχνολογίες TN, ενεργώντας αυτόνομα, βλάπτουν τους ασθενείς; Όσον αφορά το κομμάτι της εμπιστοσύνης, είναι λογικό όπως με καθετί νέο και άγνωστο στην αρχή να υπάρχουν αμφιβολίες. Θα χρειαστεί χρόνος τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους επαγγελματίες υγείας για να εμπιστευτούν τις τεχνικές TN στην απόφαση για επιλογή κατάλληλης αγωγής με βάση την πρόγνωση. Τέλος βασική πρόκληση στην ενσωμάτωση της TN είναι η ελλιπής εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας στο κομμάτι της TN και στο που μπορεί να είναι χρήσιμη. Απαιτείται κατάλληλη εκπαίδευση, επικύρωση και συνεργασία μεταξύ επαγγελματιών υγείας και ειδικών της τεχνητής νοημοσύνης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η τεχνητή νοημοσύνη έχει τη δυνατότητα να φέρει επανάσταση στην εξατομικευμένη επιλογή θεραπείας στην ΠΣ με βάση την πρόγνωση. Ενσωματώνοντας δεδομένα ασθενών μεγάλης κλίμακας, συμπεριλαμβανομένων γονιδιωματικών πληροφοριών, βιοδεικτών, δεδομένων απεικόνισης και πραγματικών στοιχείων, τα μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης μπορούν να παρέχουν πιο ακριβείς και προσαρμοσμένες συστάσεις θεραπείας με βάση τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Οι αλγόριθμοι τεχνητής νοημοσύνης μπορούν να αξιοποιήσουν τα διαχρονικά δεδομένα ασθενών και την παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο για να προβλέψουν την εξέλιξη της νόσου και τον κίνδυνο υποτροπής.

Τέλος, δεδομένης της αυξημένης διαθεσιμότητας σε μεγάλους όγκους ηλεκτρονικών φακέλων ασθενών, το αυξανόμενο ενδιαφέρον για εξατομικευμένη ιατρική, την χρήση φορητών συσκευών για παρακολούθηση ασθενών, η χρήση της ΤΝ στην υγεία είναι αναπόφευκτη (Obermeyer and Lee, 2017; Trojano *et al.*, 2017; Topol, 2019). Ωστόσο, παρά τον τεράστιο αριθμό δημοσιευμένων μελετών, καμία μελέτη δεν έχει εντοπίσει μεθόδους που να σχετίζονται με την πρόβλεψη της πορείας της ΠΣ με επιδόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στις κλινικές. Πιθανώς η χρήση ισχυρότερων τεχνικών ΜΜ και μεγαλύτερων συλλογών που περιλαμβάνουν διάφορους τύπους δεδομένων να αποδώσουν χρήσιμα εργαλεία για την κλινική πρακτική στο εγγύς μέλλον. Ωστόσο, η χρήση των τεχνικών ΤΝ θα ενισχυθεί μόνο όταν οι κλινικοί γιατροί εξοικειωθούν με τα εργαλεία. Η προσθήκη μαθημάτων για την τεχνητή νοημοσύνη στο πρόγραμμα σπουδών των φοιτητών ιατρικής θα βοηθούσε πιθανώς στην προώθηση αυτής της μεθόδου στο μέλλον (Kolachalama and Garg, 2018). Τέλος, απαιτείται καλή συνεργασία μεταξύ κλινικών ιατρών και επιστημόνων υπολογιστών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *AMA passes first policy recommendations on augmented intelligence* (2018) *American Medical Association*. Available at: <https://www.ama-assn.org/press-center/press-releases/ama-passes-first-policy-recommendations-augmented-intelligence> (Accessed: 4 May 2024).
2. Amin, M. and Hersh, C.M. (no date) 'Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics', *Neurodegenerative Disease Management*, 13(1), pp. 47–70. Available at: <https://doi.org/10.2217/nmt-2021-0058>.
3. Ascherio, A. *et al.* (2014) 'Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression', *JAMA neurology*, 71(3), pp. 306–314. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5993>.
4. Barile, B. *et al.* (2022) 'Ensemble Learning for Multiple Sclerosis Disability Estimation Using Brain Structural Connectivity', *Brain Connectivity*, 12(5), pp. 476–488. Available at: <https://doi.org/10.1089/brain.2020.1003>.
5. Bendfeldt, K. *et al.* (2019) 'MRI-based prediction of conversion from clinically isolated syndrome to clinically definite multiple sclerosis using SVM and lesion geometry', *Brain Imaging and Behavior*, 13(5), pp. 1361–1374. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9942-9>.
6. Bergamaschi, R. (2013) 'Can we predict the evolution of an unpredictable disease like multiple sclerosis?', *European Journal of Neurology*, 20(7), pp. 995–996. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.12020>.
7. Bordi, I. *et al.* (2013) 'A mechanistic, stochastic model helps understand multiple sclerosis course and pathogenesis', *International Journal of Genomics*, 2013, p. 910321. Available at: <https://doi.org/10.1155/2013/910321>.
8. Breiman: *Random forests* - Google Scholar (no date). Available at: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Random%20forests&author=L.%20Breiman&publication_year=2001&pages=5-32 (Accessed: 23 April 2024).
9. Briganti, G. and Le Moine, O. (2020) 'Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow', *Frontiers in Medicine*, 7, p. 27. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00027>.
10. Bush, W.S., Thornton-Wells, T.A. and Ritchie, M.D. (2007) 'Association Rule Discovery Has the Ability to Model Complex Genetic Effects', *IEEE Symposium on Computational Intelligence and Data Mining. IEEE Symposium on Computational Intelligence and Data Mining*, 2007, pp. 624–629. Available at: <https://doi.org/10.1109/CIDM.2007.368934>.
11. Campbell, J. *et al.* (2017) 'Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life', *Postgraduate Medical Journal*, 93(1097), pp. 143–147. Available at: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134071>.
12. Cantó, E. *et al.* (2015) 'Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes', *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 4), pp. 918–931. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awv017>.

Σελίδα 30 από 37

13. Chen, M. and Decary, M. (2020) 'Artificial intelligence in healthcare: An essential guide for health leaders', *Healthcare Management Forum*, 33(1), pp. 10–18. Available at: <https://doi.org/10.1177/0840470419873123>.
14. Chiaravalloti, N.D. and DeLuca, J. (2008) 'Cognitive impairment in multiple sclerosis', *The Lancet. Neurology*, 7(12), pp. 1139–1151. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X).
15. Confavreux, C., Vukusic, S. and Adeleine, P. (2003) 'Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process', *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 4), pp. 770–782. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awg081>.
16. Copeland, B.J. (2024) *Artificial intelligence (AI) | Definition, Examples, Types, Applications, Companies, & Facts | Britannica*. Available at: <https://www.britannica.com/technology/artificial-intelligence> (Accessed: 15 May 2024).
17. Corvol, J.-C. et al. (2008) 'Abrogation of T cell quiescence characterizes patients at high risk for multiple sclerosis after the initial neurological event', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(33), pp. 11839–11844. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0805065105>.
18. Cristianini, N. and Shawe-Taylor, J. (2000) *An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-based Learning Methods*. Cambridge University Press.
19. Cutter, G.R. et al. (1999) 'Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure', *Brain: A Journal of Neurology*, 122 (Pt 5), pp. 871–882. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/122.5.871>.
20. *Deep learning: What it is and why it matters | SAS* (no date). Available at: https://www.sas.com/el_gr/insights/analytics/deep-learning.html (Accessed: 15 May 2024).
21. Disanto, G. et al. (2017) 'Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis', *Annals of Neurology*, 81(6), pp. 857–870. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.24954>.
22. Eshaghi, A. et al. (2021) 'Identifying multiple sclerosis subtypes using unsupervised machine learning and MRI data', *Nature Communications*, 12(1), p. 2078. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22265-2>.
23. Filippi, M. et al. (2013) 'Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS', *Neurology*, 81(20), pp. 1759–1767. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435551.90824.d0>.
24. Fischer, J.S. et al. (1999) 'The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force', *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 5(4), pp. 244–250. Available at: <https://doi.org/10.1177/135245859900500409>.

25. Fisniku, L.K. *et al.* (2008) 'Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis', *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 3), pp. 808–817. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awm329>.
26. Gessert, N. *et al.* (2020) 'Multiple sclerosis lesion activity segmentation with attention-guided two-path CNNs', *Computerized Medical Imaging and Graphics: The Official Journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 84, p. 101772. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2020.101772>.
27. Goyal, M. *et al.* (2019) 'Computational Intelligence Technique for Prediction of Multiple Sclerosis Based on Serum Cytokines', *Frontiers in Neurology*, 10, p. 781. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00781>.
28. Haki, M. *et al.* (2024) 'Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment', *Medicine*, 103(8), p. e37297. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037297>.
29. Hamet, P. and Tremblay, J. (2017) 'Artificial intelligence in medicine', *Metabolism: Clinical and Experimental*, 69S, pp. S36–S40. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>.
30. Heydarpour, P. *et al.* (2018) 'Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: A meta-analysis', *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(1), pp. 62–69. Available at: <https://doi.org/10.1111/ane.12916>.
31. Hu, W. *et al.* (2022) 'Machine learning classification of multiple sclerosis patients based on raw data from an instrumented walkway', *Biomedical Engineering Online*, 21(1), p. 21. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12938-022-00992-x>.
32. Klotz, L. *et al.* (2019) 'Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment', *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 12, p. 1756286419836571. Available at: <https://doi.org/10.1177/1756286419836571>.
33. Kobelt, G. *et al.* (2017) 'New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe', *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(8), pp. 1123–1136. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458517694432>.
34. Kolachalama, V.B. and Garg, P.S. (2018) 'Machine learning and medical education', *NPI digital medicine*, 1, p. 54. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0061-1>.
35. Krieger, S.C. and Sumowski, J. (2018) 'New Insights into Multiple Sclerosis Clinical Course from the Topographical Model and Functional Reserve', *Neurologic Clinics*, 36(1), pp. 13–25. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.003>.
36. Krishna, K. and Narasimha Murty, M. (1999) 'Genetic K-means algorithm', *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics. Part B, Cybernetics: a publication of the IEEE Systems, Man, and Cybernetics Society*, 29(3), pp. 433–439. Available at: <https://doi.org/10.1109/3477.764879>.

37. Kurtzke, J.F. (1983) 'Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)', *Neurology*, 33(11), pp. 1444–1452. Available at: <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.
38. Latha, C.B.C. and Jeeva, S.C. (2019) 'Improving the accuracy of prediction of heart disease risk based on ensemble classification techniques', *Informatics in Medicine Unlocked*, 16, p. 100203. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2019.100203>.
39. Law, M.T. *et al.* (2019) 'Machine learning in secondary progressive multiple sclerosis: an improved predictive model for short-term disability progression', *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 5(4), p. 2055217319885983. Available at: <https://doi.org/10.1177/2055217319885983>.
40. Lebrun-Frenay, C. *et al.* (2020) 'Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event', *Annals of Neurology*, 88(2), pp. 407–417. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.25799>.
41. Lorscheider, J. *et al.* (2016) 'Defining secondary progressive multiple sclerosis', *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 9), pp. 2395–2405. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/aww173>.
42. Lu, C.-H. *et al.* (2015) 'Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis', *Neurology*, 84(22), pp. 2247–2257. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001642>.
43. Lublin, F.D. *et al.* (2014) 'Defining the clinical course of multiple sclerosis', *Neurology*, 83(3), pp. 278–286. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
44. Mahajan, P. *et al.* (2023) 'Ensemble Learning for Disease Prediction: A Review', *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 11(12), p. 1808. Available at: <https://doi.org/10.3390/healthcare11121808>.
45. Martinez-Lapiscina, E.H. *et al.* (2016) 'Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study', *The Lancet. Neurology*, 15(6), pp. 574–584. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00068-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00068-5).
46. Marzullo, A. *et al.* (2019) 'Prediction of Multiple Sclerosis Patient Disability from Structural Connectivity using Convolutional Neural Networks', *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, 2019, pp. 2087–2090. Available at: <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856845>.
47. Matthews, P.M., Block, V.J. and Leocani, L. (2020) 'E-health and multiple sclerosis', *Current Opinion in Neurology*, 33(3), pp. 271–276. Available at: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000823>.
48. McKay, K.A. *et al.* (2018) 'Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis', *Neurology*, 90(15), pp. e1316–e1323. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005302>.

49. Modvig, S. *et al.* (2015) 'Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis', *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 21(14), pp. 1761–1770. Available at: <https://doi.org/10.1177/1352458515574148>.
50. Monaghan, A.S., Huisinga, J.M. and Peterson, D.S. (2021) 'The application of principal component analysis to characterize gait and its association with falls in multiple sclerosis', *Scientific Reports*, 11(1), p. 12811. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92353-2>.
51. Montolíó, A. *et al.* (2022) 'Comparison of Machine Learning Methods Using Spectralis OCT for Diagnosis and Disability Progression Prognosis in Multiple Sclerosis', *Annals of Biomedical Engineering*, 50(5), pp. 507–528. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10439-022-02930-3>.
52. *Natural Language Processing - Overview* (2021) *GeeksforGeeks*. Available at: <https://www.geeksforgeeks.org/natural-language-processing-overview/> (Accessed: 16 May 2024).
53. Novotna, M. *et al.* (2015) 'Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis', *Neurology*, 85(8), pp. 722–729. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001856>.
54. Obermeyer, Z. and Lee, T.H. (2017) 'Lost in Thought - The Limits of the Human Mind and the Future of Medicine', *The New England Journal of Medicine*, 377(13), pp. 1209–1211. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1705348>.
55. Pareto, D. *et al.* (2022) 'Prognosis of a second clinical event from baseline MRI in patients with a CIS: a multicenter study using a machine learning approach', *Neuroradiology*, 64(7), pp. 1383–1390. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02885-7>.
56. Pichardo, J. (2021) 'IJMSC: CMSC Consensus Statement on Neurofilament Biomarkers in Multiple Sclerosis', *CMSC Scholar*, 15 June. Available at: <https://cmscscholar.org/ijmsc-cmsc-consensus-statement-on-neurofilament-biomarkers-in-multiple-sclerosis/> (Accessed: 16 April 2024).
57. Pinto, M.F. *et al.* (2020) 'Prediction of disease progression and outcomes in multiple sclerosis with machine learning', *Scientific Reports*, 10(1), p. 21038. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78212-6>.
58. Pisani, A.I. *et al.* (2021) 'A novel prognostic score to assess the risk of progression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients', *European Journal of Neurology*, 28(8), pp. 2503–2512. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.14859>.
59. Plati, D. *et al.* (2022) 'Multiple Sclerosis Severity Estimation and Progression Prediction Based on Machine Learning Techniques', *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*, 2022, pp. 1109–1112. Available at: <https://doi.org/10.1109/EMBC48229.2022.9871213>.

60. Pontillo, G. *et al.* (2022) 'Stratification of multiple sclerosis patients using unsupervised machine learning: a single-visit MRI-driven approach', *European Radiology*, 32(8), pp. 5382–5391. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08610-z>.
61. Popescu, V. *et al.* (2013) 'Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(10), pp. 1082–1091. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304094>.
62. R, K. *et al.* (2021) 'Predicting Multiple Sclerosis From Gait Dynamics Using an Instrumented Treadmill: A Machine Learning Approach', *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 68(9). Available at: <https://doi.org/10.1109/TBME.2020.3048142>.
63. Reháč Bučková, B. *et al.* (2023) 'Multimodal-neuroimaging machine-learning analysis of motor disability in multiple sclerosis', *Brain Imaging and Behavior*, 17(1), pp. 18–34. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11682-022-00737-3>.
64. Repovic, P. (2019) 'Management of Multiple Sclerosis Relapses', *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(3), pp. 655–669. Available at: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000739>.
65. Roca, P. *et al.* (2020) 'Artificial intelligence to predict clinical disability in patients with multiple sclerosis using FLAIR MRI', *Diagnostic and Interventional Imaging*, 101(12), pp. 795–802. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.05.009>.
66. Rotstein, D. and Montalban, X. (2019) 'Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis', *Nature Reviews. Neurology*, 15(5), pp. 287–300. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0170-8>.
67. Rovira, A. *et al.* (2009) 'A single, early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis', *Archives of Neurology*, 66(5), pp. 587–592. Available at: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.49>.
68. Runmarker, B. and Andersen, O. (1993) 'Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up', *Brain: A Journal of Neurology*, 116 (Pt 1), pp. 117–134. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/116.1.117>.
69. Scalfari, A. *et al.* (2010) 'The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability', *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 7), pp. 1914–1929. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awq118>.
70. Seccia, R. *et al.* (2020) 'Considering patient clinical history impacts performance of machine learning models in predicting course of multiple sclerosis', *PloS One*, 15(3), p. e0230219. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230219>.
71. Seccia, R. *et al.* (2021) 'Machine Learning Use for Prognostic Purposes in Multiple Sclerosis', *Life (Basel, Switzerland)*, 11(2), p. 122. Available at: <https://doi.org/10.3390/life11020122>.

72. Sepulcre, J. *et al.* (2007) 'Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS', *Neurology*, 68(18), pp. 1488–1494. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260612.51849.ed>.
73. Svoboda, E. *et al.* (2022) 'Assessing clinical utility of machine learning and artificial intelligence approaches to analyze speech recordings in multiple sclerosis: A pilot study', *Computers in Biology and Medicine*, 148, p. 105853. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.105853>.
74. Taloni, A. *et al.* (2022) 'Evaluation of Disability Progression in Multiple Sclerosis via Magnetic-Resonance-Based Deep Learning Techniques', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), p. 10651. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms231810651>.
75. Thompson, A.J. *et al.* (2018) 'Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria', *The Lancet. Neurology*, 17(2), pp. 162–173. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
76. Tintore, M. *et al.* (2015) 'Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis', *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 7), pp. 1863–1874. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awv105>.
77. Tommasin, S. *et al.* (2021) 'Machine learning classifier to identify clinical and radiological features relevant to disability progression in multiple sclerosis', *Journal of Neurology*, 268(12), pp. 4834–4845. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10605-7>.
78. Topol, E.J. (2019) 'High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence', *Nature Medicine*, 25(1), pp. 44–56. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>.
79. Trojano, M. *et al.* (2017) 'Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies', *Nature Reviews. Neurology*, 13(2), pp. 105–118. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.188>.
80. Vrenken, H. *et al.* (2021) 'Opportunities for Understanding MS Mechanisms and Progression With MRI Using Large-Scale Data Sharing and Artificial Intelligence', *Neurology*, 97(21), pp. 989–999. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012884>.
81. Wang, Q.Q. *et al.* (2019) '[Overview of logistic regression model analysis and application]', *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*, 53(9), pp. 955–960. Available at: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.09.018>.
82. Weinshenker, B.G. *et al.* (1991) 'The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome', *Brain: A Journal of Neurology*, 114 (Pt 2), pp. 1045–1056. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.1045>.
83. *What are Convolutional Neural Networks?* | IBM (2024). Available at: <https://www.ibm.com/topics/convolutional-neural-networks> (Accessed: 15 May 2024).

84. Wottschel, V. *et al.* (2019) 'SVM recursive feature elimination analyses of structural brain MRI predicts near-term relapses in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis', *NeuroImage. Clinical*, 24, p. 102011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102011>.
85. Zhang, H. *et al.* (2019) 'Predicting conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis- An imaging-based machine learning approach', *NeuroImage. Clinical*, 21, p. 101593. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.11.003>.
86. Zhang, S. *et al.* (2018) 'Efficient kNN Classification With Different Numbers of Nearest Neighbors', *IEEE transactions on neural networks and learning systems*, 29(5), pp. 1774–1785. Available at: <https://doi.org/10.1109/TNNLS.2017.2673241>.
87. Zhao, Y. *et al.* (2017) 'Exploration of machine learning techniques in predicting multiple sclerosis disease course', *PloS One*, 12(4), p. e0174866. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174866>.
88. Zhao, Y. *et al.* (2020) 'Ensemble learning predicts multiple sclerosis disease course in the SUMMIT study', *NPI digital medicine*, 3, p. 135. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41746-020-00338-8>.
89. Zivadinov, R. *et al.* (2022) 'Thalamic atrophy measured by artificial intelligence in a multicentre clinical routine real-word study is associated with disability progression', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, p. jnnp-2022-329333. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329333>.