

کاربرد پزشکی شخصی در بیماری آلزایمر با استفاده از هوش مصنوعی

چکیده:

زوال عقل یک سندرم بسیار شایع در میان افراد مسن است و عامل اصلی ناتوانی و وابستگی است. بیماری آلزایمر (AD) اکثر موارد زوال عقل را تشکیل می‌دهد و شایع‌ترین بیماری تخریب‌کننده عصبی است. از آنجایی که سن، عامل اصلی خطر ابتلا به بیماری آلزایمر است، افزایش طول عمر نه تنها با افزایش شیوع همراه است، بلکه به پیچیدگی تشخیص نیز می‌افزاید. علاوه بر این، فقدان درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری، محدودیت دیگری را برجسته می‌کند. تغییر از یک رویکرد درمانی به یک رویکرد پیشگیرانه قریب الوقوع است و ما به سمت استفاده از پزشکی شخصی حرکت می‌کنیم که در آن می‌توانیم بهترین مداخله بالینی را برای یک بیمار در یک نقطه مشخص شکل دهیم. این گام جدید در پزشکی به جدیدترین ابزارها و آنالیز حجم عظیمی از داده‌ها نیاز دارد که در آن کاربرد هوش مصنوعی (AI) نقش مهمی در ترسیم پویایی بیماری-بیمار دارد که در دستیابی به تشخیص زودهنگام و بهینه، نظارت و مداخله بسیار مهم است. مدل‌ها و الگوریتم‌های پیش‌بینی عناصر کلیدی در این زمینه نوآورانه هستند. در این بررسی، مروری بر موضوعات مرتبط در مورد کاربرد هوش مصنوعی در AD، جزئیات الگوریتم‌ها و کاربردهای آن‌ها در زمینه‌های کشف دارو، و نشانگرهای زیستی ارائه می‌کنیم. کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر؛ هوش مصنوعی؛ مدل‌های AD؛ یادگیری ماشین؛ علم داده

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD) با شیوع ۳.۹٪ برای افراد بالای ۶۰ سال، شایع‌ترین اختلال عصبی در سراسر جهان



فرنوش هنرمند^۱

۱- کارشناسی بیوتکنولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس زن



بازسازی فعالیت مغزی در رابطه با فرآیندهای تثبیت و تثبیت مجدد ارائه کرده است.

با توجه به افزایش طول عمر، تعداد بیماران که در کلینیک‌های زوال عقل به آنها کمک می‌شود افزایش یافته است و مقدار اطلاعات بالینی همچنان به طور تصاعدی در حال رشد است و نیاز به رویکرد تکنولوژیک تری برای تجزیه و تحلیل داده‌ها دارد. روش‌های سنتی تجزیه و تحلیل داده‌ها معمولاً وقوع را ارزیابی می‌کنند و نتایجی را ارائه می‌دهند که می‌توانند دقت کافی نداشته باشند و زمان‌بر و پرهزینه هستند. بنابراین، بکارگیری پیشرفته‌ترین تکنیک‌ها می‌تواند منجر به ارزیابی دقیق طبقه‌بندی‌ها و روابط شود که می‌تواند به داده‌های جدید تعمیم یابد. اینها برای مدیریت داده‌های بزرگ و پیچیده مناسب هستند و معمولاً برای پیش‌بینی و تشخیص الگو و همچنین برای تکمیل تشخیص صحیح و طبقه‌بندی در آزمایش‌های بالینی استفاده می‌شوند. علاوه بر این، ذخیره سازی نقش مهمی را حفظ می‌کند، زیرا توسعه پایگاه‌های داده فرصت سازماندهی، برچسب‌گذاری و طبقه‌بندی افراد را با سرعت بیشتری فراهم می‌کند. با در نظر گرفتن این موضوع، نیاز به طراحی و پیاده‌سازی معماری‌های خاص برای ذخیره اطلاعات مورد نظر به شیوه‌ای ایمن‌تر و کارآمدتر وجود دارد که امکان دسترسی و تحلیل آسان‌تر را فراهم می‌کند.

با توجه به امکان بهبود تشخیص و پیش‌بینی پیشرفت و تبدیل وضعیت بیمار به AD، استفاده از رویکردهای تکنولوژیکی مانند الگوریتم‌هایی که به عنوان هوش مصنوعی (AI) یا یادگیری ماشینی (ML) شناخته می‌شوند، که ابزارهای کم‌هزینه با معیارهای عملکرد عالی هستند، می‌تواند مفید باشد. در چنین الگوریتم‌هایی، مجموعه خاصی از ویژگی‌ها یا متغیرها ایجاد می‌شود، که از طریق آن به مجموعه‌ای از دستورالعمل‌ها دستور داده می‌شود تا الگوهایی را کشف کنند که می‌توانند طبقه‌بندی یا تداعی را بیان کنند. در پشت این فرآیند یک مؤلفه ریاضی قوی وجود دارد که عمدتاً بر روی احتمال و تعیین حدود از طریق اندازه‌گیری فواصل بین نقاط متمرکز شده است.

کاربرد پزشکی دقیق، با استفاده از تکنیک‌های هوش مصنوعی، یک رویکرد نوظهور برای درمان و پیشگیری از بیماری است که اطلاعات چندوجهی را با متغیرهایی

باقی مانده است. از آنجایی که یک بیماری مرتبط با سن است، تشخیص به یک چالش بزرگ تبدیل شده است، و بنابراین تشخیص زودهنگام برای برنامه ریزی آینده و ارائه روش‌های بهتر برای افراد برای انتخاب آزمایشات بالینی قبل از رسیدن آسیب شناسی به سطوح آسیب عصبی غیرقابل برگشت، ضروری است.

AD با تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا ($A\beta$) و گره‌های عصبی فیبریلاری مرتبط با تاو مشخص می‌شود که بر نواحی پیش‌پیشانی و مزیا-گیجگاهی مغز تأثیر می‌گذارد. اثرات مضر این تغییرات به کاهش تدریجی حافظه و عملکرد شناختی ناشی از دست دادن بافت مغز (آتروفی) و تغییرات در مدارهای عصبی، به ویژه در موارد مربوط به اکتساب، تثبیت، تثبیت مجدد و از بین رفتن حافظه تبدیل می‌شود. و یادگیری. علاوه بر علائم نوروپاتولوژیک AD، مسیرهای متابولیکی و عصبی التهابی بیان شده است که بر سیر بیماری و علت تأثیر می‌گذارد.

به دلیل چندین تلاش ناموفق در ارائه درمان‌های مؤثر برای بیماران مبتلا به AD، علاقه عمومی از رویکرد درمانی به دیدگاه پیشگیرانه تغییر یافته است، جایی که با هدف آزمایش درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری، مطالعات تمرکز خود را بر انتخاب افراد در مراحل پیش‌بالینی یا پیش‌درومیک تغییر داده‌اند. در این مراحل اولیه، بیماران عمدتاً بدون علامت هستند یا با نقص حافظه خالص، که معمولاً به عنوان اختلال شناختی خفیف (MCI) شناخته می‌شود، حضور دارند، که در نهایت می‌تواند به AD-زوال عقل با نرخ تبدیل ۱۲ تا ۱۵ درصد در سال پیشرفت کند. بنابراین، بهبود تشخیص و پیش‌بینی پیشرفت و تبدیل به زوال عقل، اهداف اصلی در جستجوی پزشکی شخصی‌سازی شده در AD را تشکیل می‌دهد.

هدف از درمان در بیماران AD کاهش (و در صورت امکان، بهبود) از دست دادن شناختی و حفظ عملکرد خودمختار است. جایگزین‌های دارویی برای درمان (مربوط به علائم) از هدف قرار دادن مدولاسیون مدارهای عصبی آسیب دیده، توسط اهداف مولکولی گسترده و متنوع، تا بهبود نوظهور رفتار را شامل می‌شود. روش دیگر، رویکردهای غیردارویی مانند روان درمانی و تحریک مغز غیرتهاجمی (NIBS) وجود دارد. به عنوان یک تکنیک جدید، NIBS نتایج امیدوارکننده‌ای را در

هستند استخراج کنیم (قاعده- استدلال مبتنی بر آن) و سپس آن را نامگذاری یا برچسب گذاری کنید که به سرعت قابل تشخیص باشد (طبقه بندی). هنگام استفاده از یک سیستم پیچیده تر، انتظار می رود که رایانه بتواند حجم عظیمی از اطلاعات را به سرعت پردازش کند و به راه حل هایی برای مسائل پیچیده دست یابد یا از الگوهایی پیروی کند تا نتایج منطقی با میزان خطای کمتری تولید کند.

مراحل توسعه یک مدل (ML) در شکل ۲ الف نشان داده شده است) از سه جنبه اصلی تشکیل شده است: (I) یک چارچوب داده با ساختار و مفهوم خوب، زیرا کیفیت داده های ورودی بر کیفیت خروجی منعکس می شود. (II): جداسازی چارچوب داده به داده های آموزشی و آزمایشی، که در آن توصیه می شود یک مرحله اعتبارسنجی متقاطع، به عنوان روش نمونه گیری مجدد، با هدف حذف نتایج ناشی از تصادف، اضافه شود. (III) مدل نهایی بهترین معیار عملکرد را ارائه می دهد، با در نظر گرفتن چندین جنبه مانند اینکه آیا به سؤال علمی پاسخ می دهد، آیا می توان آن را به جامعه تعمیم داد و آیا می توان نتایج را تکرار کرد.

علاوه بر اطلاعات ارائه شده در مقدمه، مزایای استفاده از الگوریتم های هوش مصنوعی در زوال عقل به ظرفیت مدیریت کارآمدتر داده ها و توانایی خودکارسازی، به ویژه در توسعه ابزارهایی که می تواند به تصمیم گیری در کلینیک های زوال عقل کمک کند، متکی است. آنها

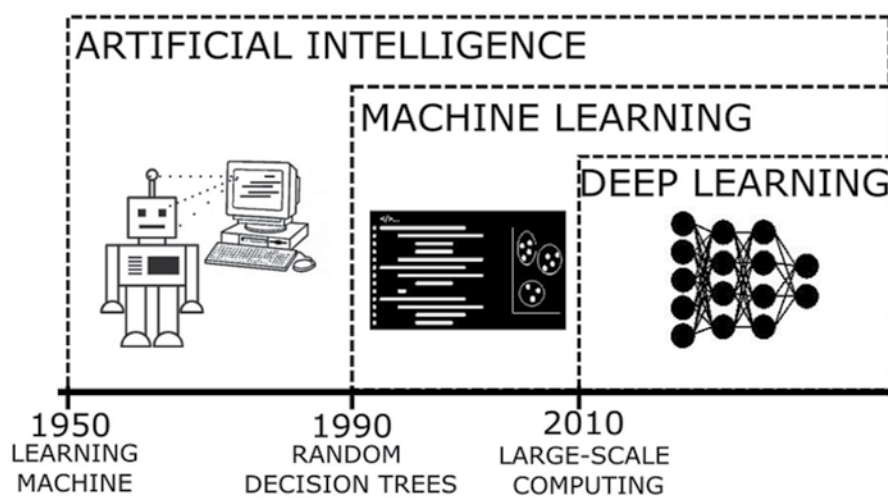
مانند سبک زندگی، ژنتیک، فیزیولوژی و عوامل محیطی ترکیب می کند.

این بررسی شامل یک مرور کلی از مرتبط ترین مفاهیم استفاده از هوش مصنوعی برجسته کردن مدل های ML و DL در تحقیقات AD است. این ساختار به دو بخش تقسیم می شود: (۱) الگوریتم های پیاده سازی شده و مبانی آنها با حذف جنبه های فنی عمیق و (۲) برنامه های کاربردی داده محور.

موضوعات نشان داده شده در هر بخش بر اساس جنبه هایی که بیشتر به کار می رفتند، بر اساس مقالات منتشر شده در پنج سال گذشته، انتخاب می شوند. این بررسی مروری بر ویژگی های اصلی، قابلیت کاربردی فعلی و دیدگاه های آینده اجرای هوش مصنوعی در مراقبت های بهداشتی، به ویژه در زوال عقل را نشان می دهد.

۲. رویکردهایی برای توسعه مدل های ML در تحقیقات AD

اصطلاحات AI و ML رابطه آنها را می توان در شکل ۱ مشاهده کرد. دستورالعمل ها به روشی بیش از حد ساده شده، در طول این فرآیندها، هنگامی که با یک شی اطلاعات جدید ارائه می شود، می توانیم تعدادی از ویژگی های مشابه عناصر قبلی شناخته شده (استخراج ویژگی) و ویژگی هایی را که متمایز از عناصر جدید



کل ۱. جدول زمانی پیشرفت های هوش مصنوعی به عنوان تکامل الگوریتم های نوآورانه.



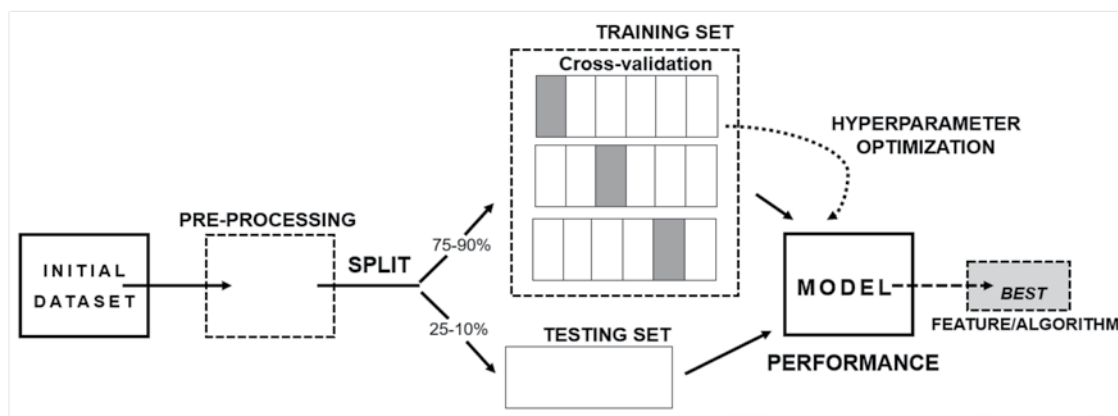
داده‌های «تغذیه‌شده» به رایانه اشاره دارد. مانند هر فرآیند علمی، دستکاری اطلاعات مورد آنالیز، در جایی که ویژگی‌ها برای رسیدن به یک هدف خاص مناسب است، می‌تواند به استنتاج در مورد فرآیند پاتولوژیک زیربنایی آسیب برساند. از این رو، تولید سوگیری‌ها عموماً توسط دانشمند/تحلیل‌گر داده‌ها معرفی می‌شود که منجر به خروجی به خطر افتاده به دلیل فرضیه‌های اشتباه می‌شود. توصیه پیش پردازش برای «پاک کردن» داده‌ها و حذف برخی موارد دور از دسترس، که با سوگیری حذف می‌شود، می‌تواند نتیجه گیری نهایی را مختل کند. علاوه بر این، با هدف ارزیابی تعمیم پذیری: ناهمگنی بیش از حد ارائه شده بر روی نمونه می‌تواند به نتایج آسیب برساند، همین امر در مورد همتای آن (همگنی) صدق می‌کند. مهم است که سؤال تحقیق و تفسیرپذیری نتایج را در ذهن داشته باشیم و از درجه بالایی از پیچیدگی آگاه باشیم.

الگوریتم‌های ML به دو شاخه تقسیم می‌شوند (شکل ۲ ب): یادگیری با نظارت، که در آن لازم است دسته یا

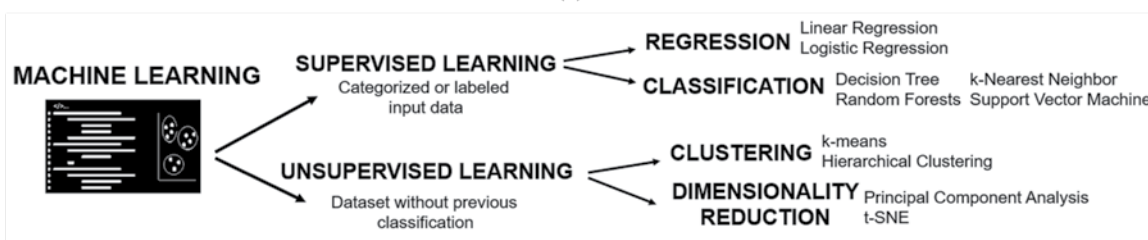
همچنین دارای معایبی هستند که عمدتاً به خطاهای سهوی و گنجاندن سوگیری‌ها مربوط می‌شود. مقابله با این محدودیت‌ها به روش‌های پیش پردازش صدا بستگی دارد، جایی که عادی سازی داده‌ها و مدیریت مقادیر از دست رفته بسیار مهم است. از آنجایی که این الگوریتم‌ها همیشه مبتنی بر اصول ریاضی و آماری هستند، از مفاهیم منطق، تبعیض و نظریه‌های احتمال پیروی می‌کنند.

یکی از جنبه‌هایی که نیاز به احتیاط دارد، امکان پردازش بیش از حد است، یک اصطلاح آماری که در آن مدل از نویز به عنوان مؤلفه‌ای استفاده می‌کند که تأثیر منفی بر نتیجه دارد، زیرا می‌تواند سهم ویژگی‌هایی را اضافه کند که بخشی از توزیع اساسی نیستند. این مورد زمانی است که ویژگی‌ها یا متغیرهای بیش از حد در نمایش و موضوعات ناکافی وجود دارد. در مواردی که متغیرهای ناکافی به عنوان ورودی ارائه شده اند، به عنوان همتا، امکان عدم تناسب وجود دارد.

یکی از محدودیت‌های کلیدی هوش مصنوعی به کیفیت



(a)



(b)

شکل ۲. اساس یادگیری ماشین:

(a) طرح مراحل توسعه یک مدل پیش‌بینی یادگیری ماشین.

(b) انواع الگوریتم یادگیری ماشین

کلاس گروه‌های مورد علاقه ارائه شود، و یادگیری بدون نظارت، که در آن نیازی به ارائه متغیر برچسب‌دار کلاس نیست. هر دو در بخش‌های بعدی ارائه خواهند شد و جزئیات بیشتری ارائه خواهند شد.

۲.۱. آموزش تحت نظارت

اولین مقاله علمی با استفاده از الگوریتم‌های ML به کار رفته در AD از Mundt و همکارانش در سال ۲۰۰۰ بود. هدف ایجاد و ارزیابی یک ابزار غربالگری روان‌سنجی بود که در آن مقیاس و معیارهای عملکرد به تمایز بین افراد کنترل و بیماران احتمالی آلزایمر کمک می‌کرد. نویسندگان چندین مورد را در مورد نظرسنجی‌های انجام‌شده با مراقبین و نمرات عصب روان‌شناختی از بیماران جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل کردند. آنها یک درخت تصمیم را برای تمایز بیماران بدون زوال عقل و مبتلایان به AD احتمالی اعمال کردند. الگوریتم مورد استفاده در این کار، و درخت‌های تصمیم، از پارتنیشن‌های بازگشتی داده‌ها به زیر مجموعه‌های همگن و فزاینده تشکیل شده‌اند. هر پارتنیشن یک گروه ایجاد می‌کند، که یک متغیر واحد را نشان می‌دهد (یک نقطه تصمیم) که به حداکثر رساندن جدایی

بین دو گروه کمک می‌کند. اگرچه این برنامه می‌تواند به طبقه‌بندی ترجمه شود، اما هدف آن ارزیابی تداعی‌ها بود، بنابراین فرآیند آماری پشت آن بر اساس رگرسیون بود. از آنجایی که درخت‌های تصمیم مستعد تغییرات کوچک در داده‌ها هستند، ساختار درخت و در نتیجه نتایج را تغییر می‌دهند، الگوریتم‌های دیگری برای خروجی‌های قابل اعتمادتر و قوی‌تر مورد استفاده قرار گرفتند.

در سال ۲۰۰۸، تراموتو مقاله‌ای را بر اساس استفاده از یک الگوریتم نیمه نظارت شده با Random forest و روشی برای انتشار برچسب منتشر کرد که به این نتیجه رسید که برای داشتن نتایج عملکرد بالا در پیش‌بینی بیمار AD در مراحل اولیه با استفاده از یک آموزش

کوچک مفید است. Random forest (RF) یک روش یادگیری نظارت شده بر اساس درختان تصمیم‌گیری و درختان رگرسیون است. این روش از یک روش نمونه‌گیری مجدد برای ایجاد شبه تکرار استفاده می‌کند که به عنوان bootstrapping شناخته می‌شود. هر نمونه یک طبقه‌بندی درختی ایجاد می‌کند که یک متغیر را در هر گره انتخاب می‌کند، و سپس بهترین تقسیم را با توجه به یک نتیجه متوسط انتخاب می‌کند. این یک طبقه‌بندی کننده در نظر گرفته می‌شود زیرا متریک فاصله ویژه کار را می‌سازد.

در اواخر دهه ۲۰۰۰، نوع دیگری از الگوریتم ML، ماشین بردار پشتیبان، در حوزه‌های تصویربرداری عصبی و ژنتیک شروع به کار کرد. مطالعات کاپریوتی و همکارانش در سال ۲۰۰۶، از این الگوریتم برای پیش‌بینی بیماری‌های عصبی انسان به دلیل یک جهش نقطه‌ای در شروع یک توالی پروتئین استفاده کردند. و لی و همکارانش در سال ۲۰۰۷ از آن به طور خاص برای پردازش تصاویر تشدید مغناطیسی بیماران مبتلا به AD با هدف تعیین تغییرات ظریف در هیپوکامپ استفاده





ژانگ و همکاران که در سال ۲۰۰۲ منتشر شد، تحلیل خوشه‌ای سلسله مراتبی را به کار برد. اولی، به دنبال تعیین سهم مناطق قشری مورد علاقه در توزیع فضایی تائوپاتی در مواد کالبد شکافی و انجام کاهش ابعاد به سادگی به عنوان یک روش آماری بود. دومی، از آنالیز خوشه‌ای سلسله مراتبی برای تعیین الگوهای بیان ژن در جستجوی ژن‌های مرتبط برای توسعه هیپوکامپ انسان با آن‌هایی که مربوط به AD هستند، استفاده کرد.

همانطور که در بالا ذکر شد، خوشه بندی سلسله مراتبی یک روش آماری است که به عنوان یک الگوریتم پیاده سازی شده است. این شامل شناسایی گروه‌های متمایز (خوشه‌ها) با ویژگی‌های مشابه است که توسط ویژگی‌های خاص تعیین می‌شود. از اندازه‌گیری تقریب فضایی بین نقاط یک صفحه استفاده می‌کند. علاوه بر این، فواصل بین هر تشکیل خوشه ممکن را با ایجاد یک گره، به شکل درخت، به دنبال حداکثر احتمال ترتیب می‌دهد و دندروگرام این اندازه را تولید می‌کند. در پایان اگر بین خوشه‌ها تفکیک خوبی وجود داشته باشد، به عنوان طبقات یا دسته‌های موضوعی شناسایی می‌شوند. علاوه بر خوشه بندی، بخش دیگری از روش‌های یادگیری بدون نظارت شامل روش‌هایی است که برای انجام کاهش ابعاد توسعه یافته‌اند. گوتفریس و همکارانش در سال ۲۰۰۱ مطالعه‌ای را منتشر کردند که در آن اطلاعات چندوجهی جمع‌آوری شده از بیماران مسن را که از اختلالات شناختی شکایت داشتند، تجزیه و تحلیل کردند. از ۱۹ متغیری که آنها ایجاد کردند، دو مولفه اصلی دو مسیر اختلال شناختی یکی مربوط به متابولیسم یک کربن و دیگری مربوط به زوال عقل را نشان داد. آنها تاکید کردند که نتایج به‌کارگیری تحلیل مؤلفه‌های اصلی باید برای ایجاد یک فرضیه بیولوژیکی مورد استفاده قرار گیرد و آنها را به‌عنوان گمانه‌زنی‌هایی در مورد تعمیم‌پذیری آن، به‌عنوان ابزاری که نیاز به تشخیص بیشتر دارد، توضیح دادند.

از آنجایی که داده‌های مورد استفاده در علوم بهداشتی دارای پیچیدگی فزاینده‌ای هستند و تعداد ورودی‌های

کردند که می‌تواند آنها را از گروه کنترل متمایز کند. ماشین بردار پشتیبانی (SVM) یکی دیگر از الگوریتم‌های یادگیری نظارت شده است که طبقه‌بندی را ارائه می‌دهد. این مبتنی بر ترکیبی از مفاهیم هندسی و احتمالاتی است که در آن هدف ایجاد جدایی از دو بخش کاملاً تعریف شده از نقاط است و به دلیل پیچیدگی ذاتی توزیع مجموعه داده، یک ابر صفحه (یک ریاضی) ایجاد می‌کند. برون یابی برای ایجاد مرزها در ابعاد بالاتر. در الگوریتم، انتخاب از بهترین ابر صفحه مناسب، با حداکثر فاصله محاسبه می‌شود، و سپس به جدایی از خوشه‌ها در ابعاد حداقل تبدیل می‌شود. یکی از ویژگی‌ها این است که با اجازه دادن برخی طبقه بندی‌های نادرست، که به عنوان حاشیه نرم شناخته می‌شود، از جدایی ناپاک جلوگیری می‌کند.

۲.۲ آموزش بدون نظارت

در اوایل دهه ۲۰۰۰، الگوریتم‌های یادگیری بدون نظارت نیز در تصویربرداری عصبی و ژنتیک به طور خاص برای AD به کار گرفته شد. مطالعات رویال و همکاران، و



۲.۳ یادگیری عمیق

یادگیری عمیق در زمینه پردازش تصویر و زبان، ژنومیک و کشف دارو ضروری است. شبکه‌های عصبی مبتنی بر مجموعه خاصی از قوانین تصمیم‌گیری هستند، برای مثال در تصویربرداری، این قوانین به تشخیص و تمایز بین یک شی و پس زمینه آن کمک می‌کنند. این مدل به عنوان یک معماری چند لایه، بر اساس یک سری مراحل یا ماژول تنظیم شده است. در هر لایه، مجموع وزنی ورودی‌های لایه قبلی منجر به یک تابع غیرخطی می‌شود که به لایه بعدی منتقل می‌شود، که به آن پس انتشار می‌گویند، و به طور کلی یک ترکیب سلسله مراتبی از ویژگی‌های مشابه را مونتاژ می‌کند لایه‌ها به دلیل استفاده از چندین روش نمونه‌گیری فرعی، امکان تقویت جنبه‌هایی را که به عنوان مهم در داده‌ها ایجاد می‌شوند، و تجزیه و تحلیل جزئیات آنها در هر سطح را فراهم می‌کند. برای انجام بهینه، مهم است که حجم زیادی از اطلاعات را به عنوان ورودی در بگیرد، از این‌رو مفهوم کلان داده عمیقاً با اجرای یادگیری عمیق مرتبط است.

پس از پوشش تمام جنبه‌های کلیدی - در یک چشم‌انداز ساده - از الگوریتم‌های ML اعمال شده در AD، ما می‌خواهیم موضوعی را که در مقدمه توضیح داده شده است مرور کنیم: پایگاه‌های داده. تقویت اطلاعات جمع‌آوری شده و تجزیه و تحلیل شده در کلینیک‌های منفرد برای ایجاد فرصت هم‌گرایی با مطالعات چند مرکزی، که به طور قابل توجهی در تعداد افراد افزایش یافته و تنوع ایجاد کرده است، بنابراین به ما اجازه می‌دهد تا فرضیه‌هایی را در مورد جنبه‌های زمینه‌ای بیماری کشف کنیم.

متغیر زیادی دارند، تلاش زیادی برای پردازش همزمان آنها لازم است. تجزیه و تحلیل مؤلفه اصلی (PCA) به عنوان ابزاری برای کاهش تعداد ابعاد توسعه داده شد. این مؤلفه‌های کمتری را که شامل بیشتر تغییرات داده‌ها هستند، تعیین می‌کند، و نیازمند استخراج مؤلفه‌هایی است که بیش از ۹۰ درصد واریانس را نشان می‌دهد. می‌تواند به تعریف تفاوت‌ها و شباهت‌ها در نمونه کمک کند. از نظر ریاضی، می‌توان آن را به عنوان یک ماتریس کوواریانس متقارن، توسط مجموعه خاصی از بردارهای یک تبدیل خطی استفاده کرد. به طور کلی، مؤلفه متنوع تر به عنوان مهم ترین عامل بیان شده است.

همه الگوریتم‌هایی که در بالا توضیح داده شد، یادگیری تحت نظارت و بدون نظارت، دارای محدودیت‌هایی هستند که امکان استقرار استراتژی‌ها و کدهای جدید را فراهم کرده‌اند. در رابطه با درختان و جنگل‌ها، Gradient Boosting (GB) به عنوان مثال، XGBoost با هدف به حداقل رساندن اشتباهات در هرس درختانی که بیشترین طبقه‌بندی را اشتباه انجام می‌دهند و امکان تعمیم بهبود یافته را فراهم می‌کند. یادگیری بدون نظارت با توجه به انعطاف پذیری آن، به ویژه به دلیل پیشرفت در شبکه‌های عصبی، تا حد زیادی تکامل یافته است.

یکی از نقاط عطف تکنولوژی در دهه‌های اخیر به ایجاد ابر رایانه‌ها اشاره دارد. با توجه به بهبود ظرفیت پردازش، زمان کمتری برای رایانه برای انجام تعداد فزاینده‌ای از عملیات مورد نیاز است و ما اکنون این قدرت را داریم که مقادیر عظیمی از اطلاعات را سریعتر آنالیز کنیم. این پنجره را برای ظهور یادگیری عمیق باز کرده است که به عنوان شبکه‌های عصبی مصنوعی نیز شناخته می‌شود.





اما به دلیل در دسترس بودن داده‌ها (یعنی حجم نمونه و جمع‌آوری داده‌ها) و موانع در زمینه‌های ریاضی و فیزیک هنگام بررسی مدل‌سازی سیستم‌های پیچیده بیولوژیکی، که در آن برخی از عناصر نمی‌توانند توضیح داده شوند و در نتیجه گریزان باقی می‌مانند، محدود است.

در ۲۰ سال گذشته، حوزه AD امکان استفاده از فناوری‌های جدید را در حوزه‌های مختلف فراهم کرده است. با دسترسی به داده‌های بزرگ، زمینه‌های تصویربرداری عصبی و ژنتیک بیشتر مستعد کار با الگوریتم‌ها هستند. علاوه بر این، با ایجاد بانک‌های زیستی و سلامت از راه دور، حوزه بیومارکرهای مایع مطالعات خود را به رویکرد چندوجهی‌تر گسترش داد و مقادیر زیادی از اطلاعات بالینی و عصب‌روان‌شناختی را برای توسعه مدل‌ها ادغام کرد. با پرداختن به موضوع کاربردهای ML در AD با جزئیات بیشتر، این بخش فرعی را به پنج موضوع مرتبط و فراوان در نشریات علمی اختصاص خواهیم داد: کشف دارو، تصویربرداری عصبی، نشانگرهای زیستی، تبدیل، و پیشرفت (نمونه آن در شکل ۳)

۳.۱ تصویربرداری عصبی

همانطور که قبلاً ذکر شد، یکی از پیشرفت‌های عمده‌ای که با ML و الگوریتم‌های یادگیری عمیق انجام شد، در پردازش تصویر بود. از زمان کشف اشعه ایکس در قرن نوزدهم و توسعه توموگرافی کامپیوتری (CT)، تصویربرداری/رادیولوژی پزشکی رشته‌ای در هم تنیده با پیشرفت‌های فنی و علمی بوده است. هفتاد و شش سال بعد اختراع تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و چند سال بعد، توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) به وجود آمد. همه این تکنیک‌ها به محققان این امکان را می‌دهد که فیزیولوژی یک فرد را تجسم و اندازه‌گیری کنند و از زمان کشف آنها، پیشرفت‌های نوآورانه‌ای برای بهبود دقت این تصاویر وجود داشته است.

تصویربرداری عصبی یک ابزار حیاتی در توصیف AD است. تصاویر MRI امکان ارزیابی وضعیت ساختاری مغز را فراهم می‌کند و معمولاً برای ایجاد آسیب عصبی یا آتروفی استفاده می‌شود. علاوه بر این، MRI عملکردی را می‌توان برای تشخیص فعالیت مغز از طریق تغییرات در جریان خون انجام داد. اسکن‌های PET تهاجمی‌تر، گران‌تر هستند و به تجویز ردیاب‌های رادیواکتیو خاصی

انجمن‌های چند مرکزی با هدف اعتبارسنجی ابزارهای تشخیصی (مانند تست‌های عصبی روان‌شناختی و نشانگرهای زیستی) سرچشمه می‌گیرند و پیوسته به دنبال درمان‌های مؤثر نوآورانه هستند. در اوایل دهه ۱۹۹۰، مطالعه تعاونی بیماری آلزایمر (ADCS) به عنوان کنسرسیومی از امکانات تحقیقاتی در سراسر ایالات متحده آمریکا و کانادا ایجاد شد که داروهای جدید را برای AD تقویت می‌کرد. همچنین در اروپا، تلاش‌ها برای ایجاد مطالعات مشترک با ایجاد اتحادیه اروپا انجام شد و برنامه‌هایی مانند برنامه مشترک اتحادیه اروپا - تحقیقات بیماری‌های عصبی (JPND) و کنسرسیوم اروپایی بیماری آلزایمر (EADC) ایجاد شد.

اذعان به مزایای یک رویکرد چند مرکزی منجر به پایه‌گذاری و رشد پایگاه داده ابتکار تصویربرداری عصبی بیماری آلزایمر (ADNI) شد. در سال ۲۰۰۴ در آمریکای شمالی با هدف اعتبارسنجی نشانگرهای زیستی و طراحی کارآزمایی‌های درمانی در سال ۲۰۱۹ آغاز شد. این گروه شامل افراد مبتلا به AD، MCI، فراموش شده و سالمندان از نظر شناختی عادی است. هزاران بیمار را ثبت نام کرده است و اطلاعات مربوط به بالینی، ژنتیک، سیالات زیستی، تصویربرداری عصبی و عصب روان‌شناختی را که در دوره‌های حداکثر ۴۸ ماه به روز می‌شوند، مطابقت می‌دهد. تاکنون، بزرگترین پایگاه داده طولی عمومی برای بیماران مبتلا به AD با دسترسی آسان و سریع به اطلاعات باقی مانده است.

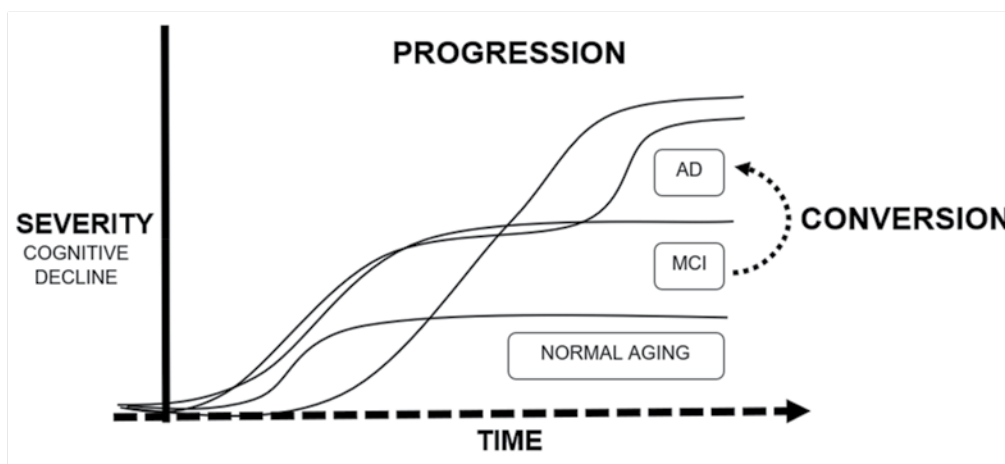
ADNI به دلیل سیاست‌های دسترسی عمومی، یکی از عوامل اصلی پیشرفت در کاربرد ML است. نزدیک به ۲۰۰۰ نشریه و نزدیک به ۳۰۰ مقاله علمی مرتبط با هوش مصنوعی اجازه داده است. اعتقاد بر این است که برای بهبود بیشتر این زمینه، شروع به اشتراک‌گذاری مدل‌های معتبر و اعمال آنها در داده‌های تک مرکزی (حفاظت از محرمانه بودن موضوع) در مقیاس جهانی ضروری است. علاوه بر این، هماهنگی داده‌های جمع‌آوری شده در کلینیک‌های زوال عقل و پروتکل‌های ایجاد شده در پردازش آن باید مورد اتفاق نظر باشد.

۳. کاربردهای اصلی هوش مصنوعی در تحقیقات AD

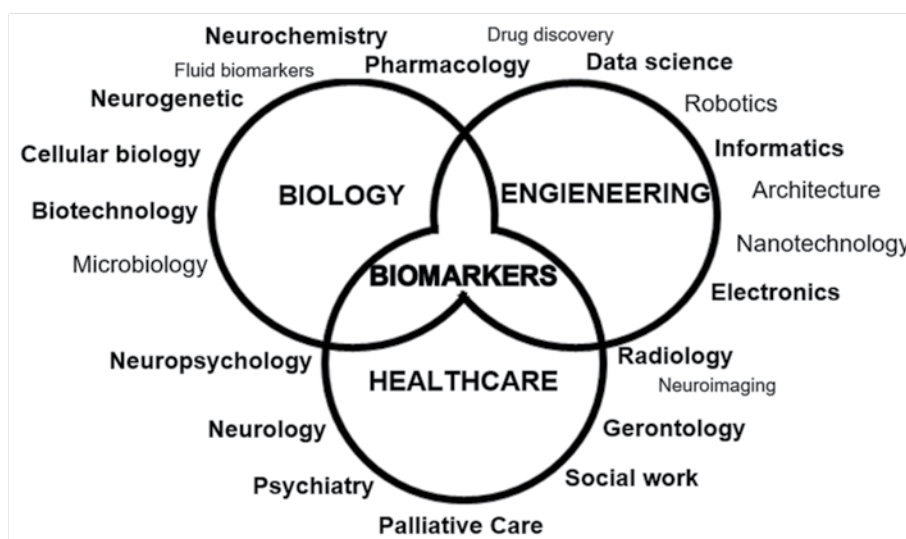
پتانسیل‌های بکارگیری هوش مصنوعی بسیار زیاد است،

روانشناختی و مایع مغزی نخاعی (CSF) ادغام کردند و یک مدل پیش بینی SVM با دقت ۰.۹۴۹ ایجاد کردند که بین CN و AD تمایز قائل شد. آنها به این نتیجه رسیدند که در بیماران MCI، ویژگی های شناختی دارای امتیاز پیش بینی بالاتری نسبت به ویژگی های ساختاری هستند و بین شناخت و آتروفی چند افزونگی وجود دارد. علاوه بر این، نگوین و همکاران از پایگاه داده ADNI برای استخراج اطلاعات از بیماران MCI، CN و AD استفاده کرد و برای مقایسه گروهی از بیمارستان دانشگاه Chosun استفاده کرد. در این مورد، آنها معیارها

نیاز دارند که امکان اندازه گیری تغییرات خاص در فرآیندهای متابولیک و فیزیولوژیکی را فراهم می کنند. تام و همکاران یک امضای چندوجهی از زوال عقل آلزایمر را از اسکن های MRI با وزن T1 از بیماران با حالت شناختی طبیعی MCI، (CN) و AD از پایگاه داده ADNI ایجاد کرد. آنها آنالیز مورفومتری مبتنی بر وکسل را با تقسیم بندی به نقشه های احتمالی، نرمال سازی به یک الگوی ماده خاکستری از پیش تعریف شده و هموارسازی توسط یک هسته تاری گاوسی اعمال کردند. آنها این نتایج را با اطلاعات جمعیت شناختی، بالینی، عصب



(a)



(b)

شکل ۳. کاربردهای اصلی یادگیری ماشین در بیماری آلزایمر (الف) تعریف پیشرفت و تبدیل به عنوان معیارهای زمان تا رویداد به دلیل زوال شناختی (ب) زمینه های مطالعه بیماری آلزایمر، همگرا در توسعه نشانگرهای زیستی.



مدل منجر به AUC برای پیش‌بینی MCI، AD، و non-AD/MCI به ترتیب ۰.۹۲، ۰.۶۳، و ۰.۷۳ شد.

عزتی و همکارانش یک مدل پیش‌بینی کننده ML برای خطر $A\beta$ ایجاد کردند. آنها اطلاعات چندوجهی (نمرات عصب روانشناختی، اسکن MRI و PET، وضعیت ApoE4، نشانگرهای زیستی CSF، و اطلاعات جمعیت شناختی) را از بیماران MCI amnesic پایگاه داده ADNI استخراج کردند. آنها با توجه به نتیجه پردازش تصاویر PET Florbetapir، بیماران را به عنوان $A\beta$ و $A\beta$ -برچسب زدند. الگوریتم مورد استفاده Ensemble Linear Discriminant بود، یک روش طبقه‌بندی که منجر به دقت بالاتری از یک قانون تصمیم‌گیری گروهی می‌شود که از هر طبقه‌بندی کننده منفرد به دست می‌آید و با انتخاب بهترین فرآیند بهینه‌سازی شد. پس از ارزیابی چندین ترکیب ویژگی به عنوان مدل، بهترین آنها حاوی نشانگرهای دموگرافیک، ApoE4 و CSF با AUC 0.86 بود.

در یک مطالعه دیگر یک شبکه عصبی کانولوشنال سه بعدی را با استفاده از اسکن‌های PET Flortaucipir از بیماران MCI، CN، و AD پایگاه داده ADNI ایجاد کرد. علاوه بر این، آنها از یک الگوریتم انتشار ربط لایه‌ای برای تعیین سهم یک پیکسل (ورودی) در پیش‌بینی کار طبقه‌بندی (خروجی)، که معیار دقیق‌تری از دقت است، استفاده کردند. بر اساس مدل، آنها امتیازات احتمال AD بیماران MCI را محاسبه کردند که به زودرس (EMCI) و دیررس (LMCI) تقسیم شدند. امتیاز احتمال AD بیشتر با افزایش تجمع تائو در لوب تمپورال داخلی همراه بود. آنها به این نتیجه رسیدند که طبقه‌بندی کننده رسوب تائو در LMCI را بیشتر به AD نسبت به شرکت کنندگان EMCI مرتبط می‌کند.

همانطور که در این مطالعات توضیح داده شد، استفاده از داده‌های تصویربرداری چندوجهی، که در آن نویسندگان قادر به استخراج اطلاعات در مورد ناهنجاری‌های ساختاری و عملکردی بودند، قابلیت تبعیض را افزایش داد، عمدتاً زمانی که یک ارائه همپوشانی وجود داشت. یکی از این موارد با مشخصات زوال عقل عروقی «مخلوط» (VD) AD، که در آن اختلال شناختی پیش‌رونده ناشی از آسیب بافت مغز ناشی از بیماری عروقی است که می‌تواند به اشتباه به عنوان مرتبط با AD تعبیر شود، مثال زد. در

را از MRI عملکردی در حالت استراحت (rs-fMRI) به دست آوردند. آنها چندین مرحله از پیش پردازش را برای تضمین تصویربرداری با کیفیت خوب (کالیبراسیون، تنظیم مجدد، عادی سازی، صاف کردن، و غیره) انجام دادند. تصاویر ساختاری (T1-weighted) پس از تنظیم مجدد به تصاویر عملکردی مشترک ثبت شدند. آنها یک مدل SVM را پس از تأیید اعتبار متقاطع و کاهش ابعاد با دقت ۰.۹۸۸ ایجاد کردند. در نهایت، آنها مناطق مورد نظر (ROI) را با تغییرات قابل توجهی استخراج کردند، که توسط آزمون t تک متغیره تعیین شد و الگویی از تمایز را در قشر جلوی مغز و قشر سینگولات/پرونوتوس نشان داد. علاوه بر این، آنها با توجه به مجموعه داده‌ها، ویژگی‌های منطقه‌ای مهم متفاوتی را به دست آوردند که به تفاوت‌های جمعیتی اشاره دارد.

با توجه به مطالعات با PET، سه نوع روش PET با توجه به هدف ردیاب‌های رادیویی انجام می‌شود: PET متابولیک، که معمولاً با فلودئوکسی گلوکز (FDG) انجام می‌شود جزئیات فعالیت متابولیک در مغز را به عنوان معیاری برای اتصال انجام می‌دهد. به دلیل دریافت سریع گلوکز، هر گونه اثر پاتولوژیک مانند مرگ نورو یا تشکیل پلاک، می‌تواند سیگنال را کاهش دهد. آمیلوئید PET، که معمولاً با ترکیب پیتسبورگ (PiB) و فلوربتاپیر انجام می‌شود، تمایل به رسوبات آمیلوئید را نشان می‌دهد و برای مطالعات آلزایمر و آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی (CAA) استفاده می‌شود علاوه بر این، تائو PET با Flortaucipir، امکان برآورد توده‌های درهم‌تنه‌های نوروفیبریلاری که عمدتاً از پروتئین تائو فسفریله شده تشکیل شده‌اند را فراهم می‌کند. مطالعات PET نیز موضوع رویکردهای ML بوده است، همانطور که در مثال‌های زیر توضیح داده شده است:

دینگ و همکاران یک مدل یادگیری عمیق با استفاده از FDG-PET برای پیش‌بینی اولیه AD ایجاد کرد. آنها از داده‌های طولی پایگاه داده ADNI استفاده کردند و همچنین مدل را روی یک گروه کوچک (۴۰ نفر) از بیماران مراجعه کننده به کلینیک‌های حافظه کالیفرنیا آزمایش کردند. مشابه مطالعات روی MRI آنها چندین مرحله پیش پردازش را دنبال کردند. آنها یک شبکه عصبی کانولوشنال را بر اساس ۱۴ میلیون تصویر از ۱۰۰۰ کلاس از مجموعه داده ADNI ایجاد کردند. این

در مطالعه بلتران که بر نشانگرهای زیستی خون تمرکز داشتند مشاهده شد. آنها یک مدل پیش بینی کننده از پیشرفت آلزایمر را بر اساس ترکیبی از نشانگرهای زیستی پلاسما، به دلیل انواع مسی‌های بالقوه درگیر، توسعه دادند. این مدل بر اساس پایگاه داده ADNI بود و آنها بهترین مدل را از بین چندین الگوریتم ML پیاده سازی شده (طبقه بندی و درخت رگرسیون، GB، RF و SVM) انتخاب کردند. علاوه بر این، یک PCA و یک تجزیه و تحلیل کاهش ویژگی انجام شد. نویسندگان دو دسته از نتایج باینری (پایدار و پیشرونده) را با در نظر گرفتن فاصله زمانی انتقال از MCI به AD ایجاد کردند. بیومارکهای پلاسما بر این اساس به گروه‌هایی به عنوان نشانگرهای قلبی، التهابی، متابولیک و عصبی تقسیم شدند. در نهایت، RF و GB بالاترین AUC را به نمایش گذاشتند به طور کلی، آنها کاربرد بالقوه بیومارکهای خون را به عنوان اولین تماس برای تعیین خطر و انتقال به آزمایش‌های اضافی برای تأیید (مانند نمونه برداری PET، MRI یا CSF) برجسته کردند.

قابلیت بالقوه کاربرد بیومارکهای خون، تشخیص افتراقی بین زوال عقل عصبی است. لین یک مدل تجزیه و تحلیل متمایز خطی با طبقه‌بندی کننده RF بر اساس بیومارکهای پلاسما $A\beta_{42}$ ، $A\beta_{40}$ ، $t\text{-Tau}$ ، $p\text{-Tau181}$ و $\alpha\text{-synuclein}$ از افراد سالم، بیماران مبتلا به طیف AD، طیف بیماری پارکینسون (PD) و زوال عقل فرونتوپورال (FTD) ایجاد کرد. این مدل هنگام طبقه‌بندی اختلالات نورودژنراتیو دقت ۰.۷۶ را نشان داد و قادر بود شدت بیماری را در طیف‌های AD و PD با دقت ۰.۸۳ و ۰.۶۳ متمایز کند.

یکی دیگر از اجزای مهم مطالعات نشانگرهای زیستی، ارزیابی عصب روانشناختی است. یکی از مؤلفه‌های کلیدی تولید کلاس‌ها برای مدل‌های یادگیری تحت نظارت، بر اساس امتیاز به دست آمده توسط رتبه‌بندی دمانس بالینی (CDR) است. این یک ابزار مرحله بندی برای تعیین اینکه آیا یک فرد به عنوان MCI یا AD تشخیص داده می‌شود بسیار مهم است و معمولاً با نمره آزمون وضعیت ذهنی کوچک (MMSE) تکمیل می‌شود که وضعیت کلی شناختی را اندازه‌گیری می‌کند. به عنوان مثال، مطالعه یائو و همکارانش استفاده از یک مدل (SVM و GB) ML را توصیف کرد که به ایجاد

نتیجه، استفاده از تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) از مطالعات MRI می‌تواند به روشن شدن الگوهای متمایز تغییرات ماده سفید که تمایز بین VD و AD را تعیین می‌کند، کمک کند.

۳.۲. مطالعات مبتنی بر نشانگرهای زیستی چندوجهی

چارچوب تشخیص و تحقیقات AD به طور چشمگیری از طریق توسعه و استفاده از نشانگرهای زیستی تغییر کرده است. بیومارکهای اصلی AD عبارتند از: (۱) مایع مغزی نخاعی سطوح پایین $A\beta_{42}$ یا نسب $A\beta_{42/40}$ و رسوب آمیلوئید مغز که توسط تصویربرداری PET مشهود است (۲) تاو کل ($t\text{-Tau}$) و تاو فسفریله ($p\text{-Tau}$) افزایش یافته است که به ترتیب نشان‌دهنده از دست دادن نورون‌های قشر مغز و تشکیل گره‌های قشر مغز است. و (۳) آتروفی هیپوکامپ نشان داده شده در MRI. این نشانگرها دقت تشخیصی بالایی را برای AD تثبیت شده نشان دادند و AD را قبل از شروع زوال عقل در مرحله MCI شناسایی کردند، که در تک مرکز و مطالعات چند مرکزی در مقیاس بزرگ مشاهده شد. حساسیت و ویژگی بالای آنها - بین ۸۵ تا ۹۵٪ در صورت ترکیب - منجر به گنجاندن آنها در معیارهای تشخیصی شد که توسط موسسه ملی انجمن پیری-آلزایمر برای زوال عقل AD، MCI و پیش بالینی پیشنهاد شده است.

با این حال، با توجه به محدودیت‌های مربوط به تصویربرداری عصبی و جمع‌آوری نمونه‌های CSF (به ترتیب، هزینه و تهاجمی)، تلاش‌هایی برای توسعه ابزارها و روش‌های حساس‌تر انجام شد تا بتوان پروتئین‌های مشتق از مغز را از طریق سنجش ایمنی در خون کمیت کرد. امروزه، اندازه‌گیری‌های خونی نشانگرهای زیستی هسته AD مؤثر بوده و نتایج امیدوارکننده‌ای را در چندین مطالعه نشان داده است.

اگرچه مطالعات نشانگر زیستی منفرد معمولاً به عنوان شاخص‌های مطالعات بیماری به خوبی عمل می‌کنند، با استفاده از مدل‌های ML، که تا حد امکان متغیرها را جمع‌آوری می‌کند و امکان توسعه مطالعات نشانگر زیستی چندوجهی را فراهم می‌کند، تا سعی شود الگوهای تشخیصی دهد که به دلیل پیچیدگی کلی آن می‌توان نادیده گرفت. نمونه‌ای از چنین رویکردی



انسجام نوری برای ارزیابی ضخامت لایه‌های داخلی شبکه با انجام تجزیه و تحلیل بافت در افراد سالم، بیماران مبتلا به AD و PD مورد استفاده قرار گرفت. آنها داده‌های جمع‌آوری شده را تجزیه و تحلیل شد و SVM را به عنوان مدل طبقه‌بندی با دقت ۰.۸۸ به کار رفت. این روش یک ابزار ساده، ارزان و غیر تهاجمی برای تشخیص زودهنگام است که می‌تواند علاوه بر تکنیک‌های دیگر برای ارزیابی تخریب عصبی نیز اجرا شود.

۳.۲ تبدیل و پیشرفت

با توجه به کاربرد الگوریتم‌های ML در AD با استفاده از داده‌های طولی، بیشترین هدف توسعه مدل‌های پیش‌بینی بود که ریسک/زمان تبدیل از MCI به AD یا سیر بیماری از نظر شدت را تعیین می‌کنند. این مدل‌ها بر اساس زمان هستند که لایه دیگری از پیچیدگی را اضافه می‌کند. طراحی اندازه‌گیری‌های مکرر، به‌عنوان یک روش آماری، به خوبی تثبیت شده است و به اعتبارسنجی نتایج با حفظ تنوع کم کمک می‌کند، اما پیش‌بینی زمان تا رویداد در ML همچنان چالش‌برانگیزتر است. مطالعات طولی که مبتنی بر داده‌ها هستند، دارای

یک نمره تاب آوری شناختی کمک کرد، که آنها آن را به عنوان تفاوت بین وضعیت شناختی مشاهده شده و مورد انتظار نمایش داده شده تعریف کردند. توسط یک بیمار مبتلا به AD با سطح فرضی خاصی از آسیب شناسی AD. آنها از داده‌های دو مطالعه کوهورت طولی (مطالعه نظم‌های مذهبی و پروژه حافظه عجله و پیری) و اطلاعات حاصل از مجموعه‌ای از ۲۱ تست شناختی که سالانه انجام می‌شود، استفاده کردند. پنج حوزه شناختی (حافظه اپیزودیک، حافظه معنایی، حافظه کاری، سرعت ادراکی، و توانایی دیداری-فضایی) علاوه بر این، اطلاعات مربوط به بیماری‌های همراه، جمعیت شناسی، سبک زندگی و ارزیابی آسیب شناسی عصبی پس از مرگ گنجانده شد. عملکرد پیش‌بینی با معیارهای جمع‌آوری شده در ابتدا به دقت رسید. ۰.۷۷ و نشان می‌دهد که این مدل می‌تواند به عنوان ابزاری برای مداخله در افراد دارای ذخیره شناختی پایین طبقه‌بندی شود.

یکی دیگر از منابع امیدوارکننده نشانگرهای زیستی در AD، ارزیابی عصبی-چشمی است. شبکه اغلب به عنوان پنجره‌ای به مغز شناخته می‌شود زیرا تغییرات مورفولوژیکی در مغز در طول فرآیند تخریب عصبی در شبکه چشم تکرار می‌شود. در یک مطالعه توموگرافی

(۲ و ۵ سال) واکنشی شده بود، مطالعه کند و امضای اقدامات حجمی برای مبدل‌ها را به دست آورد. در مورد پیشرفت، مدلی را برای سیر علائم اولیه بر اساس داده‌های چندوجهی از ADNI و مطالعه شاخص پیری، تصویربرداری، نشانگر زیستی و سبک زندگی استرالیا (AIBL) ایجاد شد، جایی که آنها از خوشه‌بندی سلسله مراتبی برای به دست آوردن ۹ نقطه زمانی در ۶ سال استفاده کردند. برای آنالیز بیشتر، آنها پنج کلاس مسیر را ایجاد کردند: پایدار و نزول، بر اساس MMSE و پایدار، کاهش آهسته، و نزول سریع بر اساس امتیازات ADAS-Cog 13، از طریق یک شبکه عصبی سیامی طولی با دقت ۰.۹. در رویکردی مشابه، محققان سه زیر گروه مجزا از بیماران را به دست آوردند: کاهش‌دهنده‌های سریع، کاهش‌دهنده آهسته، و کاهش‌دهنده‌های آهسته به شدت آسیب‌دیده از طریق استفاده از الگوریتم مختلط کلاس پنهان بر اساس مجموعه داده‌های ۱۸ مطالعه. الگوریتم یادگیری بدون نظارت تحت عنوان ماشین بولترمن به صورت محدود و مشروط روشی برای بازیابی داده‌های از دست رفته ایجاد می‌کند و به عنوان ابزار پیش‌بینی برای شبیه‌سازی جزئیات مسیر بیماران بر اساس پایگاه داده آنالیز در بیماری‌های اصلی شایع (CAMD) برای CORD-AD می‌باشد.

با توجه به تنوع در تظاهرات بالینی و مسیر پیشرفت نشان داده شده در بیماران مبتلا به AD، پیشنهاد شد که تشخیص AD احتمالی باید در زیرگروه‌ها طبقه‌بندی شود مثال‌هایی که در بالا توضیح داده شد سعی کردند این فرض را حل کنند و با افزایش پیچیدگی از طریق استفاده از الگوریتم‌های یادگیری بدون نظارت پیچیده‌تر و ارزیابی شبیه‌سازی‌ها سروکار داشتند. انتظار می‌رود که این رویکرد مصنوعی در شرایط واقعی تکرار شود، اگرچه در این مرحله، آنها هنوز نیاز به اعتبار دارند.

۳.۴ کشف دارو

روش‌های سنتی کشف و توسعه دارو پرهزینه، زمان‌بر و ریسک بالایی هستند. پیشرفت‌های هوش مصنوعی امکان توسعه روش‌های مبتنی بر فناوری را فراهم کرد. این آنالیزهای سیلیکونی امکان ارزیابی طراحی دارو تغییر موقعیت و ترکیبات دارویی را فراهم کردند. علاوه بر این، به عنوان ابزار مورد استفاده در درمان‌های ژنتیکی

محدودیت‌های متعددی هستند، که نیاز به حفظ ثبات برای دوره‌های زمانی طولانی معمولاً مستلزم سرمایه‌گذاری بیشتر در منابع و خطر بالاتر ترک تحصیل است. علاوه بر این، در میان طیف AD، پیشرفت بیماری، در اکثریت آن، تا چندین دهه بسیار کند است. شروع پروژه‌ای که برای ارائه نتایج شگفت‌انگیز به دهه‌ها نیاز دارد و حفظ هزاران بیمار با ویزیت منظم، به عنوان یک تلاش بزرگ تلقی می‌شود.

با در نظر گرفتن این مسائل، رویکردهای فناورانه به سمت دیجیتال شدن توسعه یافت. به عنوان مثال، جمع‌آوری داده‌ها می‌تواند از راه دور از طریق دستگاه‌های ردیابی مشاوره‌های پزشکی از راه دور یا مجموعه‌ای از حسگرها و ابزارهای نصب شده در خانه انجام شود. اگرچه ممکن است اینها در ابتدا گران به نظر برسند، انتظار می‌رود هزینه‌های غیرمستقیم که با گذشت زمان انباشته می‌شوند کاهش یابد.

بدون اجرای این فناوری‌ها، رویکرد دیگر توسعه مدل‌هایی بوده است که می‌تواند ترک تحصیل و حضور ناموفق را در قرار ملاقات‌های پزشکی برنامه‌ریزی شده پیش‌بینی کند و استفاده از تکنیک‌های مختلف ثبت داده‌ها یا ایجاد شبیه‌سازی با هدف جایگزینی مقادیر از دست رفته و تا حدودی بهبود کیفیت داده‌ها است.

گراسی گزارش کرده است که تنها کسری از ۲۰ تا ۴۰ درصد از بیماران MCI در عرض ۳ سال پس از تشخیص اولیه به AD پیشرفت می‌کنند. بنابراین، آنها از اطلاعات پایگاه داده ADNI از ۵۵۰ بیمار MCI طبقه‌بندی شده به عنوان مبدل و غیر مبدل با حداقل ۳ سال پیگیری استفاده کردند و ۱۳ الگوریتم ML نظارت شده را بر اساس یک مجموعه میانگین رتبه وزنی که همه آنها به AUC 0.88 می‌رسید، اعمال کردند، که در نهایت احتمال یک فرد با مجموعه‌ای از مقادیر مشخص مبدل بودن را در طول آن دوره ۳ ساله تعیین می‌کند. برای تعیین یک نقطه زمانی دقیق تبدیل، محققان از اطلاعات موجود در پایگاه داده ADNI در طی ۸ سال مطالعه استفاده کردند و یک الگوریتم GB با تخمین گر Kaplan-Meier تولید کردند که خروجی زمان تا رویداد را با AUC ایجاد می‌کند. از ۰.۸۶. رویکرد دیگری نیز ارائه شده است که قرار بود تغییرات MRI بیماران MCI پایدار را که از پایگاه داده ADNI نیز از طریق بازه‌های زمانی طبقه‌بندی شده



و هدفمند ایمنی کمک کرد.

به عنوان نمونه‌ای از طراحی دارو، مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۰ منتشر شد که در آن یک مدل Bayesian ML بر اساس داده‌های آشکارا در دسترس ChEMBL و PubChem برای پروتئین‌های مرتبط با AD، با هدف یافتن یک مولکول کوچک جدید که می‌تواند به عنوان درمان اجرا می‌شود. محققان گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا ($GSK3\beta$)، آنزیمی که پروتئین تاو را فسفریله می‌کند، به عنوان هدف مورد علاقه انتخاب کردند. در نهایت، این مدل چندین مهارکننده مولکول کوچک را شناسایی کرد که قبلاً برای ایمنی تأیید شده بودند و از کتابخانه SuperDRUG2 استخراج شده بودند. مدل $GSK3\beta$ از آستانه ۷۳۲.۸ نانومولار استفاده کرد و ۲۳۶۸ ترکیب را تجزیه و تحلیل کرد و پس از اعتبار سنجی متقاطع ۵ برابری به دقت ۰.۸۵۸ رسید. پس از آن، آنها مدل پیش‌بینی $GSK3\beta$ IC 50 را برای امتیاز دادن به پایگاه داده SuperDRUG2 برای اندازه‌گیری اطمینان در فعالیت بازدارنده ترکیبات در برابر هدف و کاربرد آن ارزیابی کردند و در نهایت روبروکسیستاورین را انتخاب کردند (امتیاز پیش‌بینی = ۰.۷۶، کاربردپذیری = ۰.۸۲) سپس، آنها پنج مهارکننده برتر را که بهترین عملکرد را داشتند، در شرایط آزمایشگاهی آزمایش کردند، با روبروکسیستاورین که بالاترین مهار را نشان داد (۹۶٪ در ۱۰۰ میکرومولار).

در مورد استفاده مجدد از داروی سیلیکو یک مدل یادگیری عمیق مبتنی بر رمزگذار خودکار عمیق چندوجهی با هدف استنباط سیستماتیک ارتباطات دارویی-بیماری جدید ایجاد کرد. آنها داده‌های شبکه دارویی-بیماری تأیید شده بالینی و تجربی را از DrugBank و repoDB جمع‌آوری کردند. سپس، آنها ویژگی‌های سطح بالا را در شبکه‌های متعدد ادغام کردند و یک نمایش ویژگی با ابعاد پایین ساختند. این مدل روابط دارویی-بیماری را که توسط پایگاه داده ClinicalTrials.gov تأیید شده بود، پیش‌بینی کرد و ۲۰ کاندید برای AD را شناسایی کرد. آناستاسیو همیستنگی فواید اپیدمیولوژیک ترکیبات دارویی را که از پایگاه داده مرکز بیماری‌های آلزایمر راش (RADC) مشتق شده است، تخمین زد. مدل محاسباتی با وارد کردن فعال‌سازی سلولی گیرنده‌ها، مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی و بیان پروتئین، التهاب عصبی

ناشی از میکروگلیا را تقلید کرد. این مدل یک الگوریتم یادگیری شبکه تکرار شونده از واحدهای غیرخطی محدود شده توسط یک محدوده باینری بود که ۹۰ ورودی از لیگاندهای گیرنده درون‌زا و برون‌زا و داروها را دریافت می‌کرد. پارامترها وزن اتصالات بین عناصر بودند و با نتایج آزمایش‌های *in vivo* و *in vitro* که در ادبیات توصیف شده‌اند بهینه شدند. او نتیجه گرفت که ده بهترین ترکیب دارویی شامل حداقل دو نوع از داروهای اصلی مورد استفاده برای درمان فشار خون بالا و استفاده از آسپرین با داروهایی که قبلاً تثبیت شده است، تقریباً (در اثربخشی) به نتایج داروهای ضد فشار خون است.

۴. بحث

کاربردهای ML در AD برای زمینه‌های تصویربرداری عصبی، بیومارکرها، تبدیل، پیشرفت و کشف دارو، از اجرای ابزارهای مکمل برای پیشگیری از بیماری، تشخیص، نظارت بر بیمار و توسعه پروتکل‌های جدید برای درمان حمایت می‌کند و عمدتاً به فرآیند آنالیز داده‌های حجیم به شیوه‌ای دقیق و کارآمد در حال حرکت به سمت اتوماسیون است.

از نقطه نظر پزشکی مهم است که تأکید شود، اگرچه دستورالعمل‌های بالینی برای تشخیص AD احتمالی وجود دارد، اما چالش‌هایی در ارائه یک تشخیص صحیح وجود دارد. علاوه بر این، شروع اولیه و اواخر زندگی، مراحل پیش علامتی و علامتی، و تظاهرات بالینی معمولی و غیر معمول وجود دارد، و در نتیجه AD به عنوان یک طیف تعریف می‌شود. از آنجایی که تشخیص قطعی فقط پس از مرگ می‌تواند به دست آید، ناشناخته‌های زیادی از شروع بیماری تا مسیری که هر بیمار دنبال می‌کند وجود دارد. پیش‌بینی چگونگی تکامل یک فرد (با چه سرعت و شدت آن)، یکی از اهداف اصلی استفاده از ابزارهای ML را نشان می‌دهد.

در مورد رادیولوژی، به دلیل هزینه‌های بالای تجهیزات، تصویربرداری عصبی ساختاری و عملکردی عمدتاً در بهبود کیفیت تصاویر و اصلاح نرم افزار برای پردازش و تجزیه و تحلیل (به عنوان مثال، اطلس‌های تخصصی‌تر و متنوع‌تر - مجموعه توپوگرافی مغز) پیشرفت می‌کند. تصاویر محدود شده و دارای برجستگی در شرایط ایده آل، بیماران مبتلا به AD باید در ابتدا با اسکن MRI و

عنوان درمان بیماری AD در ژوئن ۲۰۲۱، شک و تردید در بین پزشکان همچنان وجود دارد. سایر داروهای آنتی بادی هدفمند پلاک A β مانند gantenerumab و solanezumab در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر غالباً اثری (DIAD) ناکارآمد بودند. این نتایج بحث برانگیز در چندین کارآزمایی بالینی ثابت می‌کند که ادامه مطالعات مالی برای کشف دارو در AD به همراه ابزارهای محاسباتی ضروری است.

این رویکردهای سیلیکونی نیازمند ساختار چند رشته‌ای از تحقیقات هستند. آنها نشان‌دهنده اولین گام در کشف ترکیبات جدید هستند که از نظر تئوری کارآمد هستند. مرحله بعدی باید شامل مطالعات پیش بالینی باشد که برای آزمایش این داروها و در نهایت تجویز آنها در آزمایشات بالینی انجام می‌شود.

به طور کلی، کاربرد الگوریتم‌های ML در AD نشان‌دهنده یک میدان نوظهور است که به سرعت در حال حرکت است. پیشرفت‌های تکنولوژیکی در مراقبت‌های بهداشتی آینده جامعه ما را در سال‌های آینده تثبیت می‌کند. حتی با وجود درجه‌ای از تاب آوری، این روش‌ها ابزاری برای ارتقای مهارت‌های متخصصان سلامت هستند و به طور کلی، اهداف بر افزایش عمق دانش و ارائه مراقبت بهتر برای بیماران آسیب دیده متکی است.

در نهایت، تیم‌های تخصصی هوش مصنوعی به رسیدگی به این نگرانی‌ها ادامه می‌دهند و در تلاش برای ایجاد راه‌حل‌هایی از نهادهای دانشگاهی، تجاری و دولتی پافشاری می‌کنند.

۵. محدودیت‌ها و جهت گیری‌های آینده

از نقطه نظر فنی، برخی از نقاط ضعف در این مطالعات ارائه شده است که ارزش برجسته کردن دارد. ماهیت داده‌ها یک محدودیت ذاتی را نشان می‌دهد، زیرا نویسندگان با یک نمونه راحت کار می‌کردند، جایی که داده‌ها از کلینیک‌های زوال عقل یا با دسترسی به پایگاه‌های داده به دست آمده بودند، اندازه نمونه در هنگام کار با تعداد زیادی متغیر ناکافی (کم توان) بود. به موضوع بیش از حد برازش (از قبل توضیح داده شده است)، که در آن چیزی می‌تواند به عنوان مهم ظاهر شود، اما به سادگی می‌تواند محصول شانس باشد. علاوه بر این، این روش‌های جمع‌آوری داده‌ها می‌توانند

PET ارزیابی شوند و این روش‌ها در کنار پیگیری‌ها ادامه یابد، اما منابع (پولی، زیرساختی و کارکنان) قابل توجه است و نمی‌تواند توسط هر مرکز بهداشتی پشتیبانی شود، بنابراین تصویربرداری عصبی انجام می‌شود. با سایر اقدامات تکمیل شده است.

همانطور که در بخش قبل مشاهده شد، قدرت استفاده از اطلاعات چندوجهی باعث پیشرفت در تحقیقات AD به سمت پزشکی شخصی شده، ایجاد مجموعه‌ای از دسته بندی‌های دقیق (به عنوان کد) می‌شود که تغییرات را در طول دوره بیماری هر بیمار (در حال توسعه) تخمین می‌زند. ابزارهای محاسباتی از تغییر به سمت بهبود استراتژی‌های دقیق، سریع، مقرون به صرفه و غیرتهاجمی برای تشخیص و نظارت صحیح، از CSF گرفته تا نشانگرهای زیستی مبتنی بر خون و استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی کمتر مضر مانند DTI و رادیو ردیاب‌های جدید PET حمایت می‌کنند.

علاوه بر این، استفاده از داده کاوی به محققان اجازه می‌دهد تا عمق جزئیات را در فرآیند طبقه بندی، ترکیب تجزیه و تحلیل اطلاعات چند عاملی و زمان، که در سفارشی کردن درمان در زمانی که درمان‌های مناسب در دسترس قرار می‌گیرند، مفید باشد.

با توجه به درمان بیماری AD، تلاش‌های انجام شده برای دستیابی به درمان‌های موفق عمدتاً نتایج منفی داشته است. شرکت‌های داروسازی زمان و هزینه زیادی را در زمینه زوال عقل صرف کرده‌اند که منجر به تلاش‌های ناموفق شده است. دلیل این نتایج منفی تا امروز کارشناسان را متحیر کرده است. اعتقاد بر این است که بسیاری از عوامل ناشناخته پیرامون علل آسیب‌شناسی عصبی زمینه‌ای AD و/یا اینکه شرکت‌کنندگان در کارآزمایی‌های بالینی در حال حاضر در مرحله از دست دادن عصبی عمیق هستند که قابل برگشت نیست، و پیشرفت می‌تواند بسیار کوچک یا حتی تحت الشعاع باشد. فقدان درمان کارآمد رابطه بین تشخیص و درمان را از بین می‌برد، جایی که پزشک با یک استراتژی جایگزین باقی می‌ماند: داروی تجویز شده نشانه‌شناسی را هدف قرار می‌دهد و برخی از اثرات مضر مرتبط با زوال شناختی را کاهش می‌دهد، همانطور که در مقدمه ذکر شد.

حتی با وجود نتایج امیدوارکننده آدوکانوماب و تأیید مشروط آن توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده به



این مدل‌های نظری به زمینه بالینی، تعمیم پذیری نتایج و ادغام تیم‌های چند رشته‌ای.

در این لحظه، همکاری‌های چندمرکزی، مانند همکاری ون موریک و همکاران که مقایسه عملکرد مدل مجموعه داده‌های مختلف اروپایی را انجام دادند، به ۲۶۱۱ نفر با MCI در چهار گروه رسیدند و تنها حجم نمونه محدودی به دست آمد.

بنابراین، ممکن است استفاده از تکنیک‌های ML بر روی چند صد یا هزاران فرد از بیماری‌ای که میلیون‌ها نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد کافی نباشد، و راه‌حل ممکن است متوسل شدن به ابزارهای نمونه‌گیری سنتی و ایجاد شبکه‌های جهانی با همکاری‌های چند مرکزی باشد که کیفیت و نمایندگی داده‌ها را تضمین می‌کند.

علاوه بر این، نیاز به تکرار این مطالعات بر روی مجموعه داده‌های مستقل با اندازه مناسب وجود دارد، که می‌تواند برای آن مشکلات ابعادی بالا که محققان در تلاش برای پاسخگویی به آنها هستند، مناسب‌تر باشند و بتوانند نتایج به‌دست‌آمده را تأیید کنند.

۶. نتیجه‌گیری

این بررسی جدیدترین و قابل توجه‌ترین پیشرفت‌های محاسباتی در AD را معرفی کرده است. امیدواریم مطالب ارائه شده به شناخت نقاط قوت این حوزه و ایجاد انگیزه برای ایجاد پروژه‌هایی برای درمان‌های پیشگیرانه و مشارکت تیم‌های چند رشته‌ای کمک کند. این تکنیک‌ها ابزاری را نشان می‌دهند که فقط علوم پایه و شیوه‌های بالینی را برای رسیدن به یک هدف متقابل تقویت می‌کند: بهبود مراقبت‌های بهداشتی در زوال عقل. مطمئناً این زمینه برای کمک به ارائه راه‌حلی برای جمعیت سالخورده به حرکت رو به جلو ادامه خواهد داد.

منبع:

<https://www.mdpi.com/2227-9059/10/2/315>

منجر به سوگیری انتخاب شوند که در آن محقق ممکن است از دستیابی به نمایه نماینده جمعیت دور شود و اشتباه نمونه‌گیری را سهواً افزایش دهد، که منجر به یک مدل نامشخص می‌شود.

برای پاسخ به یک سوال علمی در ML آماری نیازی به انباشت حجم عظیمی از اطلاعات نیست، اما برای جمع‌آوری داده‌های مرتبط و به اندازه کافی پراکنده که معرف جامعه باشد، ترجیح داده می‌شود. از سوی دیگر، داده‌های از دست رفته و داده‌های دورافتاده منابع اطلاعات مفیدی هستند و در هنگام استفاده از داده‌های بزرگ، ردیابی آنها به طور فزاینده‌ای دشوار است.

پس از مشاهده همه این مطالعات انجام شده با الگوریتم‌های هوش مصنوعی، تنها می‌توان این سوال را مطرح کرد که بهترین الگوریتم چیست یا چرا تعداد زیادی وجود دارد و خروجی‌ها به چه معنا هستند؟ در حال حاضر، ما فقط می‌توانیم این کار را به عنوان یک آزمایش بتا تعریف کنیم. این مدل‌ها نیاز به آزمایش و اعتبارسنجی بیشتر در شرایط واقعی (زمینه بالینی) دارند و زمان لازم است تا ببینیم چقدر خوب عمل می‌کنند. بیشتر این مدل‌ها باید در یک حلقه یادگیری قرار داده شوند تا بتوانند با معرفی داده‌های جدید تکامل یابند.

حتی با وجود حجم متنوع و گسترده ادبیات مربوط به تکنیک‌های هوش مصنوعی و مدل‌های ML در تحقیقات AD، ارزیابی کلی نشان می‌دهد که محققان بالاترین معیار ممکن را از میزان دقت طبقه‌بندی داده‌های جدید برای مقادیر بالای ۸۰ درصد ارائه کرده‌اند. درصد متعادل و بالایی از حساسیت و ویژگی (طبقه بندی صحیح)، که بین ۶۵ تا ۹۸ درصد نوسان است. داشتن این نتایج متفاوت نشان‌دهنده محدودیتی است که نیازمند یک فرآیند مداوم است که باید اصلاح شود، به ویژه هنگامی که تشخیص انسانی توسط متخصص مغز و اعصاب از قبل مرتبط است.

به طور خلاصه، این مطالعات نشان‌دهنده یک مرحله اولیه با برخی چالش‌های شناخته شده است: نیاز به استانداردسازی رویه‌ها، هماهنگ‌سازی داده‌ها، ترجمه