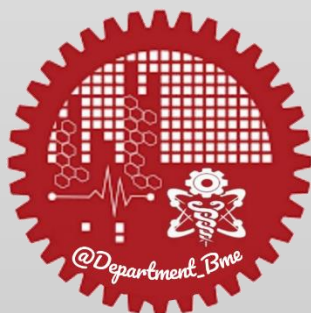


کاربرد هوش مصنوعی در تشخیص زودهنگام بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر

بررسی الگوریتم‌های یادگیری ماشین در تحلیل EEG و MRI

نویسنده: مهندس علی برادر خدام خسروشاهی

دپارتمان مهندسی پزشکی



دپارتمان مهندسی پزشکی | www.dep-bme.com

بسمه تعالی

کاربرد هوش مصنوعی در تشخیص زودهنگام بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر

بررسی الگوریتم‌های یادگیری ماشین در تحلیل EEG و MRI

نویسنده: مهندس علی برادر خدام خسروشاهی

چکیده:

بیماری‌های عصبی، به‌ویژه بیماری آلزایمر، چالش‌های فزاینده‌ای را برای سلامت عمومی و سیستم‌های مراقبتی در سراسر جهان ایجاد می‌کنند. تشخیص زودهنگام این بیماری‌ها نقشی حیاتی در مدیریت مؤثر، کند کردن روند پیشرفت و بهبود کیفیت زندگی بیماران ایفا می‌کند. در دهه‌های اخیر، هوش مصنوعی (AI) و به‌طور خاص الگوریتم‌های یادگیری ماشین (ML)، پتانسیل قابل توجهی را برای تحول در رویکردهای تشخیصی از خود نشان داده‌اند. این مقاله به بررسی جامع و تحلیلی کاربرد الگوریتم‌های یادگیری ماشین در تحلیل داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و الکتروانسفالوگرافی (EEG) به‌منظور تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر می‌پردازد.

در این راستا، ابتدا مبانی نظری بیماری آلزایمر، اصول عملکرد MRI و EEG و نشانگرهای زیستی مرتبط با آلزایمر در این مدل‌ها معرفی می‌شوند. سپس، روش‌های مختلف پیش‌پردازش داده، استخراج ویژگی‌های کمی و کیفی از تصاویر MRI (مانند تغییرات ساختاری و حجمی مغز) و سیگنال‌های EEG (مانند تغییرات در باندهای فرکانسی و الگوهای اتصال‌پذیری) مورد بحث قرار می‌گیرند. در ادامه، الگوریتم‌های کلیدی یادگیری ماشین، از جمله ماشین بردار پشتیبان (SVM)، جنگل تصادفی، شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNN) و شبکه‌های عصبی بازگشتی (RNN)، و نحوه به‌کارگیری آن‌ها برای طبقه‌بندی و پیش‌بینی مراحل اولیه آلزایمر با استفاده از داده‌های MRI و EEG، تشریح و مقایسه می‌شوند.

نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که الگوریتم‌های یادگیری ماشین، به‌ویژه مدل‌های یادگیری عمیق، توانایی بالایی در شناسایی الگوهای ظریف و پیچیده‌ای دارند که ممکن است برای چشم انسان یا روش‌های آماری سنتی قابل تشخیص نباشند. با این حال، چالش‌هایی نظیر نیاز به پایگاه داده‌های بزرگ و استاندارد، تفسیرپذیری مدل‌ها، و اعتبارسنجی بالینی گسترده همچنان از موانع اصلی در پیاده‌سازی عملی این فناوری‌ها هستند. این مقاله با ارائه یک دیدگاه جامع از وضعیت فعلی، چالش‌ها و چشم‌اندازهای آتی، نتیجه‌گیری می‌کند که هوش مصنوعی ابزاری قدرتمند و امیدوارکننده برای کمک به تشخیص زودهنگام و دقیق‌تر آلزایمر است و می‌تواند به توسعه راهکارهای نوین درمانی و مراقبتی منجر شود.

کلمات کلیدی: هوش مصنوعی، یادگیری ماشین، بیماری آلزایمر، تشخیص زودهنگام، تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، الکتروانسفالوگرافی (EEG)، یادگیری عمیق.

فصل اول: مقدمه

۱-۱. بیان مسئله و اهمیت موضوع

در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های چشمگیر در علوم پزشکی و بهداشت عمومی منجر به افزایش امید به زندگی در بسیاری از نقاط جهان شده است. با این حال، این دستاورد بزرگ با چالش‌های نوظهوری نیز همراه بوده است که یکی از مهم‌ترین آن‌ها، افزایش شیوع بیماری‌های مرتبط با افزایش سن، به‌ویژه بیماری‌های عصبی است. این دسته از بیماری‌ها، با تأثیر مستقیم بر پیچیده‌ترین و حیاتی‌ترین ارگان بدن یعنی مغز و سیستم عصبی، نه تنها کیفیت زندگی میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت‌الشعاع قرار می‌دهند، بلکه بار سنگینی را نیز بر دوش خانواده‌ها، سیستم‌های بهداشتی و درمانی، و اقتصاد جوامع تحمیل می‌کنند. در این میان، تشخیص دیرنگام و فقدان درمان‌های قطعی برای بسیاری از این بیماری‌ها، به‌ویژه بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، ضرورت توسعه راهکارهای نوین و کارآمد برای شناسایی و مداخله در مراحل اولیه را بیش از پیش آشکار ساخته است. این مقاله در صدد است تا با تمرکز بر بیماری آلزایمر به عنوان یک چالش عمده، به بررسی پتانسیل هوش مصنوعی و الگوریتم‌های یادگیری ماشین در جهت تحقق تشخیص زودهنگام از طریق تحلیل داده‌های MRI و EEG بپردازد.

۱-۱-۱. شیوع بیماری‌های عصبی و بار اجتماعی-اقتصادی آن‌ها

بیماری‌های عصبی، طیف گسترده‌ای از اختلالات را شامل می‌شوند که سیستم عصبی مرکزی (مغز و نخاع) و سیستم عصبی محیطی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این اختلالات می‌توانند منشأ ژنتیکی، عفونی، عروقی، تروماتیک، متابولیک، یا نورودژنراتیو داشته باشند و از بیماری‌های نسبتاً شایع مانند میگرن و سکته مغزی تا بیماری‌های پیچیده‌تر و پیشرونده‌ای چون آلزایمر، پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس (MS)، و اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) را در بر می‌گیرند. بر اساس گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO) و سایر نهادهای معتبر بین‌المللی، بیماری‌های عصبی یکی از علل اصلی ناتوانی و مرگ‌ومیر در سطح جهان محسوب می‌شوند و بار جهانی بیماری‌ها (Global Burden of Disease) ناشی از آن‌ها بسیار قابل توجه است. تخمین زده می‌شود که بیش از یک میلیارد نفر در سراسر جهان به نوعی از اختلالات عصبی مبتلا هستند و این آمار با توجه به عواملی چون افزایش میانگین سنی جمعیت در بسیاری از کشورها، روندی صعودی را نشان می‌دهد. پدیده "پیری جمعیت" اگرچه نشانه‌ای از بهبود شاخص‌های سلامت است، اما همزمان، جوامع را با افزایش بروز بیماری‌هایی که با کهنسنت سن مرتبط هستند، از جمله بسیاری از بیماری‌های عصبی، مواجه می‌سازد.

بار اقتصادی ناشی از بیماری‌های عصبی به دو دسته اصلی تقسیم می‌شود: هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم. هزینه‌های مستقیم شامل تمامی مخارج مرتبط با تشخیص، درمان، و مراقبت از بیماران است؛ از جمله هزینه‌های ویزیت پزشکان متخصص، داروهای تجویزی که اغلب باید به صورت مادام‌العمر مصرف شوند،

آزمایش‌های تشخیصی متعدد، روش‌های تصویربرداری پیشرفته، بستری شدن در بیمارستان، جراحی‌های احتمالی، و خدمات توانبخشی نظیر فیزیوتراپی، کاردرمانی و گفتاردرمانی. در مراحل پیشرفته بسیاری از این بیماری‌ها، نیاز به مراقبت‌های طولانی‌مدت در منزل یا در مراکز تخصصی نگهداری، بخش قابل توجهی از این هزینه‌ها را به خود اختصاص می‌دهد. این مخارج، فشار شدیدی را بر بودجه نظام‌های سلامت کشورها، شرکت‌های بیمه و به ویژه بر منابع مالی خانواده‌های بیماران وارد می‌کند.

از سوی دیگر، بار اقتصادی غیرمستقیم بیماری‌های عصبی، که اغلب کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد، می‌تواند حتی از هزینه‌های مستقیم نیز فراتر رود. این هزینه‌ها شامل از دست دادن بهره‌وری اقتصادی ناشی از ناتوانی بیمار در ادامه فعالیت شغلی و همچنین کاهش یا توقف فعالیت شغلی یکی از اعضای خانواده برای مراقبت از بیمار است. مراقبت غیررسمی، که عمدتاً توسط همسران، فرزندان یا سایر بستگان ارائه می‌شود، اگرچه از نظر مالی مستقیماً در حساب‌های ملی ثبت نمی‌شود، اما هزینه فرصت بسیار بالایی دارد و می‌تواند منجر به کاهش درآمد خانواده، افزایش فقر و کاهش مشارکت نیروی کار در سطح کلان شود. علاوه بر این، کاهش کیفیت زندگی و تأثیرات منفی بر سلامت روان بیماران و مراقبین آن‌ها نیز می‌تواند پیامدهای اقتصادی بلندمدتی در پی داشته باشد.

فراتر از ابعاد اقتصادی، بار اجتماعی و روانی بیماری‌های عصبی نیز بسیار گسترده و عمیق است. این بیماری‌ها می‌توانند به تدریج استقلال فردی بیمار را سلب کرده و او را در انجام ابتدایی‌ترین فعالیت‌های روزمره به دیگران وابسته سازند. از دست دادن حافظه، توانایی‌های شناختی، مهارت‌های حرکتی، و تغییرات شخصیتی و رفتاری، نه تنها برای خود بیمار تجربه‌ای دردناک و فرسایشی است، بلکه تأثیرات عمیقی بر روابط خانوادگی و اجتماعی او نیز بر جای می‌گذارد. انزوای اجتماعی، افسردگی، اضطراب و احساس ناامیدی از جمله مشکلات شایع در میان این بیماران هستند. خانواده‌ها و مراقبین نیز اغلب با سطوح بالایی از استرس، فرسودگی جسمی و روانی (burnout)، اختلالات خواب، مشکلات مالی و احساس گناه یا درماندگی مواجه می‌شوند. در برخی جوامع، انگ و باورهای نادرست مرتبط با بیماری‌های عصبی می‌تواند منجر به تبعیض و محرومیت بیشتر بیماران و خانواده‌هایشان شود.

چالش‌های مرتبط با بیماری‌های عصبی در کشورهای در حال توسعه به مراتب پیچیده‌تر است. در این کشورها، دسترسی به خدمات تشخیصی پیشرفته، درمان‌های نوین و متخصصین مغز و اعصاب اغلب محدود و نابرابر است. آگاهی عمومی نسبت به علائم و اهمیت مراجعه به موقع به پزشک پایین‌تر بوده و زیرساخت‌های حمایتی دولتی برای بیماران و خانواده‌هایشان نیز معمولاً ضعیف‌تر است. این عوامل دست به دست هم داده و بار بیماری را در این جوامع سنگین‌تر می‌کنند. در نتیجه، می‌توان گفت که بیماری‌های عصبی نه تنها یک معضل پزشکی، بلکه یک بحران چندوجهی سلامت عمومی با پیامدهای اقتصادی، اجتماعی و انسانی گسترده هستند که نیازمند توجه جدی و راهکارهای جامع در سطح ملی و بین‌المللی می‌باشند.

۱-۱-۲. اهمیت تشخیص زودهنگام در مدیریت و درمان بیماری‌های عصبی

در مواجهه با چالش فزاینده بیماری‌های عصبی، تشخیص زودهنگام به عنوان یک استراتژی کلیدی و حیاتی برای بهبود پیش‌آگهی بیماران، مدیریت مؤثر بیماری و کاهش بار کلی آن بر جامعه مطرح می‌شود. تشخیص زودهنگام به معنای شناسایی بیماری در مراحل اولیه، پیش از آنکه علائم بالینی به طور کامل بروز کرده و ناتوانی قابل توجهی ایجاد شود، یا حتی در مرحله پیش‌نشانه‌ای (presymptomatic) که تغییرات پاتولوژیک در سطح سلولی و مولکولی آغاز شده اما هنوز هیچ علامت بالینی مشهودی وجود ندارد، می‌باشد. اهمیت این رویکرد در مفهوم "پنجره درمانی" (Therapeutic Window) یا "فرصت طلایی برای مداخله" نهفته است. بسیاری از درمان‌های موجود، به‌ویژه برای بیماری‌های نورودژنراتیو، در صورتی که در مراحل اولیه بیماری به کار گرفته شوند، اثربخشی بیشتری در کند کردن روند پیشرفت بیماری و حفظ عملکردهای عصبی دارند. در این بیماری‌ها، فرآیند آسیب و مرگ سلول‌های عصبی اغلب مدت‌ها پیش از ظهور علائم بالینی واضح آغاز شده و زمانی که بیمار با شکایت‌های مشخص به پزشک مراجعه می‌کند، ممکن است بخش قابل توجهی از ذخایر عصبی خود را از دست داده باشد. بنابراین، هرچه تشخیص زودتر اتفاق بیفتد، شانس بیشتری برای حفظ سلول‌های عصبی باقیمانده و عملکردهای مرتبط با آن‌ها وجود خواهد داشت.

مزایای تشخیص زودهنگام برای بیمار چندگانه و قابل توجه است. اولاً، امکان شروع به‌موقع درمان‌های موجود، حتی اگر این درمان‌ها قطعی نباشند، می‌تواند به کند کردن سیر پیشرفت بیماری، به تأخیر انداختن بروز ناتوانی‌های شدید و بهبود یا تثبیت کیفیت زندگی بیمار کمک کند. ثانیاً، تشخیص زودهنگام به مدیریت بهتر علائم بیماری، چه شناختی و چه غیرشناختی (مانند اختلالات خلقی یا رفتاری)، منجر می‌شود. ثالثاً، بیمار فرصت می‌یابد تا برای آینده خود برنامه‌ریزی کند؛ این برنامه‌ریزی می‌تواند شامل تصمیم‌گیری در مورد مسائل قانونی و مالی، تعیین گزینه‌های مراقبتی آتی، و بیان خواسته‌های خود در مورد درمان‌های پزشکی باشد. رابعاً، دریافت یک تشخیص مشخص، هرچند ممکن است در ابتدا ناراحت‌کننده باشد، اما می‌تواند به کاهش اضطراب و عدم قطعیت ناشی از علائم نامشخص کمک کرده و به بیمار و خانواده‌اش اجازه دهد تا با واقعیت بیماری مواجه شده و حمایت‌های روانی و اجتماعی مناسب را دریافت کنند. خامساً، تشخیص زودهنگام، بیماران را قادر می‌سازد تا در صورت تمایل و واجد شرایط بودن، در کارآزمایی‌های بالینی برای درمان‌های نوین و تجربی شرکت کنند که این امر هم به نفع خود بیمار و هم به پیشرفت علم پزشکی کمک می‌کند.

برای خانواده‌ها و مراقبین نیز، تشخیص زودهنگام فواید مهمی در بر دارد. آن‌ها زمان کافی برای تطبیق با شرایط جدید، کسب اطلاعات دقیق در مورد بیماری، یادگیری مهارت‌های مراقبتی لازم و برنامه‌ریزی برای چالش‌های آتی را به دست می‌آورند. دسترسی به گروه‌های حمایتی، مشاوره‌های تخصصی و منابع آموزشی می‌تواند به کاهش استرس، بهبود کیفیت زندگی مراقبین و تقویت توانایی آن‌ها برای ارائه مراقبت بهتر کمک کند.

از منظر سیستم سلامت و جامعه، تشخیص زودهنگام می‌تواند منجر به کاهش هزینه‌های بلندمدت مرتبط با مراقبت‌های پیچیده، اورژانسی و بستری شدن‌های مکرر در مراحل پیشرفته بیماری شود. با شناسایی بیماران در مراحل اولیه، می‌توان مداخلات پیشگیرانه و توانبخشی را به طور مؤثرتری به کار گرفت و از این طریق، نیاز به خدمات گران‌قیمت در آینده را کاهش داد. علاوه بر این، تشخیص زودهنگام، تحقیقات در زمینه بیماری‌های عصبی را تسهیل می‌کند، زیرا امکان مطالعه بیماری در مراحل اولیه و شناسایی جمعیت‌های هدف مناسب برای ارزیابی درمان‌های جدید را فراهم می‌آورد.

با وجود اهمیت انکارناپذیر تشخیص زودهنگام، دستیابی به آن با چالش‌های متعددی روبروست. ماهیت تدریجی و پنهان شروع بسیاری از بیماری‌های عصبی، یکی از موانع اصلی است. علائم اولیه اغلب غیراختصاصی بوده و ممکن است با فرآیند طبیعی پیری، استرس‌های روزمره، افسردگی یا سایر شرایط پزشکی همپوشانی داشته باشند. این امر تشخیص افتراقی را دشوار ساخته و می‌تواند منجر به تأخیر در مراجعه به پزشک یا تشخیص نادرست شود. کمبود بیومارکرهای (نشانگرهای زیستی) دقیق، حساس، اختصاصی، غیرتهاجمی و مقرون‌به‌صرفه برای شناسایی مراحل اولیه بیماری، یکی دیگر از چالش‌های عمده است. بسیاری از روش‌های تشخیصی قطعی یا بسیار دقیق، مانند اسکن توموگرافی با گسیل پوزیترون (PET) برای آمیلوئید یا تاو، یا تجزیه و تحلیل مایع مغزی-نخاعی (CSF)، یا گران‌قیمت هستند یا تهاجمی و یا در همه مراکز در دسترس نیستند. همچنین، نیاز به افزایش آگاهی عمومی در مورد علائم هشداردهنده اولیه بیماری‌های عصبی و آموزش بیشتر متخصصان سلامت (به‌ویژه پزشکان مراقبت‌های اولیه) برای شناسایی این علائم و ارجاع به‌موقع بیماران، احساس می‌شود. بنابراین، با وجود اینکه تشخیص زودهنگام یک استراتژی کلیدی برای مقابله با بحران بیماری‌های عصبی است، غلبه بر چالش‌های موجود نیازمند نوآوری و توسعه ابزارها و روش‌های جدید است، که در این میان، هوش مصنوعی به عنوان یک فناوری امیدوارکننده مطرح می‌شود.

۳-۱-۱. معرفی بیماری آلزایمر به عنوان یک چالش عمده

در میان انبوه بیماری‌های عصبی که سلامت بشر را تهدید می‌کنند، بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease - AD) به عنوان شایع‌ترین علت دمانس (زوال عقل) در سالمندان، جایگاه ویژه‌ای دارد و نمادی از یک چالش بزرگ و رو به رشد برای سلامت عمومی در قرن بیست و یکم محسوب می‌شود. آلزایمر یک بیماری پیشرونده، تحلیل‌برنده و غیرقابل بازگشت عصبی است که به تدریج منجر به تخریب سلول‌های مغزی، به‌ویژه در نواحی مسئول حافظه، تفکر، زبان و سایر عملکردهای شناختی می‌شود. با پیشرفت بیماری، توانایی فرد برای انجام فعالیت‌های روزمره زندگی کاهش یافته و در نهایت به وابستگی کامل به دیگران منجر می‌شود.

اپیدمیولوژی بیماری آلزایمر نگران‌کننده است. بر اساس آمارهای جهانی، تخمین زده می‌شود که در حال حاضر بیش از ۵۵ میلیون نفر در سراسر جهان با دمانس زندگی می‌کنند و آلزایمر مسئول حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد این موارد است [منبع: سازمان بهداشت جهانی یا [Alzheimer's Disease International]].

توجه به افزایش امید به زندگی و پیری جمعیت در اکثر کشورها، پیش‌بینی می‌شود که این تعداد تا سال ۲۰۳۰ به حدود ۷۸ میلیون نفر و تا سال ۲۰۵۰ به بیش از ۱۳۰ میلیون نفر افزایش یابد، مگر آنکه راهکارهای مؤثری برای پیشگیری یا درمان این بیماری کشف شود. بار اقتصادی جهانی آلزایمر نیز سرسام‌آور است و سالانه تریلیون‌ها دلار برآورد می‌شود که شامل هزینه‌های مستقیم پزشکی، هزینه‌های مراقبت اجتماعی و هزینه‌های غیرمستقیم ناشی از کاهش بهره‌وری بیماران و مراقبین آن‌ها می‌باشد. این بیماری نه تنها بر افراد مسن، بلکه بر زنان نیز تأثیر نامتناسبی دارد، زیرا زنان هم بیشتر به این بیماری مبتلا می‌شوند و هم بخش عمده‌ای از بار مراقبت از بیماران را بر دوش می‌کشند.

از دیدگاه پاتوفیزیولوژی، دو مشخصه اصلی در مغز بیماران آلزایمر مشاهده می‌شود: تجمع پلاک‌های بتا-آمیلوئید (Amyloid-beta plaques) در فضای خارج سلولی و تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری (Neurofibrillary tangles) از پروتئین تاو (Tau protein) هایپرفسفریله شده در داخل نورون‌ها. این تغییرات پاتولوژیک منجر به اختلال در عملکرد سیناپس‌ها، التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و در نهایت مرگ گسترده سلول‌های عصبی و آتروفی (تحلیل رفتن) بافت مغز، به‌ویژه در هیپوکامپ (مرکز اصلی حافظه) و قشر مغز می‌شود. نکته حائز اهمیت این است که این فرآیندهای پاتولوژیک ممکن است ۱۰ تا ۲۰ سال پیش از بروز اولین علائم بالینی قابل توجه آغاز شوند، که این دوره "پیش‌بالینی (Preclinical)" فرصت مغتنمی را برای مداخلات پیشگیرانه و تشخیص بسیار زود هنگام فراهم می‌کند.

بیماری آلزایمر معمولاً به صورت تدریجی پیشرفت می‌کند و می‌توان مراحل مختلفی را برای آن در نظر گرفت. در مرحله پیش‌بالینی، همانطور که ذکر شد، تغییرات پاتولوژیک در مغز آغاز شده‌اند اما فرد هیچگونه علامت شناختی یا عملکردی از خود نشان نمی‌دهد. مرحله بعدی، اختلال شناختی خفیف (Mild Cognitive Impairment - MCI) ناشی از آلزایمر است که در آن فرد دچار مشکلات حافظه یا سایر مشکلات شناختی (مانند دشواری در برنامه‌ریزی، تصمیم‌گیری یا یافتن کلمات) می‌شود که برای سن او غیرطبیعی است، اما این مشکلات هنوز به حدی شدید نیستند که فعالیت‌های روزمره او را به طور جدی مختل کنند. با این حال، بسیاری از افراد مبتلا به MCI در نهایت به سمت دمانس آلزایمر پیشرفت می‌کنند. با ورود به مرحله دمانس، علائم شدیدتر می‌شوند: در مرحله دمانس خفیف، مشکلات حافظه (به‌ویژه حافظه کوتاه‌مدت)، گم شدن در مکان‌های آشنا، تکرار سؤالات، دشواری در مدیریت امور مالی و تغییرات خلقی بروز می‌کند. در مرحله دمانس متوسط، نیاز به کمک در انجام فعالیت‌های روزمره (مانند لباس پوشیدن و بهداشت شخصی) افزایش می‌یابد، تغییرات شخصیتی و رفتاری (مانند بی‌قراری، پرخاشگری یا سرگردانی) شایع‌تر شده و فرد ممکن است اعضای خانواده یا دوستان نزدیک خود را نشناسد. در مرحله دمانس شدید، بیمار توانایی تکلم، حرکت و انجام هرگونه مراقبت از خود را از دست داده و به طور کامل به دیگران وابسته می‌شود و در نهایت به دلیل عوارض ناشی از بیماری مانند عفونت‌ها یا سوءتغذیه جان خود را از دست می‌دهد.

دلایل متعددی وجود دارد که بیماری آلزایمر را به یک "چالش عمده" برای علم پزشکی و جامعه بشری تبدیل کرده است. اولاً، فقدان درمان قطعی و مؤثر برای متوقف کردن یا معکوس کردن روند بیماری، یکی از بزرگترین معضلات است. داروهای موجود عمدتاً علائم بیماری را به طور موقت و محدود بهبود می‌بخشند یا پیشرفت آن را اندکی به تأخیر می‌اندازند، اما تأثیری بر پاتولوژی اصلی بیماری ندارند. ثانیاً، تشخیص قطعی آلزایمر در زمان حیات بیمار دشوار است. اگرچه تشخیص بالینی بر اساس شرح حال، معاینه عصبی و آزمون‌های شناختی با دقت نسبتاً خوبی انجام می‌شود، اما تأیید قطعی اغلب نیازمند بررسی بافت مغز پس از مرگ است. روش‌های تشخیصی پیشرفته‌تری مانند اندازه‌گیری بیومارکرهای آمیلوئید و تاو در مایع مغزی-نخاعی (از طریق پونکسیون کمری) یا با استفاده از اسکن PET، اگرچه دقت بالایی دارند، اما یا تهاجمی هستند، یا گران‌قیمت و یا به طور گسترده در دسترس نیستند. در نتیجه، تشخیص اغلب در مراحل میانی یا حتی پیشرفته بیماری صورت می‌گیرد، زمانی که آسیب مغزی قابل توجهی رخ داده و فرصت‌های درمانی محدودتر شده‌اند. ثالثاً، بار مراقبتی آلزایمر بسیار سنگین و طولانی‌مدت است و فشار عاطفی، جسمی و مالی شدیدی را بر خانواده‌ها و سیستم‌های مراقبتی تحمیل می‌کند. این بیماری نه تنها حافظه، بلکه هویت و شخصیت فرد را نیز به تدریج از او می‌گیرد که تجربه‌ای ویرانگر برای خود بیمار و نزدیکان اوست.

در نهایت، نیاز مبرم به نوآوری در تمامی جنبه‌های مرتبط با بیماری آلزایمر، از پیشگیری و تشخیص زودهنگام گرفته تا توسعه درمان‌های مؤثرتر، احساس می‌شود. جامعه علمی و پزشکی به شدت به دنبال راهکارهایی است که بتواند این بیماری را در مراحل اولیه، حتی پیش از ظهور علائم بالینی، شناسایی کرده و مداخلاتی را ارائه دهد که بتواند مسیر بیماری را تغییر دهد. در این زمینه، فناوری‌های نوین و به‌ویژه هوش مصنوعی، به عنوان ابزاری قدرتمند با پتانسیل ایجاد تحول در تشخیص و مدیریت آلزایمر، امیدهای تازه‌ای را ایجاد کرده‌اند. بنابراین، تمرکز این مقاله بر بیماری آلزایمر به عنوان یک نمونه بارز از یک بیماری عصبی با پیامدهای گسترده و چالش‌های تشخیصی جدی، اهمیت پرداختن به راهکارهای نوین مبتنی بر هوش مصنوعی برای تشخیص زودهنگام را به خوبی روشن می‌سازد و زمینه را برای بحث‌های بعدی در مورد نقش MRI، EEG و الگوریتم‌های یادگیری ماشین در این حوزه فراهم می‌کند.

فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه تحقیق

این فصل به بررسی مبانی نظری و دانش پیش‌زمینه‌ای لازم برای درک عمیق موضوع مقاله اختصاص دارد. ابتدا، بیماری آلزایمر با تمرکز بر پاتوفیزیولوژی، مراحل پیشرفت و چالش‌های تشخیصی آن به تفصیل مورد بحث قرار می‌گیرد. سپس، دو مدل‌یته کلیدی تصویربرداری و سیگنال‌گیری عصبی، یعنی تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و الکتروانسفالوگرافی (EEG)، معرفی شده و اصول عملکرد، سکانس‌های مرتبط و تغییرات قابل مشاهده در بیماران آلزایمر تشریح می‌شوند. در ادامه، مفاهیم بنیادین و الگوریتم‌های رایج در حوزه

یادگیری ماشین، از جمله یادگیری با نظارت، بدون نظارت و یادگیری عمیق، که ابزارهای اصلی تحلیل داده در این پژوهش هستند، ارائه خواهند شد. در نهایت، مروری جامع بر مطالعات پیشین در زمینه کاربرد هوش مصنوعی و یادگیری ماشین برای تشخیص آلزایمر با استفاده از داده‌های MRI و EEG، و همچنین رویکردهای ترکیبی، صورت خواهد گرفت و چالش‌ها و شکاف‌های تحقیقاتی موجود در این حوزه شناسایی خواهند شد. هدف از این فصل، ایجاد یک بنیان علمی محکم برای درک روش‌شناسی و نتایج ارائه شده در فصول بعدی مقاله است.

۲-۱. بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر، به عنوان شایع‌ترین علت دمانس در سراسر جهان، یک اختلال نورودژنراتیو پیشرونده و ویرانگر است که با کاهش تدریجی و برگشت‌ناپذیر عملکردهای شناختی، به‌ویژه حافظه، و در نهایت از دست دادن استقلال فردی مشخص می‌شود. درک عمیق پاتوفیزیولوژی پیچیده این بیماری، مراحل بالینی و محدودیت‌های روش‌های تشخیصی فعلی، برای ارزیابی نقش بالقوه فناوری‌های نوینی مانند هوش مصنوعی در بهبود تشخیص زودهنگام و دقیق، امری ضروری است.

۲-۱-۱. پاتوفیزیولوژی و مراحل بیماری آلزایمر

پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر یک فرآیند چندعاملی و پیچیده است که دهه‌ها پیش از بروز علائم بالینی آغاز می‌شود و شامل مجموعه‌ای از تغییرات مولکولی، سلولی و ساختاری در مغز است. دو مشخصه پاتولوژیک اصلی که به عنوان "نشانه‌های بارز" (hallmarks) آلزایمر شناخته می‌شوند، تجمع خارج سلولی پلاک‌های بتا-آمیلوئید ($A\beta$) و تجمع داخل سلولی کلافه‌های نوروفیبریلاری (NFTs) متشکل از پروتئین تائو هایپرفسفریله شده هستند.

مسیر آمیلوئیدوژنیک و تشکیل پلاک‌های بتا-آمیلوئید:

پپتید بتا-آمیلوئید از یک پروتئین پیش‌ساز بزرگتر به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (Amyloid Precursor Protein - APP) مشتق می‌شود. یک پروتئین غشایی است که توسط آنزیم‌هایی به نام سكرتازها (secretases) پردازش می‌شود. در مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک (مسیر غالب در حالت طبیعی)، APP ابتدا توسط α -سکرتاز و سپس γ -سکرتاز برش داده می‌شود و پپتیدهای غیرسمی تولید می‌کند. اما در مسیر آمیلوئیدوژنیک، که در آلزایمر فعال‌تر است، APP ابتدا توسط β -سکرتاز ($BACE1$) و سپس توسط کمپلکس γ -سکرتاز (که شامل پروتئین‌های پرسنلین ۱ و ۲ است) برش داده می‌شود. این برش منجر به تولید پپتیدهای $A\beta$ با طول‌های مختلف، عمدتاً $A\beta40$ (فراوان‌تر و محلول‌تر) و $A\beta42$ (کمتر فراوان اما با تمایل بیشتر به تجمع و سمیت عصبی) می‌شود.

در شرایط پاتولوژیک، $A\beta42$ تمایل زیادی به تجمع و تشکیل ساختارهای الیگومری محلول دارد. این الیگومرها به عنوان سمی‌ترین گونه‌های $A\beta$ شناخته می‌شوند و می‌توانند عملکرد سیناپسی را مختل کرده، التهاب

عصبی را تحریک و به مرگ نورون‌ها کمک کنند. با گذشت زمان، الیگومرها به فیبریل‌های نامحلول و در نهایت به پلاک‌های آمیلوئیدی متراکم تبدیل می‌شوند. این پلاک‌ها، که عمدتاً در فضای بین سلولی در قشر مغز و هیپوکامپ یافت می‌شوند، می‌توانند به دو دسته اصلی تقسیم شوند: پلاک‌های منتشر (diffuse plaques) که ساختار کمتر سازمان‌یافته‌ای دارند و پلاک‌های نوریتیک (neuritic plaques) که هسته‌ای متراکم از فیبریل‌های $A\beta$ دارند و با دیستروپی نوریت‌ها (آکسون‌ها و دندریت‌های آسیب‌دیده) و تجمع سلول‌های گلیال فعال شده (میکروگلیا و آستروسیت‌ها) احاطه شده‌اند. "فرضیه آبشار آمیلوئید (Amyloid Cascade Hypothesis)" که برای دهه‌ها نظریه غالب در پاتولوژی آلزایمر بوده، بیان می‌کند که تجمع $A\beta$ رویداد اولیه و محرک اصلی در پاتوژنز بیماری است که منجر به سایر تغییرات پاتولوژیک از جمله پاتولوژی تاو، التهاب عصبی و مرگ نورون‌ها می‌شود. اگرچه این فرضیه اخیراً با توجه به شکست برخی کارآزمایی‌های بالینی هدف قرار دهنده $A\beta$ و یافته‌های جدید، مورد بازنگری و چالش قرار گرفته است، اما همچنان نقش کلیدی $A\beta$ در این بیماری غیرقابل انکار است.

پاتولوژی تاو و تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری:

پروتئین تاو (Tau) یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول‌ها (Microtubule-Associated Protein - MAP) است که عمدتاً در آکسون نورون‌ها یافت می‌شود و نقش حیاتی در پایداری و مونتاژ میکروتوبول‌ها، که برای حفظ ساختار سلولی و انتقال آکسونی ضروری هستند، ایفا می‌کند. در بیماری آلزایمر، پروتئین تاو دچار هایپر فسفریلاسیون غیرطبیعی می‌شود، یعنی تعداد زیادی گروه فسفات به آن متصل می‌شود. این امر منجر به جدا شدن تاو از میکروتوبول‌ها، بی‌ثباتی و فروپاشی میکروتوبول‌ها و اختلال در انتقال آکسونی می‌شود. تاو هایپر فسفریله شده همچنین تمایل به تجمع و تشکیل ساختارهای فیلامنتی زوجی مارپیچی (Paired Helical Filaments - PHFs) و در نهایت کلافه‌های نوروفیبریلاری (Neurofibrillary Tangles - NFTs) در داخل جسم سلولی و دندریت‌های نورون‌ها دارد. برخلاف پلاک‌های $A\beta$ که خارج سلولی هستند، NFTs داخل سلولی می‌باشند.

گسترش پاتولوژی تاو در مغز یک الگوی سلسله‌مراتبی و قابل پیش‌بینی را دنبال می‌کند که توسط مراحل براک (Braak stages) توصیف شده است:

- **مراحل I و II ترانس‌انتورینال:** (پاتولوژی تاو به قشر انتورینال و پری‌رینال و هیپوکامپ محدود است. اغلب با علائم بالینی همراه نیست یا علائم بسیار خفیف است).
- **مراحل III و IV لیمبیک:** (پاتولوژی تاو به سایر نواحی لیمبیک مانند آمیگدال گسترش می‌یابد. معمولاً با شروع علائم MCI یا دمانس خفیف آلزایمر همزمان است).
- **مراحل V و VI ایزوکورتیکال:** (پاتولوژی تاو به طور گسترده در نئوکورتکس (قشر جدید مغز)، از جمله قشر انجمنی، پخش می‌شود. با دمانس متوسط تا شدید آلزایمر و نقص شدید شناختی و

عملکردی همراه است.
میزان پاتولوژی تاو و گسترش آن در مغز، همبستگی بهتری با شدت نقص شناختی و پیشرفت بیماری نسبت به بار پلاک‌های A β نشان می‌دهد.

التهاب عصبی: (Neuroinflammation)

التهاب عصبی یک جزء مهم دیگر در پاتوفیزیولوژی آلزایمر است. هم پلاک‌های A β و هم کلافه‌های تاو می‌توانند سلول‌های ایمنی ذاتی مغز، یعنی میکروگلیا و آستروسیت‌ها را فعال کنند. میکروگلیا، به عنوان ماکروفاژهای مغز، در ابتدا سعی در پاکسازی A β و بقایای سلولی دارند، اما فعال‌سازی مزمن آن‌ها می‌تواند منجر به ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی (مانند TNF- α , IL-1 β , IL-6)، کموکاین‌ها، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و نیتروژن (RNS) شود که به نوبه خود باعث آسیب بیشتر به نورون‌ها و تشدید پاتولوژی می‌شود. آستروسیت‌ها نیز در پاسخ به آسیب، فعال شده (آستروگلیوزیس) و در فرآیندهای التهابی و همچنین در تشکیل سد گلیال در اطراف پلاک‌ها نقش دارند. سیستم کمپلمان نیز در این فرآیند التهابی دخیل است. التهاب عصبی مزمن می‌تواند یک چرخه معیوب ایجاد کند که به پیشرفت بیماری کمک می‌کند.

سایر عوامل پاتوفیزیولوژیک:
علاوه بر A β ، تاو و التهاب عصبی، عوامل دیگری نیز در پاتوژنز آلزایمر نقش دارند:

- **استرس اکسیداتیو:** عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد (ناشی از متابولیسم سلولی، عملکرد میتوکندری یا التهاب) و ظرفیت سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی بدن، منجر به آسیب اکسیداتیو به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA در نورون‌ها می‌شود. مغز به دلیل مصرف بالای اکسیژن و محتوای چربی زیاد، به ویژه به استرس اکسیداتیو حساس است.
- **اختلال عملکرد میتوکندری:** میتوکندری‌ها به عنوان نیروگاه‌های سلولی، در تولید انرژی (ATP) و هموستاز کلسیم نقش دارند. در آلزایمر، عملکرد میتوکندری مختل شده، تولید ATP کاهش یافته و تولید ROS افزایش می‌یابد که به آسیب سلولی کمک می‌کند.
- **اختلال در سیستم‌های پاکسازی پروتئین:** سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم و اتوفاژی-لیزوزوم، مسئول تجزیه و حذف پروتئین‌های آسیب‌دیده یا تجمع‌یافته هستند. اختلال در این سیستم‌ها در آلزایمر می‌تواند منجر به انباشت A β و تاو شود.
- **مرگ سلول‌های عصبی و از دست رفتن سیناپس‌ها:** تمام فرآیندهای پاتولوژیک فوق در نهایت منجر به اختلال در عملکرد سیناپسی (سیناپتوپاتی)، از دست رفتن سیناپس‌ها و مرگ نورون‌ها از طریق مسیرهایی مانند آپوپتوز، نکروز یا سایر اشکال مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده می‌شود. این امر

به ویژه در نورون‌های کولینرژیک هسته قاعده‌ای مغز قدامی (که در حافظه و یادگیری نقش دارند)، نورون‌های گلوتاماترژیک قشر و هیپوکامپ و سایر سیستم‌های نوروترانسمیتری مشهود است.

- **عوامل ژنتیکی:** حدود ۱-۵٪ موارد آلزایمر، آلزایمر زودرس خانوادگی (Early-Onset Familial AD - EOFAD) هستند که معمولاً قبل از ۶۵ سالگی شروع می‌شوند و به دلیل جهش در یکی از سه ژن APP، پرسنلین ۱ (PSEN1) یا پرسنلین ۲ (PSEN2) ایجاد می‌شوند. این ژن‌ها در تولید یا پردازش $A\beta$ نقش دارند. برای آلزایمر دیررس (Late-Onset AD - LOAD)، که اکثریت موارد را تشکیل می‌دهد، ژنتیک پیچیده‌تر است و عوامل خطر ژنتیکی متعددی شناسایی شده‌اند. مهم‌ترین عامل خطر ژنتیکی برای LOAD، آلل $\epsilon 4$ ژن آپولیپوپروتئین E (APOE) است. داشتن یک یا دو نسخه از آلل APOE $\epsilon 4$ خطر ابتلا به آلزایمر را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد، اگرچه همه حاملان این آلل به بیماری مبتلا نمی‌شوند و همه بیماران نیز این آلل را ندارند. ژن‌های دیگری نیز مانند BIN1، PICALM، CR1، CLU، TREM2 و با افزایش یا کاهش خطر آلزایمر مرتبط شناخته شده‌اند.

- **عوامل عروقی:** شواهد فزاینده‌ای مبنی بر ارتباط قوی بین سلامت عروق مغزی و بیماری آلزایمر وجود دارد. عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی مانند فشار خون بالا، دیابت، کلسترول بالا، چاقی و سیگار کشیدن، خطر ابتلا به آلزایمر را نیز افزایش می‌دهند. بیماری عروق کوچک مغزی، که منجر به آسیب به ماده سفید و اختلال در جریان خون مغزی می‌شود، اغلب با پاتولوژی آلزایمر همزیستی دارد و می‌تواند به تشدید نقص شناختی کمک کند.

مراحل بالینی بیماری آلزایمر:

همانطور که در مقدمه اشاره شد، بیماری آلزایمر یک پیوستار (continuum) است که از مرحله پیش‌بالینی تا دمانس شدید پیشرفت می‌کند:

۱. **مرحله پیش‌بالینی آلزایمر: (Preclinical AD)** در این مرحله، تغییرات پاتولوژیک (تجمع $A\beta$ و/یا تاو (در مغز آغاز شده و با استفاده از بیومارکرها) مانند PET آمیلوئید یا بیومارکرها (CSF) قابل ردیابی است، اما فرد هیچگونه علامت شناختی یا عملکردی قابل تشخیصی از خود نشان نمی‌دهد یا ممکن است تغییرات بسیار ظریفی داشته باشد که خود فرد یا نزدیکانش متوجه آن نشده‌اند. این مرحله می‌تواند ۱۰ تا ۲۰ سال یا بیشتر طول بکشد و فرصت مهمی برای مداخلات پیشگیرانه اولیه فراهم می‌کند.

۲. **اختلال شناختی خفیف (Mild Cognitive Impairment - MCI)** ناشی از آلزایمر MCI: یک سندرم بالینی است که با کاهش شناختی قابل توجه (معمولاً در حافظه، اما می‌تواند سایر حوزه‌ها را نیز درگیر کند) نسبت به سطح قبلی عملکرد فرد مشخص می‌شود، اما این کاهش هنوز به حدی

شدید نیست که استقلال فرد در فعالیت‌های روزمره زندگی را به طور جدی مختل کند. معیارهای تشخیصی MCI شامل شکایت شناختی از سوی بیمار یا مطلع، شواهد عینی نقص شناختی در آزمون‌های استاندارد، حفظ کلی استقلال عملکردی و عدم وجود دمانس است MCI. یک وضعیت ناهمگون است و همه افراد مبتلا به MCI به دمانس مبتلا نمی‌شوند. با این حال، افرادی که MCI آن‌ها ناشی از پاتولوژی زمینه‌ای آلزایمر است (MCI due to AD)، که با بیومارکرهای مثبت آلزایمر تأیید می‌شود، با نرخ بالاتری (حدود ۱۰-۱۵٪ در سال) به سمت دمانس آلزایمر پیشرفت می‌کنند. MCI آمنستیک (که در آن حافظه حوزه اصلی درگیر است) شایع‌ترین نوع MCI است که به آلزایمر تبدیل می‌شود.

۳. **دمانس خفیف آلزایمر: (Mild AD Dementia)** در این مرحله، نقص شناختی به حدی پیشرفت کرده است که عملکرد فرد در فعالیت‌های روزمره پیچیده (Instrumental Activities of Daily Living - IADLs) مانند مدیریت مالی، مصرف صحیح داروها، استفاده از وسایل نقلیه یا برنامه‌ریزی و سازماندهی امور، مختل می‌شود. مشکلات حافظه (به‌ویژه فراموشی رویدادهای اخیر و مشکل در یادگیری اطلاعات جدید) بارزتر می‌شوند. ممکن است مشکلات زبانی (مانند دشواری در یافتن کلمات)، مشکلات در جهت‌یابی فضایی (گم شدن در مکان‌های آشنا) و اختلال در قضاوت و حل مسئله نیز مشاهده شود. فرد هنوز می‌تواند در فعالیت‌های روزمره پایه (Basic Activities of Daily Living - BADLs) مانند لباس پوشیدن، حمام کردن و غذا خوردن مستقل باشد، اما ممکن است نیاز به یادآوری یا کمک جزئی داشته باشد.

۴. **دمانس متوسط آلزایمر: (Moderate AD Dementia)** در این مرحله، نقص شناختی شدیدتر شده و تمامی حوزه‌های شناختی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. مشکلات حافظه بسیار شدید است و فرد ممکن است حتی رویدادهای مهم زندگی خود یا نام نزدیکانش را فراموش کند. نیاز به کمک در BADLs افزایش می‌یابد. تغییرات شخصیتی و رفتاری، که به عنوان علائم روانی-رفتاری دمانس (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD) شناخته می‌شوند، در این مرحله شایع‌تر و شدیدتر می‌شوند و می‌توانند شامل بی‌قراری، پرخاشگری، اضطراب، افسردگی، هذیان (باورهای غلط)، توهم (ادراکات حسی بدون محرک خارجی)، سرگردانی و اختلالات خواب باشند. این علائم بار مراقبتی را به شدت افزایش می‌دهند.

۵. **دمانس شدید آلزایمر: (Severe AD Dementia)** در این مرحله نهایی، فرد تقریباً تمامی توانایی‌های شناختی و عملکردی خود را از دست می‌دهد. توانایی تکلم به چند کلمه یا عبارت محدود شده یا کاملاً از بین می‌رود. فرد قادر به شناخت اطرافیان خود نیست و در حرکت، بلع و کنترل ادرار و مدفوع دچار مشکل می‌شود. نیاز به مراقبت کامل و ۲۴ ساعته وجود دارد. بیماران در این مرحله

مستعد ابتلا به عفونت‌ها (مانند ذات‌الریه، عفونت ادراری)، زخم بستر و سوء‌تغذیه هستند که اغلب علت نهایی مرگ می‌باشند.

۲-۱-۲. روش‌های تشخیصی بالینی متداول برای آلزایمر و محدودیت‌های آن‌ها

تشخیص بیماری آلزایمر در محیط بالینی یک فرآیند چند مرحله‌ای است که بر اساس ترکیبی از اطلاعات حاصل از شرح حال بیمار، معاینات بالینی، آزمون‌های عصب-روان‌شناختی و گاهی تصویربرداری عصبی و بیومارکرها صورت می‌گیرد. هدف اصلی، علاوه بر تأیید وجود دمانس یا اختلال شناختی، تعیین علت احتمالی آن (در اینجا آلزایمر) و رد سایر شرایط پزشکی یا عصبی است که می‌توانند علائم مشابهی ایجاد کنند.

ارزیابی بالینی جامع: اساس تشخیص آلزایمر، یک ارزیابی بالینی دقیق و جامع است که شامل موارد زیر می‌شود:

- **شرح حال دقیق از بیمار و یک مطلع آگاه (Informant):** مصاحبه با بیمار و یک فرد نزدیک به او (مانند همسر، فرزند یا دوست) که به خوبی از وضعیت بیمار و تغییرات ایجاد شده در او آگاه است، بسیار حیاتی است. پزشک در مورد شروع و سیر پیشرفت علائم شناختی (مانند مشکلات حافظه، زبان، توجه، قضاوت)، تغییرات در رفتار، شخصیت و خلق‌و‌خو، و تأثیر این تغییرات بر توانایی انجام فعالیت‌های روزمره سؤال می‌کند. همچنین، سابقه پزشکی کامل بیمار (شامل بیماری‌های قبلی، جراحی‌ها، مصرف داروها)، سابقه خانوادگی دمانس یا سایر بیماری‌های عصبی، و عوامل مرتبط با سبک زندگی (مانند تحصیلات، شغل، مصرف الکل و دخانیات) مورد بررسی قرار می‌گیرد.
- **معاینه وضعیت روانی (Mental Status Examination):** پزشک از طریق مشاهده و پرسش، وضعیت شناختی کلی بیمار را ارزیابی می‌کند. این ارزیابی شامل بررسی جهت‌یابی (نسبت به زمان، مکان و شخص)، توجه و تمرکز، حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت، زبان (روانی کلام، درک، نامیدن اشیاء)، مهارت‌های دیداری-فضایی (مانند کپی کردن اشکال)، عملکردهای اجرایی (مانند برنامه‌ریزی و حل مسئله)، و قضاوت است.
- **معاینه عصبی:** یک معاینه عصبی کامل برای شناسایی علائم سایر بیماری‌های عصبی که می‌توانند باعث دمانس شوند (مانند بیماری پارکینسون، سکته مغزی، تومور مغزی) انجام می‌شود. این معاینه شامل بررسی اعصاب جمجمه‌ای، قدرت عضلانی، رفلکس‌ها، حس، تعادل و راه رفتن است. در آلزایمر معمولاً معاینه عصبی در مراحل اولیه طبیعی است، مگر اینکه بیماری‌های همراه دیگری وجود داشته باشند.

- **معاینه فیزیکی عمومی:** برای ارزیابی سلامت عمومی بیمار و شناسایی هرگونه بیماری سیستمیک (مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، بیماری‌های تیروئید، کمبود ویتامین‌ها) که می‌تواند بر عملکرد شناختی تأثیر بگذارد یا علائم دمانس را تشدید کند، انجام می‌شود.

آزمون‌های عصب-روان‌شناختی: (Neuropsychological Testing)

این آزمون‌ها ابزارهای استاندارد و عینی برای ارزیابی دقیق‌تر و کمی‌تر عملکردهای شناختی مختلف هستند.

- **آزمون‌های غربالگری مختصر:** این آزمون‌ها کوتاه و سریع هستند و معمولاً توسط پزشکان عمومی یا در کلینیک‌های حافظه به عنوان اولین گام برای شناسایی افراد با مشکلات شناختی احتمالی استفاده می‌شوند. از جمله این آزمون‌ها می‌توان به **آزمون وضعیت شناختی مختصر (Mini-Mental State Examination - MMSE)**، **ارزیابی شناختی مونترال (Montreal Cognitive Assessment - MoCA)**، **آزمون Mini-Cog** (که شامل یادآوری سه کلمه و کشیدن ساعت است) و **آزمون کشیدن ساعت (Clock Drawing Test - CDT)** اشاره کرد. این آزمون‌ها می‌توانند وجود نقص شناختی را نشان دهند، اما برای تشخیص قطعی یا تعیین نوع دمانس کافی نیستند و حساسیت آن‌ها در مراحل بسیار اولیه بیماری یا در افراد با تحصیلات بالا ممکن است محدود باشد.

- **مجموعه آزمون‌های جامع (Comprehensive Neuropsychological Batteries):** در مواردی که نیاز به ارزیابی دقیق‌تر و افتراق بین انواع مختلف دمانس یا تشخیص MCI وجود دارد، از مجموعه آزمون‌های عصب-روان‌شناختی جامع استفاده می‌شود که توسط یک نوروسایکولوژیست انجام و تفسیر می‌شود. این آزمون‌ها حوزه‌های مختلف شناختی از جمله حافظه اپیزودیک (کلامی و دیداری)، حافظه کاری، توجه و تمرکز، سرعت پردازش اطلاعات، عملکردهای اجرایی (مانند برنامه‌ریزی، سازماندهی، انعطاف‌پذیری شناختی)، زبان (نامیدن، درک، روانی کلام) و مهارت‌های دیداری-فضایی و ساختاری را به طور کامل ارزیابی می‌کنند. نمونه‌هایی از این آزمون‌ها شامل مقیاس ارزیابی بیماری آلزایمر-بخش شناختی (ADAS-Cog)، آزمون یادگیری کلامی شنیداری ری (RAVLT)، آزمون دنباله سازی (Trail Making Test A & B)، آزمون نامیدن بوستون (Boston Naming Test) و آزمون‌های مربوط به روانی کلام (Verbal Fluency) هستند. نتایج این آزمون‌ها با هنجارهای سنی و تحصیلی مقایسه شده و یک پروفایل شناختی از نقاط قوت و ضعف بیمار ارائه می‌دهد که می‌تواند در تشخیص افتراقی و برنامه‌ریزی درمانی مفید باشد.

آزمایش‌های آزمایشگاهی:

برای رد سایر علل بالقوه یا قابل درمان دمانس، مجموعه‌ای از آزمایش‌های خون معمولاً درخواست می‌شود. این آزمایش‌ها شامل شمارش کامل سلول‌های خون (CBC)، بررسی عملکرد تیروئید (TSH)، سطح ویتامین

B12 و فولات، آزمایش‌های عملکرد کبد و کلیه، و گاهی آزمایش‌های مربوط به بیماری‌های عفونی) مانند سیفلیس یا HIV در موارد مشکوک (است).

تصویربرداری عصبی ساختاری: (Structural Neuroimaging)

تصویربرداری از مغز، معمولاً با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) یا توموگرافی کامپیوتری (CT) اسکن، بخش مهمی از ارزیابی تشخیصی دمانس است. هدف اصلی از این تصویربرداری‌ها در ابتدا، رد سایر پاتولوژی‌های ساختاری مغز است که می‌توانند باعث علائم شناختی شوند، مانند تومور مغزی، خونریزی مغزی، سکته مغزی وسیع، هیدروسفالی با فشار طبیعی (NPH) یا بیماری کروتزفلد-جاکوب. اگرچه MRI و CT نمی‌توانند پلاک‌های آمیلوئید یا کلافه‌های تاو را مستقیماً نشان دهند، اما می‌توانند الگوهای آتروفی (تحلیل رفتن بافت مغز) را که مشخصه بیماری آلزایمر است، آشکار سازند. آتروفی در نواحی لوب تمپورال میانی (به‌ویژه هیپوکامپ و قشر انتورینال) یکی از یافته‌های نسبتاً زودرس و مشخص در آلزایمر است، اگرچه در مراحل بعدی بیماری، آتروفی به سایر نواحی قشری نیز گسترش می‌یابد. MRI نسبت به CT اسکن در نشان دادن جزئیات ساختاری مغز و همچنین ضایعات ماده سفید (مانند هایپراینتنسیتی‌های ماده سفید که با بیماری عروق کوچک مغزی مرتبط هستند) ارجحیت دارد.

معیارهای تشخیصی بالینی:

برای افزایش دقت و هماهنگی در تشخیص آلزایمر، معیارهای تشخیصی مختلفی توسط گروه‌های تخصصی تدوین شده‌اند. معیارهای قدیمی‌تر مانند معیارهای (NINCDS-ADRDA مؤسسه ملی اختلالات عصبی و سکته مغزی - انجمن آلزایمر و اختلالات مرتبط)، آلزایمر را به سه دسته "قطعاً (Definite AD)"، "نیازمند تأیید پاتولوژیک پس از مرگ"، "محتمل (Probable AD)"، تشخیص بالینی با اطمینان بالا (و "ممکن (Possible AD)"، وجود علائم آتیپیک یا بیماری‌های همراه (تقسیم می‌کردند. اخیراً، مؤسسه ملی پیری (NIA) و انجمن آلزایمر (AA) معیارهای جدیدتری را ارائه داده‌اند که شامل مراحل پیش‌بالینی آلزایمر، MCI ناشی از آلزایمر، و دمانس آلزایمر می‌شود و بر اهمیت استفاده از نشانگرهای زیستی (بیومارکرها) برای افزایش قطعیت تشخیصی، به‌ویژه در مراحل اولیه و در تحقیقات، تأکید می‌کنند. این بیومارکرها شامل اندازه‌گیری پروتئین‌های $A\beta$ و تاو در مایع مغزی-نخاعی (CSF) و تصویربرداری مولکولی با PET (PET آمیلوئید و PET تاو) هستند که در بخش بعدی بیشتر توضیح داده خواهند شد.

محدودیت‌های روش‌های تشخیصی بالینی متداول:

با وجود پیشرفت‌ها، روش‌های تشخیصی بالینی متداول برای آلزایمر دارای محدودیت‌های قابل توجهی هستند:

- **ذهنی بودن و تنوع بین ارزیابان:** برخی از جنبه‌های ارزیابی بالینی، مانند تفسیر شرح حال یا برخی مشاهدات رفتاری، می‌تواند تا حدی ذهنی بوده و تحت تأثیر تجربه و قضاوت بالینگر قرار گیرد.

- **عدم حساسیت در مراحل اولیه :**علائم اولیه آلزایمر اغلب خفیف، غیراختصاصی و تدریجی هستند و ممکن است با فرآیند طبیعی پیری یا سایر شرایط (مانند افسردگی یا استرس) اشتباه گرفته شوند. آزمون‌های غربالگری شناختی ممکن است تغییرات ظریف اولیه را، به‌ویژه در افراد با ذخیره شناختی بالا (مانند افراد با تحصیلات عالی)، تشخیص ندهند. این امر منجر به تأخیر در تشخیص می‌شود.

- **عدم قطعیت تشخیصی در زمان حیات :**همانطور که ذکر شد، تشخیص قطعی آلزایمر به طور سنتی نیازمند بررسی بافت مغز پس از مرگ برای مشاهده پلاک‌ها و کلافه‌ها بوده است. اگرچه بیومارکرها این وضعیت را تا حد زیادی تغییر داده‌اند، اما در بسیاری از مراکز، دسترسی به این بیومارکرها (به‌ویژه PET مولکولی) محدود است و تشخیص همچنان عمدتاً بر اساس معیارهای بالینی "محتمل" است.

- **همپوشانی علائم با سایر انواع دمانس :**علائم بالینی آلزایمر می‌تواند با سایر انواع دمانس مانند دمانس عروقی (Vascular Dementia)، دمانس با اجسام لویی (Dementia with Lewy Bodies - DLB)، دمانس فرونتوتیمپورال (Frontotemporal Dementia - FTD) و بیماری‌های پریونی همپوشانی داشته باشد. تشخیص افتراقی دقیق، به‌ویژه در مراحل اولیه یا در موارد آتیپیک، می‌تواند چالش‌برانگیز باشد. همچنین، پاتولوژی‌های مختلط (Mixed pathology)، یعنی وجود همزمان پاتولوژی آلزایمر با سایر پاتولوژی‌ها (مانند پاتولوژی عروقی یا اجسام لویی) در یک بیمار، شایع است و تشخیص را پیچیده‌تر می‌کند.

- **تأثیر عوامل مخدوش‌کننده :**عواملی مانند سطح تحصیلات، زمینه فرهنگی، زبان مادری، وضعیت شنوایی و بینایی، وجود افسردگی، اضطراب، درد مزمن یا عوارض جانبی داروها می‌توانند بر عملکرد فرد در آزمون‌های شناختی تأثیر گذاشته و منجر به نتایج نادرست شوند.

- **نیاز به تخصص و زمان بر بودن :**انجام و تفسیر مجموعه آزمون‌های عصب-روان‌شناختی جامع نیازمند متخصص نوروسایکولوژیست و زمان قابل توجهی است که ممکن است در همه مراکز در دسترس نباشد.

- **هزینه و تهاجمی بودن برخی روش‌های دقیق تر :**روش‌هایی مانند پونکسیون کمری برای آنالیز CSF یا اسکن‌های PET مولکولی، اگرچه دقت تشخیصی را افزایش می‌دهند، اما یا تهاجمی هستند (CSF) یا گران‌قیمت و با دسترسی محدود. (PET)

این محدودیت‌ها، به‌ویژه در زمینه تشخیص زودهنگام و پیش‌بینی پیشرفت بیماری، نیاز به توسعه ابزارهای تشخیصی جدیدتر، دقیق‌تر، عینی‌تر، غیرتهاجمی‌تر و مقرون‌به‌صرفه‌تر را برجسته می‌سازد که در این میان،

هوش مصنوعی و یادگیری ماشین با استفاده از داده‌های تصویربرداری و الکتروفیزیولوژیک، پتانسیل قابل توجهی را نشان داده‌اند.

۳-۱-۲. نشانگرهای زیستی (Biomarkers) آلزایمر قابل استخراج از EEG و MRI

نشانگر زیستی یا بیومارکر، یک مشخصه قابل اندازه‌گیری عینی است که به عنوان شاخصی از یک فرآیند بیولوژیکی طبیعی، یک فرآیند پاتولوژیک، یا یک پاسخ فارماکولوژیک به یک مداخله درمانی عمل می‌کند. در زمینه بیماری آلزایمر، بیومارکرها نقش حیاتی در بهبود درک ما از بیماری، تشخیص زودهنگام و دقیق، تشخیص افتراقی از سایر دمانس‌ها، پیش‌بینی سیر پیشرفت بیماری، طبقه‌بندی بیماران برای کارآزمایی‌های بالینی و ارزیابی اثربخشی درمان‌های جدید ایفا می‌کنند.

چارچوب بیومارکری A/T/N که توسط جک و همکاران (Jack et al.) پیشنهاد شده است، یک سیستم طبقه‌بندی برای بیومارکهای آلزایمر بر اساس پاتولوژی زمینه‌ای آن‌ها ارائه می‌دهد:

- **"A" برای پاتولوژی آمیلوئید بتا: ($A\beta$)** نشانگرهایی که تجمع پلاک‌های $A\beta$ در مغز را منعکس می‌کنند.

- **"T" برای پاتولوژی تاو: (Tau)** نشانگرهایی که تجمع کلافه‌های نوروفیبریلاری تاو را منعکس می‌کنند.

- **"N" برای نورودژنراسیون یا آسیب عصبی: (Neurodegeneration)** نشانگرهایی که از دست رفتن ساختار یا عملکرد نورون‌ها را نشان می‌دهند.

بیومارکهای اصلی برای A و T معمولاً از طریق آنالیز مایع مغزی-نخاعی (CSF) یا تصویربرداری PET مولکولی به دست می‌آیند:

- **بیومارکهای CSF:** کاهش سطح پپتید $A\beta_{42}$ به دلیل تجمع آن در پلاک‌های مغزی و کاهش پاکسازی به CSF، افزایش سطح تاو کل (total-tau) یا t-tau، نشانگر آسیب عمومی نورون‌ها (و افزایش سطح تاو فسفریله phosphorylated-tau یا p-tau)، نشانگر اختصاصی‌تر برای پاتولوژی تاو مرتبط با آلزایمر (در CSF از جمله بیومارکهای معتبر برای آلزایمر هستند).

- **بیومارکهای تصویربرداری PET: PET: PET** آمیلوئید با استفاده از ردیاب‌های رادیواکتیو که به پلاک‌های $A\beta$ متصل می‌شوند (مانند PiB , florbetapir, flutemetamol, florbetaben)، امکان مشاهده مستقیم بار آمیلوئید در مغز زنده را فراهم می‌کند. **PET** تاو با استفاده از ردیاب‌هایی که به کلافه‌های تاو متصل می‌شوند (مانند flortaucipir, MK-6240)، امکان ارزیابی بار و توزیع

پاتولوژی تاو را می‌دهد **FDG-PET**. (توموگرافی با گسیل پوزیترون با استفاده از فلورودئوکسی گلوکز) متابولیسم گلوکز مغزی را اندازه‌گیری می‌کند و کاهش متابولیسم (هیپومتابولیسم) در نواحی خاص (مانند قشر پری‌تال و تمپورال خلفی) به عنوان یک نشانگر "N" (نورودژنراسیون) در نظر گرفته می‌شود.

اگرچه این بیومارکرها بسیار ارزشمند هستند، اما همانطور که قبلاً ذکر شد، CSF تهاجمی و PET گران و با دسترسی محدود است. بنابراین، تحقیقات زیادی بر روی شناسایی بیومارکهای قابل استخراج از روش‌های غیرتهاجمی‌تر، ارزان‌تر و در دسترس‌تر مانند MRI و EEG متمرکز شده است که می‌توانند به عنوان نشانگرهای "N" و گاهی به طور غیرمستقیم نشانگرهای A و T عمل کنند و با استفاده از تکنیک‌های پیشرفته تحلیل داده مانند یادگیری ماشین، اطلاعات تشخیصی مهمی را فراهم آورند.

نشانگرهای	زیستی	آلزامر	قابل	استخراج	از: MRI
MRI ساختاری، به دلیل قابلیت عالی در به تصویر کشیدن آناتومی مغز با رزولوشن بالا، منبع غنی از نشانگرهای زیستی مرتبط با نورودژنراسیون در آلزامر است. الگوریتم‌های یادگیری ماشین می‌توانند از این نشانگرها برای طبقه‌بندی و پیش‌بینی استفاده کنند.					

• نشانگرهای آتروفی ساختاری: (Structural Atrophy Markers)

○ **حجم‌سنجی (Volumetrics):** اندازه‌گیری حجم ساختارهای مختلف مغزی یکی از رایج‌ترین روش‌ها برای ارزیابی آتروفی است. کاهش حجم هیپوکامپ، قشر انتورینال، آمیگدال و سایر نواحی قشر لوب تمپورال میانی (MTL) از جمله اولین و برجسته‌ترین تغییرات ساختاری در آلزامر هستند. با پیشرفت بیماری، آتروفی به سایر نواحی قشری مانند لوب پری‌تال (به‌ویژه پره‌کونئوس و قشر سینگولیت خلفی) و لوب فرونتال نیز گسترش می‌یابد. به موازات کاهش حجم بافت مغزی، افزایش حجم بطن‌های جانبی (به دلیل آتروفی ex vacuo) و گشاد شدن شیارهای مغزی نیز مشاهده می‌شود. نرخ آتروفی در طول زمان (با استفاده از اسکن‌های MRI متوالی (می‌تواند یک نشانگر حساس‌تر برای پیشرفت بیماری باشد. الگوریتم‌های یادگیری ماشین می‌توانند از این مقادیر حجمی) چه برای ROI های خاص و چه برای کل مغز (به عنوان ویژگی ورودی استفاده کنند.

○ **اندازه‌گیری ضخامت قشر مغز: (Cortical Thickness)** علاوه بر حجم، کاهش ضخامت قشر مغز در نواحی خاص نیز یک نشانگر مهم آتروفی است. روش‌های پردازش تصویر پیشرفته امکان اندازه‌گیری دقیق ضخامت قشر در سراسر سطح مغز را فراهم می‌کنند و الگوهای نازک شدن قشر مرتبط با آلزامر را آشکار می‌سازند.

○ **تحلیل شکل (Shape Analysis):** گاهی تغییرات ظریف در شکل سه‌بعدی ساختارهای مغزی (مانند هیپوکامپ) می‌تواند پیش از کاهش قابل توجه حجم رخ دهد. روش‌های تحلیل شکل می‌توانند این تغییرات را کمی کرده و به عنوان بیومارکرهای اولیه عمل کنند.

○ **مورفومتری مبتنی بر وکسل (Voxel-Based Morphometry - VBM):** VBM یک روش خودکار و بدون سوگیری برای مقایسه تراکم ماده خاکستری (و گاهی ماده سفید) در سطح وکسل به وکسل بین گروه‌های مختلف (مثلاً بیماران آلزایمر و گروه کنترل سالم) یا برای بررسی همبستگی با متغیرهای بالینی است. این روش می‌تواند نواحی از مغز را که دچار آتروفی شده‌اند، به صورت نقشه‌های آماری نشان دهد. ویژگی‌های استخراج شده از VBM می‌توانند در مدل‌های یادگیری ماشین استفاده شوند.

• **نشانه‌های آسیب ماده سفید (White Matter Damage Markers):**

○ **هایپراینتنسیتی‌های ماده سفید (White Matter Hyperintensities - WMHs):** WMH ضایعاتی در ماده سفید هستند که در سکانس‌های T2-weighted و به‌ویژه FLAIR در MRI به صورت نواحی با سیگنال روشن دیده می‌شوند. آن‌ها معمولاً با آسیب عروق کوچک مغزی (بیماری ایسکمیک ماده سفید) مرتبط هستند، اما در سالمندان و بیماران آلزایمر نیز شایع‌اند. بار و توزیع WMH ها با افزایش سن، عوامل خطر عروقی و همچنین با شدت نقص شناختی و پیشرفت سریع‌تر آلزایمر مرتبط است. حجم و مکان WMH ها می‌تواند به عنوان ویژگی در مدل‌های ML استفاده شود.

○ **تصویربرداری تانسور انتشار (DTI):** DTI (Diffusion Tensor Imaging) یک تکنیک MRI است که به حرکت تصادفی مولکول‌های آب (انتشار) در بافت مغز حساس است و می‌تواند یکپارچگی و جهت‌گیری میکرو ساختاری دسته‌های ماده سفید را ارزیابی کند. شاخص‌های DTI مانند **ناهمسانگردی کسری (Fractional Anisotropy - FA)** که درجه جهت‌دار بودن انتشار را نشان می‌دهد (مقادیر بالاتر FA نشان‌دهنده یکپارچگی بیشتر دسته‌های آکسونی است (و انتشارپذیری میانگین (Mean Diffusivity - MD) که میانگین میزان انتشار را نشان می‌دهد) مقادیر بالاتر MD نشان‌دهنده آسیب بافتی بیشتر است)، می‌توانند تغییرات میکرو ساختاری در ماده سفید را حتی پیش از بروز آتروفی ماکروسکوپی تشخیص دهند. در آلزایمر، کاهش FA و افزایش MD در دسته‌های ماده سفید مختلفی مانند فورنیکس، سینگولوم، کورپوس کالوزوم و دسته‌های انجمنی بلند گزارش شده است که نشان‌دهنده آسیب آکسونی و دمی‌لیناسیون است. این شاخص‌ها و همچنین اطلاعات حاصل از **تراکتوگرافی (DTI)** بازسازی مسیرهای عصبی و ارزیابی اتصال‌پذیری

ساختاری بین نواحی مختلف مغز) می‌توانند به عنوان بیومارکرهای قدرتمندی برای یادگیری ماشین عمل کنند.

نشانگرهای زیستی آلزایمر قابل استخراج از: EEG
EEG با رزولوشن زمانی بالای خود، اطلاعات ارزشمندی در مورد فعالیت الکتریکی و عملکردی مغز ارائه می‌دهد. تغییرات در الگوهای EEG می‌توانند نشانگر اختلالات شناختی و نورودژنراسیون در آلزایمر باشند.

• تغییرات در توان طیفی: (Spectral Power Changes)

○ یکی از یافته‌های پایدار در EEG بیماران آلزایمر، "کند شدن (slowing) عمومی فعالیت پس‌زمینه مغز است. این به معنای افزایش توان در باندهای فرکانسی آهسته (دلتا: ۴-۰.۵ هرتز و تتا: ۴-۸ هرتز) و کاهش توان در باندهای فرکانسی سریع‌تر (به‌ویژه آلفا: ۸-۱۳ هرتز و گاهی بتا: ۱۳-۳۰ هرتز) می‌باشد. این تغییرات منجر به جابجایی پیک توان طیفی به سمت فرکانس‌های پایین‌تر می‌شود.

○ کاهش فرکانس پیک آلفا: (Peak Alpha Frequency - PAF) فرکانس غالب در باند آلفا، که معمولاً در افراد سالم حدود ۱۰ هرتز است، در بیماران آلزایمر به سمت مقادیر پایین‌تر (مثلاً ۸ یا ۹ هرتز) کاهش می‌یابد.

○ نسبت توان باندهای مختلف (مانند نسبت (دلتا+تتا)/(آلفا+بتا) یا نسبت تتا/آلفا) نیز به عنوان نشانگرهای کند شدن EEG استفاده می‌شوند. این تغییرات با شدت دمانس و نقص شناختی همبستگی دارند.

• تغییرات در هم‌نوسانی و اتصال‌پذیری عملکردی (Coherence and Functional Connectivity Changes):

○ هم‌نوسانی (Coherence) یک معیار از میزان هماهنگی فازی و دامنه بین سیگنال‌های EEG ثبت شده از دو ناحیه مختلف مغز در یک باند فرکانسی خاص است. در آلزایمر، معمولاً کاهش هم‌نوسانی بین نواحی مختلف مغز، به‌ویژه در باند آلفا و بتا مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده اختلال در ارتباطات عملکردی دوبرد بین قشرها و "جدایی" (disconnection) شبکه‌های مغزی است.

○ علاوه بر هم‌نوسانی، روش‌های پیشرفته‌تری برای ارزیابی اتصال‌پذیری عملکردی (مانند Granger Causality, Phase Locking Value - PLV, Phase Lag Index - PLI, Mutual Information) و تحلیل شبکه‌های مغزی با استفاده از نظریه گراف (Graph)

Theory) نیز به کار می‌روند. این روش‌ها می‌توانند تغییرات در توپولوژی شبکه‌های عملکردی (مانند کاهش کارایی شبکه، تغییر در مرکزیت گره‌ها یا مدولاریته) را در آلزایمر نشان دهند.

- تغییرات در دینامیک غیرخطی و پیچیدگی سیگنال (Non-linear Dynamics and Signal Complexity Changes):

- سیگنال EEG یک سیگنال پیچیده با دینامیک غیرخطی است. در بیماری آلزایمر، پیچیدگی سیگنال EEG کاهش می‌یابد و سیگنال منظم‌تر یا تصادفی‌تر به نظر می‌رسد. این کاهش پیچیدگی می‌تواند با معیارهایی مانند آنترپی نمونه (Sample Entropy - SampEn)، آنترپی تقریبی (Approximate Entropy) یا ApEn، بعد همبستگی (Correlation Dimension) یا Lempel-Ziv Complexity (LZC) اندازه‌گیری شود.

- تغییرات در پتانسیل‌های وابسته به رویداد: (Event-Related Potentials - ERPs)

- ERPs پاسخ‌های الکتریکی مغز به محرک‌های حسی یا شناختی خاص هستند که با میانگین‌گیری از قطعات EEG همزمان با ارائه محرک به دست می‌آیند. موج P300 یک جزء مثبت ERP است که حدود ۳۰۰ میلی‌ثانیه پس از یک محرک نادر یا هدف ظاهر می‌شود و با فرآیندهای توجه، حافظه کاری و به‌روزرسانی اطلاعات مرتبط است. در آلزایمر و MCI، افزایش تأخیر (latency) و کاهش دامنه (amplitude) موج P300 یکی از یافته‌های پایدار است. تغییرات در سایر اجزای ERP مانند Mismatch Negativity (MMN) نیز گزارش شده است.

این نشانگرهای استخراج شده از MRI و EEG، چه به صورت جداگانه و چه به صورت ترکیبی، می‌توانند به عنوان ورودی برای الگوریتم‌های یادگیری ماشین مورد استفاده قرار گیرند تا مدل‌هایی برای تشخیص زودهنگام، طبقه‌بندی مراحل بیماری و پیش‌بینی پیشرفت آلزایمر ایجاد شوند، که در بخش‌های بعدی به تفصیل بررسی خواهند شد.

۲-۲. تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)

تصویربرداری تشدید مغناطیسی (Magnetic Resonance Imaging - MRI) یک تکنیک تصویربرداری پزشکی قدرتمند و غیرتهاجمی است که از اصول تشدید مغناطیسی هسته‌ای (Nuclear Magnetic Resonance - NMR) برای ایجاد تصاویر با جزئیات بالا از ساختارها و اندام‌های داخلی بدن، به‌ویژه مغز،

استفاده می‌کند MRI. به دلیل کنتراست عالی بافت نرم، عدم استفاده از اشعه یونیزان و قابلیت ارائه اطلاعات متنوع در مورد آناتومی، فیزیولوژی و متابولیسم بافت، به ابزاری ضروری در تشخیص، پیگیری و تحقیقات بیماری‌های عصبی، از جمله بیماری آلزایمر، تبدیل شده است.

۱-۲-۲. اصول و مبانی MRI

اساس فیزیکی MRI برهمکنش بین هسته‌های اتمی خاص (دارای اسپین هسته‌ای غیرصفر)، یک میدان مغناطیسی قوی و امواج رادیویی است. هسته اتم هیدروژن (پروتون)، به دلیل فراوانی زیاد در بدن (عمدتاً در مولکول‌های آب و چربی) و داشتن گشتاور مغناطیسی ذاتی، هسته اصلی مورد استفاده در MRI بالینی است.

- **اسپین هسته‌ای و مغناطش:** در غیاب میدان مغناطیسی خارجی، جهت‌گیری اسپین پروتون‌ها تصادفی است. هنگامی که بدن در داخل یک میدان مغناطیسی بسیار قوی (B_0) که توسط مگنت اصلی دستگاه MRI ایجاد می‌شود، قرار می‌گیرد، اسپین پروتون‌ها همانند فرفره‌های کوچکی در امتداد یا در خلاف جهت این میدان هم‌راستا می‌شوند. تعداد کمی بیشتر از پروتون‌ها در جهت میدان (حالت انرژی پایین‌تر) هم‌راستا می‌شوند که منجر به ایجاد یک بردار مغناطش خالص کوچک (Net Magnetization Vector - NMV) در امتداد محور طولی (محور Z، هم‌جهت با B_0) می‌شود. این پروتون‌ها همچنین حول محور میدان مغناطیسی با فرکانس خاصی به نام **فرکانس لارمور (Larmor frequency)** دوران می‌کنند. (precession) فرکانس لارمور متناسب با قدرت میدان مغناطیسی (B_0) و نوع هسته (نسبت ژایرومغناطیسی، γ) است.

- **تحریک با پالس فرکانس رادیویی (RF Pulse):** برای به دست آوردن سیگنال MRI، یک پالس انرژی الکترومغناطیسی در محدوده فرکانس رادیویی (RF)، که دقیقاً با فرکانس لارمور پروتون‌ها تنظیم شده است، توسط کوئل RF به بافت اعمال می‌شود. این پالس RF انرژی را به سیستم اسپین منتقل کرده و باعث می‌شود که بردار مغناطش خالص (NMV) از راستای طولی (محور Z) منحرف شده و به سمت صفحه عرضی (صفحه X-Y) بچرخد. این پدیده "تشدید" نامیده می‌شود. میزان انحراف (NMV زاویه چرخش یا flip angle) به شدت و مدت زمان پالس RF بستگی دارد.

- **آرامش (Relaxation) و تولید سیگنال MR:** پس از قطع پالس RF، پروتون‌های برانگیخته شروع به بازگشت به حالت تعادل اولیه خود می‌کنند و انرژی جذب شده را آزاد می‌نمایند. این فرآیند بازگشت به تعادل "آرامش" نامیده می‌شود و شامل دو فرآیند مستقل اما هم‌زمان است:

- **آرامش طولی یا T1 Relaxation (Spin-Lattice Relaxation):** این فرآیند به بازگشت مؤلفه طولی NMV به مقدار تعادل اولیه خود در امتداد محور Z اشاره دارد. انرژی آزاد شده در این فرآیند به محیط اطراف (lattice) منتقل می‌شود. زمان مشخصه این

فرآیند، ثابت زمانی **T1** نام دارد و به عنوان زمانی تعریف می‌شود که طی آن، ۶۳٪ از مغناطش طولی اولیه بازیابی می‌شود. زمان **T1** به ویژگی‌های بافت (مانند ساختار مولکولی و تحرک آب) بستگی دارد. بافت‌هایی با زمان **T1** کوتاه (مانند چربی) سریع‌تر آرامش می‌یابند و در تصاویر وزن‌دار **T1** روشن‌تر به نظر می‌رسند.

○ **آرامش عرضی یا: (T2 Relaxation (Spin-Spin Relaxation)** پس از انحراف NMV به صفحه عرضی، اسپین پروتون‌های مختلف به دلیل برهمکنش با یکدیگر و همچنین به دلیل ناهمگنی‌های کوچک در میدان مغناطیسی محلی، به تدریج از هم‌فازی خارج می‌شوند. این از دست رفتن هم‌فازی منجر به واپاشی (decay) مؤلفه عرضی NMV می‌شود. زمان مشخصه این فرآیند، ثابت زمانی **T2** نام دارد و به عنوان زمانی تعریف می‌شود که طی آن، مغناطش عرضی به ۳۷٪ مقدار اولیه خود کاهش می‌یابد. زمان **T2** نیز به ویژگی‌های بافت بستگی دارد. بافت‌هایی با زمان **T2** بلند (مانند آب و مایع مغزی-نخاعی) کندتر هم‌فازی خود را از دست می‌دهند و در تصاویر وزن‌دار **T2** روشن‌تر به نظر می‌رسند. در عمل، واپاشی مغناطش عرضی تحت تأثیر ناهمگنی‌های ذاتی میدان مغناطیسی اصلی (**B0**) و همچنین ناهمگنی‌های ناشی از تفاوت در حساسیت مغناطیسی بافت‌های مختلف نیز قرار می‌گیرد. این واپاشی سریع‌تر، با ثابت زمانی **T2*** (تی-دو-استار) توصیف می‌شود. تغییرات مغناطش در حال آرامش، یک جریان الکتریکی ضعیف را در کوئل گیرنده RF القا می‌کند که به عنوان سیگنال تشدید مغناطیسی (**MR signal**) یا واپاشی القایی آزاد (**Free Induction Decay - FID**) ثبت می‌شود. این سیگنال خام سپس پردازش شده و برای بازسازی تصویر استفاده می‌شود.

• **کدگذاری فضایی: (Spatial Encoding)** برای ایجاد یک تصویر، باید مشخص شود که سیگنال MR از کدام نقطه از بدن منشأ گرفته است. این کار با استفاده از کوئل‌های گرادیان (**gradient coils**) انجام می‌شود که به طور موقت و کنترل‌شده، گرادیان‌های خطی و ضعیفی را به میدان مغناطیسی اصلی (**B0**) اضافه می‌کنند. این گرادیان‌ها باعث می‌شوند که فرکانس لارمور و فاز اسپین پروتون‌ها در مکان‌های مختلف، متفاوت باشد:

○ **انتخاب برش: (Slice Selection)** با اعمال یک گرادیان در یک جهت (مثلاً محور **Z**) همزمان با ارسال پالس RF با پهنای باند فرکانسی مشخص، تنها پروتون‌های موجود در یک برش نازک از بافت که فرکانس لارمور آن‌ها با فرکانس پالس RF مطابقت دارد، برانگیخته می‌شوند.

○ **کدگذاری فرکانس (Frequency Encoding):** پس از برانگیختگی، یک گرادیان دیگر در جهت عمود بر گرادیان انتخاب برش (مثلاً محور X) در طول زمان دریافت سیگنال اعمال می‌شود. این گرادیان باعث می‌شود که فرکانس سیگنال MR دریافتی از پروتون‌های مختلف در طول این محور، متفاوت باشد.

○ **کدگذاری فاز (Phase Encoding):** برای تمایز فضایی در جهت سوم (مثلاً محور Y)، یک گرادیان کوتاه قبل از دریافت سیگنال و پس از برانگیختگی اعمال می‌شود. این گرادیان باعث ایجاد یک تغییر فاز در سیگنال پروتون‌ها می‌شود که به موقعیت آن‌ها در امتداد این محور بستگی دارد. این فرآیند برای مقادیر مختلف گرادیان فاز تکرار می‌شود.

• **بازسازی تصویر (Image Reconstruction):** سیگنال‌های MR کدگذاری شده فضایی، در یک فضای دوبعدی به نام فضای **K (k-space)** ذخیره می‌شوند. سپس با استفاده از یک عملیات ریاضی به نام **تبدیل فوری دوبعدی (2D Fourier Transform)**، داده‌های فضای K به تصویر نهایی در فضای تصویر تبدیل می‌شوند که در آن، شدت هر پیکسل (یا وکسل در تصاویر سه‌بعدی) متناسب با قدرت سیگنال MR از آن نقطه است.

دستگاه: MRI

اصلی

اجزای

یک دستگاه MRI از چندین جزء اصلی تشکیل شده است:

۱. **مگنت اصلی (Main Magnet):** قدرتمندترین و گران‌ترین بخش دستگاه که میدان مغناطیسی بسیار قوی، پایدار و یکنواختی (B_0) را ایجاد می‌کند. قدرت میدان معمولاً با واحد تسلا (Tesla) اندازه‌گیری می‌شود (دستگاه‌های بالینی معمولاً ۱.۵T یا ۳T هستند، اگرچه دستگاه‌های با قدرت بالاتر مانند ۷T نیز در تحقیقات استفاده می‌شوند). (مگنت‌های اصلی می‌توانند از نوع ابررسانا (superconducting)، مقاومتی (resistive) یا دائمی (permanent) باشند که نوع ابررسانا رایج‌ترین است.

۲. **کوئل‌های گرادیان (Gradient Coils):** سه مجموعه کوئل ارتودنسی که در داخل محفظه مگنت اصلی قرار دارند و برای ایجاد گرادیان‌های مغناطیسی خطی در سه جهت فضایی (X, Y, Z) استفاده می‌شوند. این گرادیان‌ها برای انتخاب برش و کدگذاری فضایی سیگنال ضروری هستند. روشن و خاموش شدن سریع این کوئل‌ها، عامل اصلی صدای بلندی است که در طول اسکن MRI شنیده می‌شود.

۳. **کوئل‌های فرکانس رادیویی (RF Coils):** این کوئل‌ها هم برای ارسال پالس‌های RF به بدن و هم برای دریافت سیگنال MR بازگشتی از بافت استفاده می‌شوند. کوئل‌های RF می‌توانند به صورت

کویل‌های بزرگ بدن (body coil) که در داخل دستگاه تعبیه شده‌اند، یا کویل‌های سطحی کوچکتر (surface coils) که نزدیک به ناحیه مورد تصویربرداری قرار می‌گیرند (مانند کویل سر، کویل زانو) باشند. کویل‌های سطحی معمولاً نسبت سیگنال به نویز (SNR) بهتری ارائه می‌دهند.

۴. **سیستم کامپیوتری: (Computer System)** این سیستم وظیفه کنترل تمامی اجزای دستگاه MRI زمان‌بندی پالس‌های RF و گرادیان‌ها، جمع‌آوری و دیجیتال‌سازی سیگنال MR، بازسازی تصویر از داده‌های خام فضای K، و نمایش، ذخیره‌سازی و پردازش تصاویر نهایی را بر عهده دارد.

در: MRI

ایمنی

اگرچه MRI از اشعه یونیزان استفاده نمی‌کند و به طور کلی یک روش تصویربرداری ایمن محسوب می‌شود، اما ملاحظات ایمنی مهمی وجود دارد:

- **میدان مغناطیسی قوی:** میدان مغناطیسی اصلی همواره فعال است. اجسام فرومغناطیسی (مانند ابزارهای فلزی، برخی ایمپلنت‌ها، اشیاء شخصی فلزی) می‌توانند با نیروی زیادی به سمت مرکز مگنت کشیده شوند (اثر پرتابه یا missile effect) که خطرناک است. بیماران با برخی ایمپلنت‌های پزشکی (مانند پیس‌میکرهای قلبی قدیمی، برخی کلیپس‌های آنوریسم مغزی، برخی پروتزهای فلزی) ممکن است نتوانند MRI انجام دهند یا نیاز به ملاحظات خاصی داشته باشند.
- **پالس‌های فرکانس رادیویی: (RF)** انرژی پالس‌های RF می‌تواند در بافت جذب شده و منجر به گرمایش بافت شود. دستگاه‌های MRI دارای سیستم‌های نظارتی برای جلوگیری از گرمایش بیش از حد هستند (محدودیت SAR - Specific Absorption Rate).
- **گرادیان‌های مغناطیسی متغیر:** روشن و خاموش شدن سریع گرادیان‌ها می‌تواند جریان‌های الکتریکی کوچکی را در بدن القا کند که ممکن است منجر به تحریک عصبی محیطی (مانند احساس پرش عضلانی) شود. این گرادیان‌ها همچنین عامل صدای بلند و کوبنده‌ای هستند که در طول اسکن شنیده می‌شود و استفاده از محافظ گوش برای بیماران ضروری است.
- **مواد حاجب: (Contrast Agents)** در برخی موارد، برای بهبود کنتراست تصویر و مشاهده بهتر برخی ساختارها یا پاتولوژی‌ها (مانند تومورها یا التهاب)، از مواد حاجب مبتنی بر گادولینیوم (Gadolinium-based contrast agents - GBCAs) به صورت وریدی استفاده می‌شود. اگرچه این مواد به طور کلی ایمن هستند، اما در بیماران با نارسایی شدید کلیوی، خطر نادر از یک بیماری به نام فیروز سیستمیک نفروژنیک (NSF) وجود دارد. همچنین نگرانی‌هایی در مورد تجمع مقادیر کم گادولینیوم در مغز و سایر بافت‌ها پس از تزریقات مکرر مطرح شده است.

- **کلاستروفوبیا (Claustrophobia):** قرار گرفتن در فضای تنگ و محصور دستگاه MRI برای برخی بیماران می‌تواند باعث اضطراب و ترس از فضای بسته شود.

درک این اصول بنیادین MRI برای تفسیر صحیح تصاویر و همچنین برای درک نحوه عملکرد سکانس‌های مختلف تصویربرداری که در بخش بعدی مورد بحث قرار خواهند گرفت، ضروری است.

۲-۲-۲. انواع سکانس‌های MRI مرتبط با بیماری‌های عصبی (با تمرکز بر موارد مرتبط با آلزایمر)

سکانس پالس (Pulse Sequence) در MRI به مجموعه‌ای از پالس‌های RF، گرادیان‌های مغناطیسی و زمان‌بندی‌های دقیق بین آن‌ها اطلاق می‌شود که برای تولید نوع خاصی از کنتراست تصویر طراحی شده است. با تغییر پارامترهای سکانس مانند زمان تکرار (Repetition Time - TR)، زمان اکو (Echo Time - TE) و زاویه چرخش (flip angle)، می‌توان تصاویر را به گونه‌ای وزن‌دار کرد که ویژگی‌های مختلف بافت (مانند چگالی پروتون، زمان‌های آرامش T1 و T2، انتشار آب، جریان خون و غیره) برجسته شوند. در زمینه بیماری‌های عصبی و به‌ویژه آلزایمر، چندین سکانس MRI کاربرد گسترده‌ای دارند:

- **سکانس‌های وزن‌دار: T1 (T1-weighted - T1W)**

- **اصول:** این سکانس‌ها با استفاده از TR و TE کوتاه طراحی می‌شوند (TR معمولاً در محدوده ۷۰۰-۳۰۰ میلی‌ثانیه و TE در محدوده ۱۰-۲۰ میلی‌ثانیه). (در این شرایط، کنتراست تصویر عمدتاً تحت تأثیر تفاوت در زمان آرامش T1 بافت‌های مختلف است. بافت‌هایی که T1 کوتاه‌تری دارند (مانند چربی و ماده سفید مغز که حاوی میلین است) سریع‌تر مغناطش طولی خود را بازیابی می‌کنند و در نتیجه سیگنال قوی‌تری تولید کرده و در تصویر روشن‌تر به نظر می‌رسند. در مقابل، بافت‌هایی با T1 بلند (مانند مایع مغزی-نخاعی CSF - و ماده خاکستری) سیگنال ضعیف‌تری داشته و تیره‌تر دیده می‌شوند.

- **کاربرد در آلزایمر:** تصاویر T1W برای ارزیابی آناتومی کلی مغز و شناسایی آتروفی ساختاری بسیار مفید هستند. کنتراست خوب بین ماده خاکستری و ماده سفید، امکان تشخیص و کمی‌سازی کاهش حجم در نواحی خاص مانند هیپوکامپ، قشر انتورینال و سایر نواحی قشری را فراهم می‌کند که از مشخصه‌های آلزایمر است. تصاویر T1W با رزولوشن بالا (به‌ویژه سکانس‌های سه‌بعدی) پایه اصلی برای تکنیک‌های مورفومتری و حجم‌سنجی هستند که در تحقیقات و گاهی در بالین برای پیگیری پیشرفت بیماری استفاده می‌شوند.

- **سکانس‌های وزن‌دار: T2 (T2-weighted - T2W)**

- **اصول:** این سکانس‌ها با استفاده از TR و TE بلند طراحی می‌شوند (TR معمولاً در محدوده ۶۰۰۰-۲۰۰۰ میلی‌ثانیه و TE در محدوده ۸۰-۱۲۰ میلی‌ثانیه). (در این شرایط، کنتراست تصویر عمدتاً تحت تأثیر تفاوت در زمان آرامش T2 بافت‌های مختلف است. بافت‌هایی که T2 بلندتری دارند) مانند مایعات ساکن مانند CSF، ادم، التهاب و بسیاری از ضایعات پاتولوژیک (کندتر هم‌فازی خود را از دست می‌دهند و در نتیجه سیگنال قوی‌تری تولید کرده و در تصویر روشن‌تر به نظر می‌رسند. ماده سفید و خاکستری معمولاً سیگنال متوسطی دارند).

- **کاربرد در آلزایمر:** تصاویر T2W برای شناسایی ضایعات پاتولوژیک در مغز، از جمله هایپراینتنسیتی‌های ماده سفید (WMHs) که با بیماری عروق کوچک مغزی و پیری مرتبط هستند و در بیماران آلزایمر نیز شایع‌اند، بسیار حساس هستند. این تصاویر همچنین برای رد سایر علل دمانس مانند سکته‌های مغزی متعدد یا تومورها مفیدند.

• سکانس: FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery)

- **اصول FLAIR:** یک نوع سکانس T2-weighted اصلاح شده است که با استفاده از یک پالس معکوس‌کننده اولیه و زمان‌بندی دقیق (زمان معکوس‌سازی TI - ، سیگنال مایعات آزاد مانند CSF را سرکوب (null) می‌کند، به طوری که CSF در تصویر تیره به نظر می‌رسد. این امر باعث می‌شود که ضایعاتی که در مجاورت CSF قرار دارند (مانند ضایعات پری‌ونتریکلار یا زیر قشری) یا ضایعاتی که در تصاویر T2W معمولی به دلیل سیگنال بالای CSF ممکن است پوشانده شوند، بهتر دیده شوند.

- **کاربرد در آلزایمر:** سکانس FLAIR به‌ویژه برای ارزیابی هایپراینتنسیتی‌های ماده سفید (WMHs) بسیار حساس و مفید است. بار و توزیع WMH ها در بیماران آلزایمر می‌تواند با شدت بیماری و پیش‌آگهی مرتبط باشد.

• تصویربرداری وزن‌دار انتشار: (Diffusion-Weighted Imaging - DWI)

- **اصول DWI:** به حرکت براونی (تصادفی) مولکول‌های آب در بافت حساس است. در این سکانس، گرادیان‌های قوی و متقارنی قبل و بعد از یک پالس RF 180 درجه اعمال می‌شوند. در بافت‌هایی که انتشار آب آزاد است (مانند CSF)، حرکت مولکول‌های آب باعث از دست رفتن قابل توجه سیگنال می‌شود. اما در بافت‌هایی که انتشار آب محدود شده است (مانند در سکتة مغزی ایسکمیک حاد که ادم سیتوتوکسیک رخ می‌دهد)، حرکت مولکول‌های آب کمتر بوده و سیگنال کمتری از دست می‌رود، در نتیجه این نواحی در تصویر DWI روشن

به نظر می‌رسند. نتیجه DWI معمولاً به صورت یک نقشه ضریب انتشار ظاهری (Apparent Diffusion Coefficient - ADC map) نیز نمایش داده می‌شود که در آن، نواحی با انتشار محدود، ADC پایین و سیگنال تیره دارند.

○ کاربرد در آلزایمر: اگرچه کاربرد اصلی DWI در تشخیص زودهنگام سکته مغزی است، اما می‌تواند تغییرات میکرو ساختاری را در بیماری‌های نورودژنراتیو نیز منعکس کند. برخی مطالعات تغییراتی در مقادیر ADC در نواحی خاص مغز بیماران آلزایمر گزارش کرده‌اند.

• تصویربرداری تانسور انتشار: (Diffusion Tensor Imaging - DTI)

○ اصول DTI: یک فرم پیشرفته‌تر از DWI است که نه تنها میزان انتشار آب، بلکه جهت‌گیری غالب انتشار را در هر وکسل به صورت یک تانسور سه‌بعدی اندازه‌گیری می‌کند. در بافت‌هایی با ساختار منظم مانند دسته‌های ماده سفید مغز که آکسون‌ها به موازات هم قرار گرفته‌اند، انتشار آب در امتداد آکسون‌ها بیشتر از جهت عمود بر آن‌ها است (انتشار ناهمسانگرد یا anisotropic). تانسور انتشار، چندین شاخص کمی به دست می‌آید، از جمله:

▪ ناهمسانگردی کسری: (Fractional Anisotropy - FA) معیاری از درجه جهت‌دار بودن انتشار (بین ۰ برای انتشار کاملاً ایزوتروپیک مانند CSF، تا ۱ برای انتشار کاملاً در یک جهت FA). (بالا نشان‌دهنده یکپارچگی بیشتر دسته‌های ماده سفید است).

▪ انتشارپذیری میانگین: (Mean Diffusivity - MD) میانگین میزان انتشار در تمام جهات.

▪ انتشارپذیری محوری: (Axial Diffusivity - AD) میزان انتشار در امتداد جهت اصلی انتشار (موازی با آکسون‌ها).

▪ انتشارپذیری شعاعی: (Radial Diffusivity - RD) میانگین میزان انتشار در دو جهت عمود بر جهت اصلی انتشار (عمود بر آکسون‌ها). افزایش RD اغلب با آسیب میلین مرتبط است.

○ کاربرد در آلزایمر DTI: برای بررسی یکپارچگی و آسیب میکرو ساختاری ماده سفید در آلزایمر بسیار مفید است. مطالعات متعدد کاهش FA و افزایش MD، AD و RD را در دسته‌های مختلف ماده سفید بیماران آلزایمر (مانند فورنیکس، سینگولوم، کورپوس کالوزوم، دسته‌های انجمنی بلند مانند فاسیکولوس طولی فوقانی و تحتانی) گزارش کرده‌اند که

نشان‌دهنده آسیب آکسونی، دمی‌لیناسیون و اختلال در اتصال‌پذیری ساختاری است DTI . همچنین امکان **تراکتوگرافی (Tractography)** را فراهم می‌کند که به بازسازی سه‌بعدی مسیرهای عصبی (تراکت‌ها) و ارزیابی کمی اتصال‌پذیری ساختاری بین نواحی مختلف مغز می‌پردازد.

- **سکانس‌های سه‌بعدی: (3D Sequences)**

- **اصول:** این سکانس‌ها (مانند ۳ T1W D نظیر-MPRAGE: Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo، یا SPGR: Spoiled Gradient Recalled Echo) کل حجم مغز را با وکسل‌های کوچک و ایزوتروپیک (با ابعاد یکسان در هر سه جهت) تصویربرداری می‌کنند. این امر امکان بازسازی تصاویر با کیفیت بالا در هر صفحه دلخواه (آگزیکال، سائیتال، کرونال یا مایل) را پس از جمع‌آوری داده‌ها فراهم می‌کند.
- **کاربرد در آلزایمر:** تصاویر سه‌بعدی T1W با رزولوشن بالا، استاندارد طلایی برای تحلیل‌های کمی دقیق ساختارهای مغزی مانند حجم‌سنجی نواحی خاص، اندازه‌گیری ضخامت قشر و VBM هستند. این سکانس‌ها برای پیگیری تغییرات طولی آتروفی در طول زمان نیز بسیار مناسب‌اند.

- **اشاره مختصر به سکانس‌های دیگر) در صورت نیاز و ارتباط با AI در آلزایمر:**

- **تصویربرداری وزن‌دار حساسیت مغناطیسی (Susceptibility-Weighted Imaging - SWI):** این سکانس به تفاوت در حساسیت مغناطیسی بین بافت‌ها بسیار حساس است و برای تشخیص خونریزی‌های کوچک (میکروبلیدها)، رسوب آهن و کلسیفیکاسیون مفید است. میکروبلیدهای مغزی در بیماران آلزایمر، به‌ویژه آن‌هایی که دارای آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی (Cerebral Amyloid Angiopathy - CAA) هستند، شایع‌ترند.

- **تصویربرداری پرفیوژن با نشانه‌گذاری اسپین شریانی (Arterial Spin Labeling - ASL MRI):** یک تکنیک MRI غیرتهاجمی (بدون نیاز به ماده حاجب) برای اندازه‌گیری کمی جریان خون مغزی (Cerebral Blood Flow - CBF) است. این روش با نشانه‌گذاری مغناطیسی خون شریانی قبل از ورود به مغز و سپس تصویربرداری از مغز پس از رسیدن این خون نشانه‌دار شده، عمل می‌کند. کاهش CBF در نواحی خاص مغز (الگوی هیپوپرفیوژن مشابه FDG-PET) در بیماران آلزایمر گزارش شده است.

○ **MRI عملکردی fMRI: (Functional MRI - fMRI)** تغییرات در فعالیت عصبی را به طور غیرمستقیم از طریق اندازه‌گیری تغییرات در سطح اکسیژن خون (اثر-BOLD: Blood-Oxygen-Level Dependent) تشخیص می‌دهد. **fMRI** حالت استراحت (**Resting-state fMRI - rs-fMRI**) که در آن فعالیت خودبه‌خودی مغز در غیاب یک وظیفه خاص بررسی می‌شود، برای مطالعه شبکه‌های عملکردی مغز (مانند شبکه حالت پیش‌فرض **Default Mode Network** - ، شبکه توجه، شبکه اجرایی (و تغییرات در اتصال‌پذیری عملکردی بین نواحی مختلف مغز در آلزایمر بسیار مورد استفاده قرار گرفته است.

انتخاب سکانس یا ترکیبی از سکانس‌های MRI به سؤال بالینی یا تحقیقی خاص بستگی دارد. در زمینه آلزایمر، ترکیبی از سکانس‌های **T1W** ترجیحاً سه‌بعدی (، **T2W**، **FLAIR** و گاهی **DTI** یا **ASL** معمولاً برای ارزیابی جامع استفاده می‌شود.

۳-۲-۲. تغییرات ساختاری مغز در آلزایمر قابل مشاهده در MRI

MRI ساختاری نقش کلیدی در شناسایی و کمی‌سازی تغییرات نورودژنراتیو مرتبط با بیماری آلزایمر ایفا می‌کند. این تغییرات، که عمدتاً به صورت آتروفی (از دست رفتن بافت) و آسیب ماده سفید ظاهر می‌شوند، الگوهای نسبتاً مشخصی را در طول پیشرفت بیماری دنبال می‌کنند.

• الگوهای آتروفی: (Patterns) (Atrophy)

آتروفی مغزی یکی از بارزترین یافته‌های MRI در بیماران آلزایمر است و با از دست رفتن نورون‌ها، سیناپس‌ها و دندریت‌ها ایجاد می‌شود.

○ **آتروفی لوب تمپورال میانی: (Medial Temporal Lobe - MTL)** این ناحیه، که شامل هیپوکامپ، قشر انتورینال، قشر پری‌رینال و آمیگدال است، یکی از اولین و شدیدترین مناطقی است که در آلزایمر تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

▪ **هیپوکامپ: (Hippocampus)** کاهش حجم هیپوکامپ (آتروفی هیپوکامپ) یکی از شناخته‌شده‌ترین و معتبرترین نشانگرهای MRI برای آلزایمر است. هیپوکامپ نقش حیاتی در تشکیل حافظه جدید دارد و آتروفی آن با مشکلات حافظه اپیزودیک که از علائم اولیه آلزایمر است، ارتباط نزدیکی دارد. آتروفی هیپوکامپ می‌تواند در مرحله **MCI** و حتی گاهی پیش از آن شروع شود و با پیشرفت بیماری

تشدید می‌گردد. نرخ آتروفی هیپوکامپ در طول زمان نیز یک نشانگر حساس برای پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان‌های بالقوه است.

▪ **قشر انتورینال (Entorhinal Cortex):** این ناحیه به عنوان دروازه اصلی ورودی و خروجی اطلاعات به هیپوکامپ عمل می‌کند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که آتروفی قشر انتورینال ممکن است حتی زودتر از آتروفی هیپوکامپ در سیر بیماری آلزایمر رخ دهد و یک پیش‌بینی‌کننده قوی برای تبدیل MCI به دمانس آلزایمر باشد.

▪ **آمیگدال (Amygdala):** آمیگدال که در پردازش هیجانات نقش دارد، نیز در آلزایمر دچار آتروفی می‌شود، اگرچه ممکن است شدت آن کمتر از هیپوکامپ باشد.

○ **گسترش آتروفی به سایر نواحی قشری:** با پیشرفت بیماری، آتروفی از MTL به سایر نواحی قشر مغز گسترش می‌یابد. این الگو تا حدی با مراحل براک پاتولوژی تاو همخوانی دارد:

▪ **لوب پرییتال (Parietal Lobe):** نواحی مانند پره کونئوس (Precuneus) و قشر سینگولیت خلفی (Posterior Cingulate Cortex)، که بخش‌هایی از شبکه حالت پیش‌فرض هستند، اغلب در مراحل اولیه تا متوسط آلزایمر دچار آتروفی و هیپومتابولیسم می‌شوند.

▪ **لوب تمپورال جانبی (Lateral Temporal Lobe):** آتروفی در این نواحی می‌تواند با مشکلات زبانی (مانند آنومی) همراه باشد.

▪ **لوب فرونتال (Frontal Lobe):** در مراحل بعدی بیماری، آتروفی به لوب فرونتال نیز گسترش می‌یابد و منجر به اختلال در عملکردهای اجرایی و تغییرات رفتاری می‌شود.

▪ در نهایت، در مراحل پیشرفته آلزایمر، **آتروفی منتشر قشری (Diffuse Cortical Atrophy)** مشاهده می‌شود.

○ **بزرگ شدن بطن‌ها (Ventricular Enlargement):** به دلیل کاهش حجم بافت مغزی اطراف (آتروفی ex vacuo)، بطن‌های مغزی، به‌ویژه بطن‌های جانبی و بطن سوم، بزرگ می‌شوند. میزان بزرگ شدن بطن‌ها می‌تواند به عنوان یک شاخص غیرمستقیم از آتروفی کلی مغز در نظر گرفته شود.

- **گشاد شدن شیارهای مغزی (Sulcal Widening):** به موازات آتروفی قشر، شیارهای بین شکنج‌های (gyri) مغزی نیز گشادتر به نظر می‌رسند.

• تغییرات ماده سفید:

علاوه بر آتروفی ماده خاکستری، تغییرات در ماده سفید نیز در آلزایمر شایع است.

- **هایپراینتنسیتی‌های ماده سفید (WMHs) در T2/FLAIR:** همانطور که قبلاً ذکر شد، WMHها در بیماران آلزایمر شایع هستند و بار آنها با افزایش سن و عوامل خطر عروقی افزایش می‌یابد. اگرچه WMHها برای آلزایمر اختصاصی نیستند، اما وجود آنها می‌تواند با شدت بیشتر نقص شناختی، پیشرفت سریع‌تر بیماری و پاسخ ضعیف‌تر به برخی درمان‌ها همراه باشد WMH. ها ممکن است نشان‌دهنده آسیب به سد خونی-مغزی، التهاب، ایسکمی مزمن یا اختلال در مسیرهای پاکسازی مایعات مغزی باشند و می‌توانند به طور مستقل یا در تعامل با پاتولوژی آمیلوئید و تاو به نورودژنراسیون کمک کنند.

- **تغییرات میکرو ساختاری در DTI: DTI** نشان داده است که یکپارچگی میکرو ساختاری ماده سفید در آلزایمر مختل می‌شود، حتی در نواحی که در MRI ساختاری معمولی طبیعی به نظر می‌رسند. کاهش FA و افزایش MD در دسته‌های ماده سفید مهمی مانند فورنیکس (که هیپوکامپ را به سایر نواحی متصل می‌کند)، سینگولوم (بخشی از سیستم لیمبیک)، کورپوس کالوزوم (که دو نیمکره را به هم متصل می‌کند) و دسته‌های انجمنی بلند (که نواحی مختلف قشری را در یک نیمکره به هم متصل می‌کنند) گزارش شده است. این تغییرات نشان‌دهنده آسیب آکسونی (Wallerian degeneration) ثانویه به مرگ نورون‌ها در ماده خاکستری (و/یا دمیلیناسیون اولیه است و می‌تواند منجر به اختلال در اتصال‌پذیری ساختاری و عملکردی شبکه‌های مغزی شود).

• اهمیت کمی‌سازی تغییرات ساختاری:

ارزیابی بصری و کیفی آتروفی توسط رادیولوژیست‌ها ممکن است دارای تنوع بین فردی باشد و برای تشخیص تغییرات ظریف اولیه یا پیگیری دقیق پیشرفت بیماری کافی نباشد. بنابراین، روش‌های کمی‌سازی خودکار یا نیمه‌خودکار برای اندازه‌گیری حجم نواحی خاص (مانند حجم هیپوکامپ)، ضخامت قشر، بار WMHها و شاخص‌های DTI توسعه یافته‌اند. این روش‌ها امکان مقایسه عینی‌تر با داده‌های هنجاری، پیگیری تغییرات در طول زمان و استفاده از این مقادیر به عنوان ویژگی در مدل‌های یادگیری ماشین برای تشخیص و پیش‌بینی را فراهم می‌کنند.

• محدودیت‌های MRI ساختاری به تنهایی:

با وجود ارزش زیاد MRI ساختاری، باید توجه داشت که الگوهای آتروفی مشاهده شده در آلزایمر

ممکن است با فرآیند پیری طبیعی (به میزان کمتر) و همچنین با سایر بیماری‌های نورودژنراتیو و دمانس‌ها (مانند دمانس فرونتوتمپورال که الگوی آتروفی متفاوتی دارد، یا دمانس عروقی که با ضایعات ایسکمیک همراه است) همپوشانی داشته باشد. بنابراین، تشخیص آلزایمر تنها بر اساس MRI ساختاری معمولاً امکان‌پذیر نیست و باید با سایر اطلاعات بالینی، عصب-روان‌شناختی و در صورت لزوم، بیومارکرهای دیگر (مانند CSF یا PET) ترکیب شود. با این حال، MRI ساختاری یک ابزار بسیار قدرتمند برای رد سایر علل، حمایت از تشخیص بالینی، پیگیری پیشرفت بیماری و به عنوان یک منبع غنی از داده برای مدل‌های هوش مصنوعی است.

۲-۳. الکتروانسفالوگرافی (EEG)

الکتروانسفالوگرافی (Electroencephalography - EEG) یک روش الکتروفیزیولوژیک غیرتهاجمی است که فعالیت الکتریکی خودبه‌خودی مغز را از طریق الکترودهای قرار گرفته بر روی پوست سر (جمجمه) ثبت می‌کند. به دلیل رزولوشن زمانی بسیار بالا (در حد میلی‌ثانیه)، هزینه نسبتاً پایین، قابلیت حمل و ایمنی، ابزاری ارزشمند برای ارزیابی عملکرد مغز در شرایط مختلف، از جمله اختلالات عصبی و روانپزشکی، صرع، اختلالات خواب و همچنین در تحقیقات علوم اعصاب شناختی است. در زمینه بیماری آلزایمر، EEG می‌تواند اطلاعات مفیدی در مورد تغییرات در فعالیت الکتریکی پایه، اتصال‌پذیری عملکردی و پردازش اطلاعات در مغز ارائه دهد.

۲-۳-۱. اصول و مبانی EEG

- **منشأ سیگنال EEG:** سیگنال EEG عمدتاً منعکس‌کننده مجموع پتانسیل‌های پس‌سیناپسی (Postsynaptic Potentials - PSPs) تعداد زیادی از نورون‌های هرمی قشر مغز است که به صورت همزمان و هم‌جهت فعالیت می‌کنند. نورون‌های هرمی به دلیل آرایش عمودی و موازی خود در قشر مغز، دایپول‌های الکتریکی کوچکی ایجاد می‌کنند که میدان‌های الکتریکی آن‌ها تا سطح پوست سر منتشر شده و توسط الکترودهای EEG قابل ثبت است. اگرچه پتانسیل‌های عمل (Action Potentials - APs) نیز در فعالیت عصبی نقش دارند، اما به دلیل مدت زمان کوتاه و عدم همزمانی کافی، سهم کمتری در سیگنال EEG ثبت شده از سطح جمجمه دارند. بنابراین، EEG بیشتر نشان‌دهنده فعالیت سیناپسی ورودی به نورون‌های قشری و میزان همزمانی (synchrony) در جمعیت‌های نورونی است.

- **ثبت EEG:** برای ثبت EEG ، الکترودهای کوچکی (معمولاً از جنس نقره/کلرید نقره) با استفاده از یک ژل یا خمیر رسانا بر روی نقاط خاصی از پوست سر بیمار مطابق با یک سیستم استاندارد جایگذاری الکترودها، مانند سیستم بین‌المللی ۱۰-۲۰ (International 10-20 System) یا سیستم‌های با تراکم بالاتر (مانند سیستم ۱۰-۱۰ یا ۵-۱۰)، قرار می‌گیرند. سیستم ۱۰-۲۰ از فواصل ۱۰٪ و ۲۰٪ بین نقاط مرجع آناتومیک روی جمجمه (مانند نازیون، اینیون و نقاط پیش گوشی) برای تعیین محل الکترودها استفاده می‌کند و نام‌گذاری الکترودها بر اساس ناحیه مغزی زیرین آن‌ها است (F: فرونتال، C: مرکزی، P: پری‌تال، T: تمپورال، O: اکسیپیتال؛ اعداد فرد برای نیمکره چپ و اعداد زوج برای نیمکره راست، و Z برای خط میانی). سیگنال‌های الکتریکی ضعیف (در حد میکروولت) دریافت شده توسط الکترودها، توسط آمپلی‌فایرها (amplifiers) تقویت شده، توسط فیلترها (filters) برای حذف نویزهای ناخواسته (مانند نویز برق شهر ۵۰ یا ۶۰ هرتز) و محدود کردن پهنای باند فرکانسی مورد نظر پردازش شده، و سپس توسط یک مبدل آنالوگ به دیجیتال (ADC) به داده‌های دیجیتال تبدیل و در کامپیوتر ذخیره و نمایش داده می‌شوند. EEG می‌تواند به روش‌های مختلفی نمایش داده شود که به آن مونتاژ (montage) گفته می‌شود. در مونتاژ رفرنسیال (referential montage) ، هر الکترودها فعال به یک الکترودها مرجع مشترک (مانند لاله گوش، ماستوئید یا یک مرجع میانگین) متصل می‌شود. در مونتاژ بای‌پولار (bipolar montage)، تفاوت پتانسیل بین جفت الکترودهای مجاور نمایش داده می‌شود.

- **مشخصات سیگنال EEG:** سیگنال EEG با مشخصات مختلفی توصیف می‌شود:

- **دامنه (Amplitude):** میزان ولتاژ سیگنال، معمولاً در حد ۱۰ تا ۱۰۰ میکروولت.
- **فرکانس (Frequency):** تعداد نوسانات در ثانیه، اندازه‌گیری شده با هرتز (Hz). فعالیت EEG به باندهای فرکانسی مختلفی تقسیم می‌شود که در بخش بعدی توضیح داده خواهد شد.
- **مورفولوژی (Morphology):** شکل امواج EEG مانند امواج سینوسی، تیز، اسپایک.
- **همزمانی (Synchrony):** میزان هماهنگی فعالیت بین نواحی مختلف مغز.

- **آرتیفکتهای در EEG:** سیگنال EEG به دلیل دامنه پایین خود، به شدت مستعد آلودگی با سیگنال‌های الکتریکی ناخواسته یا آرتیفکتهای (artifacts) است. آرتیفکتهای می‌توانند منشأ فیزیولوژیک یا غیرفیزیولوژیک داشته باشند:

- **آرتیفکتهای فیزیولوژیک:** شامل پتانسیل‌های ناشی از حرکت چشم) الکترواکولوگرام - EOG، پلک زدن، فعالیت عضلانی) الکترومیوگرام EMG - ، به‌ویژه از عضلات صورت و گردن)، ضربان قلب) الکتروکاردیوگرام ECG - ، تنفس و تعریق.
- **آرتیفکتهای غیرفیزیولوژیک (تکنیکی):** شامل نویز برق شهر (۵۰ یا ۶۰ هرتز)، حرکت الکتروود، امپدانس ضعیف الکتروود-پوست، و تداخل از سایر وسایل الکتریکی. شناسایی و حذف یا کاهش تأثیر آرتیفکتهای یک مرحله مهم در پردازش و تحلیل سیگنال EEG است و می‌تواند با استفاده از روش‌های مختلفی مانند فیلترینگ، بازرسی چشمی، تحلیل مؤلفه‌های مستقل (Independent Component Analysis - ICA) یا سایر الگوریتم‌های خودکار انجام شود.

• مزایای EEG:

- **رزولوشن زمانی بسیار بالا EEG:** می‌تواند تغییرات فعالیت الکتریکی مغز را با دقت میلی‌ثانیه ثبت کند که برای مطالعه دینامیک سریع فرآیندهای شناختی و عصبی ایده‌آل است.
- **غیرتهاجمی و ایمن:** ثبت EEG هیچ‌گونه درد یا ناراحتی قابل توجهی برای بیمار ایجاد نمی‌کند و از اشعه یونیزان یا میدان‌های مغناطیسی قوی استفاده نمی‌کند، بنابراین می‌توان آن را به طور مکرر و حتی در گروه‌های حساس مانند کودکان یا زنان باردار استفاده کرد.
- **نسبتاً ارزان و قابل حمل:** در مقایسه با سایر روش‌های تصویربرداری عصبی مانند MRI یا PET، دستگاه‌های EEG نسبتاً ارزان‌تر، کوچکتر و قابل حمل‌تر هستند که امکان استفاده از آن‌ها را در محیط‌های مختلف بالینی و تحقیقاتی فراهم می‌کند.
- **امکان ثبت طولانی‌مدت EEG:** می‌تواند برای مدت زمان طولانی (چندین ساعت یا حتی چند روز در مانیتورینگ صرع یا بررسی خواب) ثبت شود.

• محدودیت‌های EEG:

- **رزولوشن فضایی پایین:** به دلیل اینکه سیگنال EEG از سطح جمجمه ثبت می‌شود و تحت تأثیر اثرات حجمی رسانایی بافت‌های بین منبع مغزی و الکتروود (مانند استخوان جمجمه و پوست سر) قرار می‌گیرد، توانایی EEG در مکان‌یابی دقیق منابع فعالیت در داخل مغز (رزولوشن فضایی) محدود است (معمولاً در حد چندین سانتی‌متر). این مشکل به عنوان "مسئله معکوس (EEG inverse problem)" EEG شناخته می‌شود.

○ حساسیت به آرتیفکتهای: همانطور که ذکر شد، سیگنال EEG به شدت به آرتیفکتهای مختلف حساس است که می‌تواند تفسیر داده‌ها را دشوار کند.

○ دشواری در ثبت فعالیت از ساختارهای عمقی مغز EEG: عمدتاً به فعالیت قشر مغز حساس است و فعالیت ساختارهای عمقی‌تر مغز (مانند هیپوکامپ یا تالاموس) به خوبی توسط الکترودهای سطحی ثبت نمی‌شود مگر اینکه فعالیت آن‌ها بسیار قوی و همزمان باشد.

۲-۳-۲. باندهای فرکانسی EEG و ارتباط آن‌ها با فعالیت‌های مغزی

فعالیت الکتریکی مغز که توسط EEG ثبت می‌شود، شامل ترکیبی از امواج با فرکانس‌ها و دامنه‌های مختلف است. این فعالیت معمولاً با استفاده از تحلیل طیفی (مانند تبدیل فوریه سریع (FFT) - به باندهای فرکانسی استاندارد تقسیم می‌شود که هر کدام با حالات مختلف هوشیاری، فعالیت‌های شناختی و وضعیت‌های پاتولوژیک مرتبط هستند:

- **امواج دلتا: (Delta waves)** فرکانس ۰.۵ تا ۴ هرتز. این امواج آهسته‌ترین و معمولاً با بیشترین دامنه هستند. در بزرگسالان بیدار، فعالیت دلتا به طور معمول کم است، اما در خواب عمیق بدون حرکات سریع چشم (NREM sleep stages 3 & 4)، که به عنوان خواب موج آهسته (Slow Wave Sleep یا SWS) نیز شناخته می‌شود) غالب است. افزایش فعالیت دلتا در حالت بیداری در بزرگسالان می‌تواند نشانه‌ای از آسیب مغزی منتشر (مانند در آنسفالوپاتی‌ها، دمانس‌های پیشرفته) یا ضایعات کانونی عمقی باشد.

- **امواج تتا: (Theta waves)** فرکانس ۴ تا ۸ هرتز. فعالیت تتا در حالت خواب‌آلودگی، مراحل اولیه خواب (NREM stage 1)، مدیتیشن عمیق و همچنین در طول برخی فرآیندهای شناختی مانند یادگیری، حافظه کاری و جهت‌یابی فضایی (به‌ویژه در هیپوکامپ) مشاهده می‌شود. افزایش غیرطبیعی فعالیت تتا در حالت بیداری می‌تواند در برخی اختلالات عصبی مانند آلزایمر یا پس از آسیب‌های مغزی دیده شود.

- **امواج آلفا: (Alpha waves)** فرکانس ۸ تا ۱۳ هرتز. امواج آلفا مشخصه حالت بیداری آرام و ریلکس با چشمان بسته هستند و بیشترین دامنه را معمولاً در نواحی پس‌سری (Occipital) و گاهی پری‌تال و فرونتال دارند. با باز کردن چشم‌ها، تمرکز ذهنی یا انجام یک وظیفه شناختی، فعالیت آلفا کاهش می‌یابد یا مسدود می‌شود (پدیده "alpha blocking" یا "desynchronization" ریتیم آلفا با سطح هوشیاری، توجه و پردازش اطلاعات دیداری مرتبط است. فرکانس و دامنه آلفا با افزایش سن ممکن است تغییر کند.

- **امواج بتا (Beta waves):** فرکانس ۱۳ تا ۳۰ هرتز. امواج بتا معمولاً دامنه کمتری نسبت به آلفا دارند و با حالت بیداری فعال، هوشیاری، تمرکز، تفکر، اضطراب و فعالیت‌های شناختی پیچیده مرتبط هستند. فعالیت بتا در نواحی فرونتال و مرکزی شایع‌تر است. مصرف برخی داروها مانند بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها می‌تواند فعالیت بتا را افزایش دهد.

- **امواج گاما (Gamma waves):** فرکانس بالاتر از ۳۰ هرتز (معمولاً ۳۰ تا ۱۰۰ هرتز یا بیشتر). امواج گاما دامنه بسیار پایینی دارند و ثبت دقیق آن‌ها از سطح مجمله به دلیل حساسیت به آرتیفکت‌های عضلانی دشوار است. فعالیت گاما با عملکردهای شناختی سطح بالا مانند یکپارچه‌سازی اطلاعات حسی، توجه انتخابی، حافظه کاری، یادگیری و آگاهی (consciousness) مرتبط دانسته شده است. اختلال در فعالیت گاما در برخی بیماری‌های عصبی و روانپزشکی گزارش شده است.

این باندهای فرکانسی ثابت نیستند و ممکن است همپوشانی داشته باشند. همچنین، فعالیت در این باندها می‌تواند با سن، وضعیت هوشیاری، وظایف شناختی، داروها و وضعیت‌های پاتولوژیک تغییر کند. تحلیل کمی EEG (qEEG) با استفاده از روش‌های پردازش سیگنال، امکان استخراج ویژگی‌های دقیق‌تری از این باندها (مانند توان مطلق و نسبی، فرکانس پیک، هم‌نوسانی) را فراهم می‌کند که برای تشخیص و پیگیری بیماری‌ها مفید است.

۳-۲-۳. الگوهای EEG مرتبط با آلزایمر (و سایر بیماری‌های عصبی مرتبط با دمانس)

بیماری آلزایمر با تغییرات مشخصی در فعالیت الکتریکی مغز همراه است که می‌تواند توسط EEG ثبت و با استفاده از روش‌های کمی (qEEG) تحلیل شود. این تغییرات منعکس‌کننده اختلال در عملکرد سیناپسی، از دست رفتن نورون‌ها و اختلال در اتصال‌پذیری شبکه‌های عصبی در مغز بیماران است. اگرچه هیچ یافته EEG به تنهایی برای آلزایمر پاتوگنومونیک (یعنی منحصر به فرد و قطعی) نیست، اما ترکیب چندین الگوی غیرطبیعی می‌تواند به تشخیص، ارزیابی شدت بیماری و گاهی پیش‌بینی پیشرفت آن کمک کند.

- **کند شدن فعالیت پس‌زمینه (Slowing of Background Activity):**

این یکی از شایع‌ترین و پایدارترین یافته‌های EEG در بیماران آلزایمر است و با پیشرفت بیماری تشدید می‌شود. کند شدن به صورت زیر تظاهر می‌کند:

- **افزایش توان در باندهای فرکانسی آهسته:** افزایش قابل توجه در توان مطلق و نسبی امواج دلتا (۰.۵-۴ هرتز) و تتا (۴-۸ هرتز) در مقایسه با افراد سالم هم‌سن. این افزایش معمولاً در نواحی تمپورال و پری‌تال بارزتر است اما می‌تواند به صورت منتشر نیز دیده شود.

○ کاهش توان در باندهای فرکانسی سریع تر: کاهش در توان مطلق و نسبی امواج آلفا (۸-۱۳ هرتز) و گاهی بتا (۱۳-۳۰ هرتز). این پدیده به همراه افزایش امواج آهسته، به عنوان "جابجایی به چپ (leftward shift)" در طیف توان EEG شناخته می‌شود.

○ کاهش فرکانس پیک آلفا: (Peak Alpha Frequency - PAF) فرکانس غالب در باند آلفا، که به طور طبیعی در افراد سالم حدود ۱۰ هرتز است، در بیماران آلزایمر به سمت مقادیر پایین‌تر (مثلاً به ۸ یا ۹ هرتز یا حتی کمتر در مراحل پیشرفته) کاهش می‌یابد. کاهش PAF با شدت نقص شناختی همبستگی دارد.

○ این الگوهای کند شدن EEG نه تنها در آلزایمر، بلکه در سایر دمانس‌ها (مانند دمانس عروقی، دمانس با اجسام لویی) و همچنین در سایر شرایطی که باعث اختلال عملکرد مغزی منتشر می‌شوند (مانند آنسفالوپاتی‌های متابولیک یا توکسیک) نیز دیده می‌شود، بنابراین از نظر تشخیصی غیراختصاصی است اما می‌تواند به عنوان یک نشانگر کلی از اختلال عملکرد قشری عمل کند.

• کاهش هم‌نوسانی (Coherence) و اختلال در اتصال‌پذیری عملکردی (Functional Connectivity):

هم‌نوسانی EEG معیاری از هماهنگی زمانی بین فعالیت الکتریکی دو ناحیه مختلف مغز است و به عنوان شاخصی از اتصال‌پذیری عملکردی بین آن‌ها در نظر گرفته می‌شود.

○ در بیماران آلزایمر، مطالعات متعدد کاهش هم‌نوسانی بین نواحی مختلف قشری، به‌ویژه در باند آلفا و گاهی بتا را گزارش کرده‌اند. این کاهش هم‌نوسانی بیشتر در اتصالات دوربرد (long-range connections) مانند اتصالات بین نواحی فرونتال و پری‌تال یا تمپورال مشاهده می‌شود و نشان‌دهنده اختلال در یکپارچگی و کارایی شبکه‌های عصبی بزرگ‌مقیاس است که برای عملکردهای شناختی ضروری هستند (پدیده "disconnection syndrome").

○ در مقابل، برخی مطالعات افزایش هم‌نوسانی در باندهای آهسته‌تر (تتا یا دلتا) یا در اتصالات کوتاه‌برد (short-range connections) را نیز گزارش کرده‌اند که ممکن است نشان‌دهنده یک مکانیسم جبرانی یا تغییرات پاتولوژیک در شبکه‌های محلی باشد.

○ تحلیل‌های پیشرفته‌تر اتصال‌پذیری عملکردی با استفاده از نظریه گراف نیز تغییراتی در توپولوژی شبکه‌های مغزی در آلزایمر، مانند کاهش کارایی کلی شبکه، کاهش خوشه‌بندی (clustering) و افزایش طول مسیر (path length)، را نشان داده‌اند.

• کاهش پیچیدگی (Complexity) سیگنال: EEG

سیگنال EEG طبیعی دارای دینامیک پیچیده و غیرخطی است که منعکس کننده تعاملات پیچیده در شبکه‌های عصبی است. در بیماری آلزایمر، پیچیدگی سیگنال EEG کاهش می‌یابد و سیگنال منظم‌تر (بیشتر به سمت پریودیک شدن) یا گاهی تصادفی‌تر به نظر می‌رسد. این کاهش پیچیدگی می‌تواند با استفاده از معیارهای مختلفی از نظریه سیستم‌های دینامیکی و نظریه اطلاعات اندازه‌گیری شود، مانند آنتروپی نمونه (SampEn)، آنتروپی تقریبی (ApEn)، بعد همبستگی (Correlation Dimension)، بعد فرکتال (Fractal Dimension) و پیچیدگی لمپل-زیو (LZC). کاهش پیچیدگی EEG با شدت نقص شناختی در آلزایمر مرتبط است.

• تغییرات در پتانسیل‌های وابسته به رویداد: (Event-Related Potentials - ERPs)

ERPs پاسخ‌های الکتریکی خاصی از مغز به محرک‌های حسی یا شناختی هستند که با میانگین‌گیری از قطعات EEG همزمان با ارائه مکرر محرک به دست می‌آیند و اطلاعاتی در مورد زمان‌بندی و شدت فرآیندهای عصبی درگیر در پردازش اطلاعات ارائه می‌دهند.

○ **موج P300:** یکی از پرکاربردترین اجزای ERP در مطالعه اختلالات شناختی است P300. یک موج مثبت است که حدود ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌ثانیه پس از یک محرک نادر یا هدفمند در یک پارادایم "oddball" (که در آن دو نوع محرک، یکی شایع و دیگری نادر، ارائه می‌شود) ظاهر می‌شود و با فرآیندهایی مانند توجه، طبقه‌بندی محرک و به‌روزرسانی حافظه کاری مرتبط است. در بیماران آلزایمر و حتی در افراد مبتلا به MCI، افزایش قابل توجه در تأخیر (latency) و کاهش در دامنه (amplitude) موج P300 یکی از یافته‌های پایدار و تکرارشونده است. این تغییرات با شدت نقص حافظه و سایر عملکردهای شناختی همبستگی دارد.

○ **MMN: Mismatch Negativity (MMN):** یک جزء منفی ERP است که حدود ۱۵۰-۲۵۰ میلی‌ثانیه پس از یک محرک شنوایی نادر یا تغییر یافته در یک توالی از محرک‌های تکراری ظاهر می‌شود و نشان‌دهنده پردازش پیش‌توجهی (preattentive) تغییرات در محیط صوتی است. کاهش دامنه MMN در بیماران آلزایمر گزارش شده است.

○ تغییرات در سایر اجزای ERP مانند N100, P200, N400 (مرتبط با پردازش معنایی زبان) نیز در آلزایمر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

• فعالیت اپی‌لپتی‌فرم (Epileptiform Activity) و تشنج:

بیماران آلزایمر در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به تشنج‌های صرعی و همچنین فعالیت‌های

اپی‌لپتی‌فرم تحت‌بالینی (subclinical epileptiform discharges) در EEG هستند، حتی اگر سابقه تشنج بالینی نداشته باشند. این فعالیت‌ها ممکن است به صورت امواج تیز (sharp waves) یا اسپایک‌ها (spikes) در EEG ظاهر شوند و تصور می‌شود که با پاتولوژی آمیلوئید و اختلال در تعادل بین تحریک و مهار در شبکه‌های عصبی مرتبط باشند. وجود این فعالیت‌ها می‌تواند به تسریع روند نقص شناختی کمک کند.

اهمیت EEG - کمی: (qEEG) - Quantitative EEG

qEEG به استفاده از روش‌های تحلیل کامپیوتری برای استخراج ویژگی‌های کمی و عینی از سیگنال EEG (مانند توان طیفی، هم‌نوسانی، پیچیدگی) و مقایسه آن‌ها با داده‌های هنجاری یا بین گروه‌های مختلف اشاره دارد. qEEG می‌تواند به شناسایی الگوهای ظریف و پیچیده‌ای که با بازرسی چشمی EEG قابل تشخیص نیستند، کمک کند و ابزاری قدرتمند برای تحقیقات و کاربردهای بالینی در آلزایمر است. ویژگی‌های استخراج شده از qEEG می‌توانند به عنوان ورودی برای الگوریتم‌های یادگیری ماشین برای تشخیص و طبقه‌بندی بیماران استفاده شوند.

محدودیت‌های EEG در تشخیص آلزایمر:

با وجود اینکه EEG اطلاعات مفیدی در مورد عملکرد مغز در آلزایمر ارائه می‌دهد، اما دارای محدودیت‌هایی نیز هست:

- **عدم اختصاصیت:** بسیاری از یافته‌های EEG در آلزایمر (مانند کند شدن فعالیت پس‌زمینه) غیراختصاصی هستند و در سایر دمانس‌ها، آنسفالوپاتی‌ها یا حتی در پیری طبیعی (به میزان کمتر) نیز دیده می‌شوند.

- **تنوع بین فردی:** الگوهای EEG حتی در افراد سالم نیز تنوع زیادی دارند و تحت تأثیر عواملی مانند سن، سطح هوشیاری، داروها و وضعیت فیزیولوژیک قرار می‌گیرند.

- **حساسیت به آرتیفکت:** همانطور که قبلاً ذکر شد، EEG به شدت به آرتیفکت‌ها حساس است و نیاز به تکنیک‌های دقیق ثبت و پردازش دارد.

با این حال، EEG به دلیل غیرتهاجمی بودن، هزینه پایین و قابلیت ارائه اطلاعات عملکردی، همچنان یک ابزار مکمل ارزشمند در ارزیابی بیماران مشکوک به آلزایمر است، به‌ویژه هنگامی که با سایر روش‌های تشخیصی و بیومارکرها ترکیب شود و یا در چارچوب مدل‌های هوش مصنوعی مورد استفاده قرار گیرد.

یادگیری ماشین (Machine Learning - ML) شاخه‌ای از هوش مصنوعی (Artificial Intelligence) - AI) و علوم کامپیوتر است که بر توسعه الگوریتم‌هایی تمرکز دارد که به سیستم‌های کامپیوتری امکان می‌دهد بدون برنامه‌ریزی صریح برای هر کار خاص، از داده‌ها "یاد بگیرند" و عملکرد خود را در انجام آن کار بهبود بخشند. به عبارت دیگر، به جای اینکه قوانین دقیق برای حل یک مسئله به کامپیوتر داده شود، الگوریتم‌های یادگیری ماشین الگوها و روابط موجود در مجموعه‌ای از داده‌های آموزشی را شناسایی کرده و از آن‌ها برای ساخت یک مدل ریاضی استفاده می‌کنند. این مدل سپس می‌تواند برای پیش‌بینی، طبقه‌بندی، یا تصمیم‌گیری در مورد داده‌های جدید و دیده‌نشده به کار رود. یادگیری ماشین در سال‌های اخیر به دلیل دسترسی به حجم عظیم داده (Big Data)، افزایش قدرت محاسباتی (به‌ویژه با استفاده از واحدهای پردازش گرافیکی (GPU) - و توسعه الگوریتم‌های کارآمدتر، پیشرفت‌های چشمگیری داشته و کاربردهای گسترده‌ای در حوزه‌های مختلف از جمله پزشکی و علوم اعصاب پیدا کرده است.

چرخه کاری معمول در یک پروژه یادگیری ماشین شامل مراحل زیر است:

۱. **جمع‌آوری داده (Data Collection):** جمع‌آوری داده‌های مرتبط با مسئله مورد نظر (مانند تصاویر MRI، سیگنال‌های EEG، اطلاعات بالینی).

۲. **آماده‌سازی و پیش‌پردازش داده (Data Preparation and Preprocessing):** پاکسازی داده‌ها (حذف نویز، مدیریت داده‌های گمشده)، نرمال‌سازی، استانداردسازی و تبدیل داده‌ها به فرمتی مناسب برای الگوریتم.

۳. **استخراج و انتخاب ویژگی (Feature Extraction and Selection):** شناسایی و استخراج ویژگی‌های (متغیرهای) مهم و مرتبط از داده‌های خام که به بهترین نحو اطلاعات لازم برای حل مسئله را در خود دارند. گاهی نیاز به کاهش تعداد ویژگی‌ها (کاهش ابعاد) برای جلوگیری از بیش‌برازش و کاهش پیچیدگی محاسباتی است.

۴. **انتخاب مدل (Model Selection):** انتخاب نوع الگوریتم یادگیری ماشین مناسب بر اساس ماهیت مسئله (مانند طبقه‌بندی، رگرسیون، خوشه‌بندی) و ویژگی‌های داده‌ها.

۵. **آموزش مدل (Model Training):** استفاده از داده‌های آموزشی برای تنظیم پارامترهای داخلی مدل به گونه‌ای که بتواند الگوهای موجود در داده‌ها را یاد بگیرد. این مرحله معمولاً شامل یک تابع هزینه (loss function) است که مدل سعی در کمینه کردن آن دارد.

۶. **ارزیابی مدل (Model Evaluation):** ارزیابی عملکرد مدل آموزش‌دیده بر روی یک مجموعه داده جداگانه (داده‌های آزمون یا اعتبارسنجی) که در مرحله آموزش استفاده نشده است، با استفاده از معیارهای ارزیابی مناسب (مانند دقت، حساسیت، ویژگی، AUC).

۷. **تنظیم هایپرپارامترها: (Hyperparameter Tuning)** بهینه‌سازی پارامترهای خارجی مدل (هایپرپارامترها) که قبل از شروع فرآیند آموزش تنظیم می‌شوند، برای دستیابی به بهترین عملکرد.

۸. **استقرار مدل: (Model Deployment)** در صورت رضایت‌بخش بودن عملکرد مدل، آن را برای استفاده در دنیای واقعی (مثلاً در یک سیستم کمک تشخیصی) به کار می‌گیرند.

الگوریتم‌های یادگیری ماشین را می‌توان به طور کلی به سه دسته اصلی تقسیم کرد: یادگیری با نظارت، یادگیری بدون نظارت و یادگیری تقویتی. در زمینه تشخیص بیماری آلزایمر با استفاده از MRI و EEG، دو دسته اول، به‌ویژه یادگیری با نظارت و زیرشاخه‌ای از آن به نام یادگیری عمیق، بیشترین کاربرد را دارند.

۱-۴-۲. یادگیری با نظارت (Supervised Learning)

در یادگیری با نظارت، الگوریتم از مجموعه‌ای از داده‌های آموزشی برچسب‌دار (**labeled training data**) یاد می‌گیرد. این بدان معناست که هر نمونه ورودی (**input sample**) در مجموعه داده آموزشی با یک خروجی یا برچسب صحیح و شناخته‌شده (**known output or label**) همراه است. هدف الگوریتم، یادگیری یک تابع نگاشت (**mapping function**) است که بتواند ورودی‌های جدید و دیده‌نشده را به خروجی‌های صحیح یا برچسب‌های مربوطه نگاشت کند. به عبارت دیگر، مدل سعی می‌کند رابطه‌ای بین ویژگی‌های ورودی (**features**) و برچسب‌های خروجی (**targets**) را از روی داده‌های آموزشی کشف کند. پس از آموزش، عملکرد مدل بر روی یک مجموعه داده آزمون (**test data**) که برچسب‌های آن برای مدل ناشناخته است، ارزیابی می‌شود. مسائل یادگیری با نظارت به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: رگرسیون و طبقه‌بندی.

• رگرسیون: (Regression)

○ **هدف:** در مسائل رگرسیون، برچسب خروجی یک مقدار پیوسته (**continuous**) یا عددی است. هدف مدل، پیش‌بینی این مقدار پیوسته برای نمونه‌های جدید است. به عنوان مثال، در زمینه آلزایمر، مدل رگرسیون می‌تواند برای پیش‌بینی نمره یک آزمون شناختی (مانند MMSE)، پیش‌بینی سن بیولوژیکی مغز بر اساس تصاویر MRI، یا پیش‌بینی احتمال تبدیل شدن یک فرد مبتلا به MCI به دمانس آلزایمر در یک بازه زمانی مشخص، استفاده شود.

○ **الگوریتم‌های متداول رگرسیون:**

▪ **رگرسیون خطی: (Linear Regression)** ساده‌ترین الگوریتم رگرسیون که سعی در برازش یک خط مستقیم (در حالت تک‌متغیره) یا یک ابرصفحه (در حالت

چندمتغیره) به داده‌ها دارد. مدل به صورت $y = w_0 + w_1 * x_1 + w_2 * x_2 + \dots + w_n * x_n$ است که y متغیر هدف، x ها ویژگی‌های ورودی و w ها وزن‌های (ضرایب) مدل هستند که باید یاد گرفته شوند.

- **رگرسیون چندجمله‌ای (Polynomial Regression):** تعمیمی از رگرسیون خطی که امکان برازش منحنی‌های غیرخطی به داده‌ها را با اضافه کردن جملات چندجمله‌ای از ویژگی‌های ورودی (مانند $x^2, x^3, x_1 * x_2$) فراهم می‌کند.

- **ماشین بردار پشتیبان برای رگرسیون (Support Vector Regression - SVR):** مشابه ماشین بردار پشتیبان برای طبقه‌بندی (که در ادامه توضیح داده می‌شود)، SVR سعی در یافتن یک تابع است که تا حد امکان به تمام نقاط داده نزدیک باشد، اما با یک حاشیه خطای مشخص (ϵ -insensitive tube). که خارج از این حاشیه قرار می‌گیرند، در تابع هزینه جریمه می‌شوند SVR. نیز می‌تواند از توابع کرنل برای مدل‌سازی روابط غیرخطی استفاده کند.

- **درخت تصمیم برای رگرسیون (Decision Tree Regression):** مشابه درخت تصمیم برای طبقه‌بندی، اما در گره‌های برگ به جای برچسب کلاس، یک مقدار پیوسته (معمولاً میانگین مقادیر هدف نمونه‌های آن برگ) پیش‌بینی می‌شود.

- **جنگل تصادفی برای رگرسیون (Random Forest Regression):** یک روش گروهی که از تعداد زیادی درخت تصمیم رگرسیونی استفاده کرده و پیش‌بینی نهایی را با میانگین‌گیری از پیش‌بینی‌های درختان منفرد به دست می‌آورد. این روش معمولاً عملکرد بهتری نسبت به یک درخت تصمیم تنها دارد و کمتر مستعد بیش‌برازش است.

- **شبکه‌های عصبی مصنوعی برای رگرسیون:** شبکه‌های عصبی (مانند پرسپترون چندلایه) می‌توانند با تنظیم تابع فعال‌سازی لایه خروجی به یک تابع خطی و استفاده از یک تابع هزینه مناسب (مانند میانگین مربعات خطا (MSE) -، برای مسائل رگرسیون نیز آموزش داده شوند.

• طبقه‌بندی (Classification)

- **هدف:** در مسائل طبقه‌بندی، برچسب خروجی یک مقدار گسسته (discrete) یا دسته‌ای (categorical) است. هدف مدل، تخصیص یک برچسب کلاس از پیش تعریف‌شده به یک نمونه ورودی جدید است. به عنوان مثال، در تشخیص آلزایمر، مدل طبقه‌بندی می‌تواند برای

تشخیص بیماران آلزایمر (AD) از افراد کنترل سالم (HC) ، یا برای طبقه‌بندی افراد به گروه‌های HC ، MCI و AD استفاده شود. طبقه‌بندی می‌تواند دودویی (binary classification) ، یا چندکلاسه (multi-class classification) ، یا بیش از دو کلاس (باشد).

○ الگوریتم‌های متداول طبقه‌بندی:

- **رگرسیون لجستیک (Logistic Regression):** با وجود نام "رگرسیون" ، این الگوریتم برای مسائل طبقه‌بندی (عمدتاً دودویی) استفاده می‌شود. رگرسیون لجستیک با استفاده از تابع لجستیک (سیگموئید)، احتمال تعلق یک نمونه به یک کلاس خاص را مدل می‌کند. یک آستانه (معمولاً ۰.۵) برای تصمیم‌گیری نهایی در مورد برچسب کلاس استفاده می‌شود.

- **k-نزدیکترین همسایه (k-Nearest Neighbors - k-NN):** یک الگوریتم طبقه‌بندی غیرپارامتریک و مبتنی بر نمونه (instance-based) یا "تنبل (lazy learner)" است، به این معنی که در مرحله آموزش، تنها داده‌های آموزشی را ذخیره می‌کند و هیچ مدل صریحی نمی‌سازد. برای طبقه‌بندی یک نمونه جدید، الگوریتم k-نزدیکترین نمونه به آن را در فضای ویژگی از مجموعه داده آموزشی پیدا می‌کند (بر اساس یک معیار فاصله مانند فاصله اقلیدسی). سپس، برچسب کلاس نمونه جدید با رأی‌گیری اکثریت بین این k همسایه تعیین می‌شود. انتخاب مقدار k یک هایپرپارامتر مهم است k-NN. ساده و قابل فهم است، اما می‌تواند از نظر محاسباتی در زمان پیش‌بینی گران باشد (به‌ویژه با مجموعه داده‌های بزرگ) و به مقیاس ویژگی‌ها حساس است.

- **ماشین بردار پشتیبان (Support Vector Machine - SVM):** یکی از قدرتمندترین و پرکاربردترین الگوریتم‌های طبقه‌بندی. هدف SVM ، یافتن یک ابرصفحه (hyperplane) بهینه در فضای ویژگی است که به بهترین نحو ممکن دسته‌های مختلف داده را از هم جدا کند. ابرصفحه بهینه، ابرصفحه‌ای است که بیشترین حاشیه (margin) را بین نزدیکترین نقاط داده از هر کلاس (که به آن‌ها بردارهای پشتیبان support vectors - گفته می‌شود) ایجاد کند. این حداکثر کردن حاشیه به تعمیم‌پذیری بهتر مدل کمک می‌کند. برای داده‌هایی که به صورت خطی قابل جداسازی نیستند، SVM از ترفند کرنل (kernel trick) استفاده می‌کند. توابع کرنل (مانند کرنل خطی، چندجمله‌ای، تابع پایه

شعاعی RBF - ، و سیگموئید (داده‌ها را به یک فضای ویژگی با ابعاد بالاتر نگاشت می‌کنند که در آن، داده‌ها ممکن است به صورت خطی قابل جداسازی شوند، بدون اینکه نیاز به محاسبه صریح مختصات در آن فضای با ابعاد بالاتر باشد SVM. در داده‌های با ابعاد بالا و زمانی که تعداد نمونه‌ها نسبتاً کم است، عملکرد خوبی دارد.

▪ **درخت تصمیم (Decision Tree):** یک مدل طبقه‌بندی که ساختاری سلسله‌مراتبی و شبیه به فلوچارت دارد. هر گره داخلی در درخت، یک آزمون (تصمیم) بر روی یک ویژگی خاص از داده‌ها است (مثلاً آیا حجم هیپوکامپ کمتر از یک مقدار آستانه است؟). هر شاخه از گره، نتیجه آن آزمون را نشان می‌دهد و هر گره برگ (leaf node) نشان‌دهنده یک برچسب کلاس یا توزیعی از کلاس‌ها است. برای ساخت درخت، الگوریتم به طور بازگشتی داده‌ها را بر اساس ویژگی‌هایی تقسیم می‌کند که بیشترین "بهره اطلاعاتی (information gain)" یا بهترین "شاخص جینی (Gini impurity)" را ایجاد کنند (یعنی بیشترین کاهش در عدم قطعیت یا ناخالصی کلاس‌ها را به همراه داشته باشند). درختان تصمیم قابل فهم و تفسیر هستند، اما مستعد بیش‌برازش (overfitting) به داده‌های آموزشی می‌باشند، به این معنی که ممکن است الگوهای نویز را در داده‌های آموزشی یاد بگیرند و در نتیجه عملکرد ضعیفی بر روی داده‌های جدید داشته باشند. تکنیک‌هایی مانند هرس کردن درخت (pruning) برای مقابله با بیش‌برازش استفاده می‌شود.

▪ **جنگل تصادفی (Random Forest):** یک روش یادگیری گروهی (ensemble learning) است که از تعداد زیادی درخت تصمیم مستقل برای طبقه‌بندی استفاده می‌کند. هر درخت در جنگل بر روی یک زیرمجموعه تصادفی از نمونه‌های آموزشی با استفاده از روش نمونه‌گیری با جایگذاری به نام bootstrapping یا bagging و همچنین بر روی یک زیرمجموعه تصادفی از ویژگی‌ها آموزش داده می‌شود. برای طبقه‌بندی یک نمونه جدید، هر درخت در جنگل یک پیش‌بینی (رای) ارائه می‌دهد و پیش‌بینی نهایی جنگل با رأی‌گیری اکثریت (mode) بین پیش‌بینی‌های درختان منفرد تعیین می‌شود. جنگل تصادفی معمولاً عملکرد بسیار بهتری نسبت به یک درخت تصمیم تنها دارد، واریانس را کاهش داده و به طور قابل توجهی کمتر مستعد بیش‌برازش است. این الگوریتم همچنین می‌تواند اهمیت نسبی هر ویژگی را در فرآیند طبقه‌بندی تخمین بزند.

▪ **طبقه‌بند بیز ساده (Naive Bayes Classifier):** یک خانواده از طبقه‌بندهای احتمالی ساده بر اساس قضیه بیز (**Bayes' theorem**) و با یک فرض "ساده‌انگارانه (naive)" مبنی بر استقلال شرطی ویژگی‌ها از یکدیگر با توجه به کلاس. به عبارت دیگر، فرض می‌شود که وجود یا عدم وجود یک ویژگی خاص، بر وجود یا عدم وجود سایر ویژگی‌ها (با در نظر گرفتن کلاس) تأثیر نمی‌گذارد. با وجود این فرض ساده‌انگارانه که ممکن است در دنیای واقعی همیشه صادق نباشد، طبقه‌بندهای بیز ساده اغلب عملکرد شگفت‌آور خوبی دارند، به‌ویژه در مسائلی با ابعاد بالا مانند طبقه‌بندی متن، و از نظر محاسباتی کارآمد هستند.

▪ **شبکه‌های عصبی مصنوعی / (Artificial Neural Networks - ANNs)**
پرسپترون چندلایه (Multilayer Perceptron - MLP): شبکه‌های عصبی مدل‌های محاسباتی الهام‌گرفته از ساختار و عملکرد مغز بیولوژیکی هستند. یک MLP شامل چندین لایه از واحدهای پردازشی به نام **نورون (neuron)** یا **گره (node)** است: یک لایه ورودی (**input layer**) که ویژگی‌های نمونه را دریافت می‌کند، یک یا چند لایه پنهان (**hidden layer**) که محاسبات میانی را انجام می‌دهند، و یک لایه خروجی (**output layer**) که نتیجه نهایی (برچسب کلاس یا مقدار رگرسیون) را تولید می‌کند. هر نورون در یک لایه به تمام نورون‌های لایه قبلی (و یا بعدی) از طریق اتصالات وزن‌دار (**weighted connections**) متصل است. هر نورون ورودی‌های وزن‌دار خود را جمع کرده، یک بایاس (**bias**) به آن اضافه می‌کند و سپس نتیجه را از طریق یک تابع فعال‌سازی (**activation function**) غیرخطی) مانند تابع سیگموئید، تابع تانژانت هذلولوی $\tanh$ - ، یا واحد خطی اصلاح‌شده (**ReLU**) - عبور می‌دهد تا خروجی خود را تولید کند. یادگیری در شبکه‌های عصبی معمولاً با استفاده از الگوریتم پس‌انتشار خطا (**Backpropagation**) انجام می‌شود که در آن، خطای بین خروجی پیش‌بینی‌شده توسط شبکه و خروجی واقعی (برچسب) به عقب در شبکه منتشر شده و وزن‌ها و بایاس‌ها به گونه‌ای تنظیم می‌شوند که این خطا کمینه شود. شبکه‌های عصبی با تعداد لایه‌های پنهان بیشتر و معماری‌های پیچیده‌تر، اساس یادگیری عمیق (**Deep Learning**) را تشکیل می‌دهند که در بخش بعدی به آن پرداخته خواهد شد.

در بسیاری از کاربردهای یادگیری با نظارت، به‌ویژه در حوزه پزشکی، مهم است که نه تنها یک پیش‌بینی دقیق ارائه شود، بلکه بتوان میزان عدم قطعیت یا اطمینان به آن پیش‌بینی را نیز ارزیابی کرد. همچنین، تفسیرپذیری مدل (یعنی فهم اینکه مدل چگونه به تصمیم خود رسیده است) نیز از اهمیت بالایی برخوردار است.

۲-۴-۲. یادگیری بدون نظارت (Unsupervised Learning)

در یادگیری بدون نظارت، برخلاف یادگیری با نظارت، الگوریتم از داده‌های بدون برچسب (unlabeled data) یاد می‌گیرد. این بدان معناست که برای نمونه‌های ورودی در مجموعه داده آموزشی، هیچ خروجی یا برچسب صحیحی از پیش تعریف نشده است. هدف اصلی یادگیری بدون نظارت، کشف ساختارها، الگوها، روابط پنهان یا نمایش‌های ذاتی در خود داده‌ها است، بدون هیچ‌گونه راهنمایی خارجی در مورد اینکه خروجی‌ها باید چه باشند. این نوع یادگیری اغلب برای درک بهتر داده‌ها، کاوش داده‌ها (data exploration)، یا به عنوان یک مرحله پیش‌پردازش برای سایر وظایف یادگیری ماشین (مانند استخراج ویژگی) استفاده می‌شود. دو دسته اصلی از مسائل یادگیری بدون نظارت، خوشه‌بندی و کاهش ابعاد هستند.

• خوشه‌بندی: (Clustering)

○ **هدف:** خوشه‌بندی فرآیند گروه‌بندی مجموعه‌ای از نمونه‌های داده به چندین خوشه (cluster) است، به گونه‌ای که نمونه‌های موجود در یک خوشه نسبت به یکدیگر "مشابه" باشند و نمونه‌های موجود در خوشه‌های مختلف نسبت به یکدیگر "متفاوت" باشند. مفهوم "شباهت" یا "تفاوت" معمولاً بر اساس یک معیار فاصله یا شباهت تعریف شده در فضای ویژگی نمونه‌ها (مانند فاصله اقلیدسی، فاصله منهتن، شباهت کسینوسی) تعیین می‌شود. خوشه‌بندی می‌تواند برای شناسایی زیرگروه‌های طبیعی در داده‌ها، تشخیص ناهنجاری‌ها (نمونه‌هایی که به هیچ خوشه‌ای تعلق ندارند)، یا برای خلاصه‌سازی داده‌ها استفاده شود. به عنوان مثال، در زمینه آلزایمر، خوشه‌بندی می‌تواند برای شناسایی زیرگروه‌های مختلف بیماران با الگوهای پیشرفت بیماری متفاوت یا با پروفایل‌های بیومارکری متفاوت، حتی بدون داشتن برچسب‌های از پیش تعریف شده برای این زیرگروه‌ها، به کار رود.

○ الگوریتم‌های متداول خوشه‌بندی:

- **K-means:** یکی از ساده‌ترین و پرکاربردترین الگوریتم‌های خوشه‌بندی K- .
means سعی در تقسیم داده‌ها به K خوشه از پیش تعیین شده دارد (K یک هاپیرپارامتر است که باید توسط کاربر مشخص شود). (الگوریتم به طور تکراری دو مرحله را انجام می‌دهد:

۱. **مرحله تخصیص: (Assignment step)** هر نمونه داده به خوشه‌ای تخصیص داده می‌شود که مرکز (centroid) یا (mean) آن به نمونه نزدیک‌تر است.

۲. **مرحله به‌روزرسانی: (Update step)** مرکز هر خوشه مجدداً به عنوان میانگین تمامی نمونه‌های تخصیص داده شده به آن خوشه محاسبه می‌شود.

این دو مرحله تا زمانی که مراکز خوشه‌ها دیگر تغییر نکنند (همگرایی) یا تعداد مشخصی از تکرارها انجام شود، ادامه می‌یابند K-means. به مقدار اولیه K و همچنین به موقعیت اولیه مراکز خوشه‌ها حساس است و ممکن است در بهینه‌های محلی گیر کند. این الگوریتم همچنین فرض می‌کند که خوشه‌ها به شکل کروی و با اندازه مشابه هستند.

- **خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی: (Hierarchical Clustering)** این روش یک ساختار درختی از خوشه‌ها به نام **دندروگرام (dendrogram)** ایجاد می‌کند که سلسله‌مراتب خوشه‌ها را از نمونه‌های منفرد تا یک خوشه بزرگ شامل تمام نمونه‌ها نشان می‌دهد. دو رویکرد اصلی برای خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی وجود دارد:

- **تجمعی: (Agglomerative)** از پایین به بالا عمل می‌کند. در ابتدا، هر نمونه داده یک خوشه جداگانه در نظر گرفته می‌شود. سپس، در هر مرحله، دو خوشه‌ای که بیشترین شباهت (یا کمترین فاصله) را با هم دارند، با یکدیگر ادغام شده و یک خوشه بزرگتر را تشکیل می‌دهند. این فرآیند تا زمانی که تمام نمونه‌ها در یک خوشه قرار گیرند، ادامه می‌یابد. معیارهای مختلفی برای اندازه‌گیری فاصله بین خوشه‌ها (linkage criteria) وجود دارد، مانند Single linkage، Complete linkage، Average linkage و Ward's method.

- **تقسیمی: (Divisive)** از بالا به پایین عمل می‌کند. در ابتدا، تمام نمونه‌ها در یک خوشه بزرگ قرار دارند. سپس، در هر مرحله، یک خوشه به دو زیرخوشه تقسیم می‌شود تا زمانی که هر نمونه یک خوشه جداگانه را تشکیل دهد یا تعداد مشخصی از خوشه‌ها ایجاد شود. روش‌های تقسیمی از نظر محاسباتی پیچیده‌تر از روش‌های تجمعی هستند. با برش دندروگرام در یک سطح خاص، می‌توان تعداد دلخواه از خوشه‌ها را

به دست آورد. خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی نیازی به تعیین تعداد خوشه‌ها از قبل ندارد (اگرچه برای به دست آوردن خوشه‌های نهایی باید دندروگرام را برش داد).

▪ DBSCAN (Density-Based Spatial Clustering of Applications

with Noise): یک الگوریتم خوشه‌بندی مبتنی بر چگالی DBSCAN. خوشه‌ها

را به عنوان نواحی متراکم از داده‌ها که توسط نواحی کم‌تراکم از یکدیگر جدا شده‌اند،

تعریف می‌کند. این الگوریتم می‌تواند خوشه‌هایی با اشکال نامنظم و دلخواه را

شناسایی کند و همچنین قادر به تشخیص داده‌های پرت یا نویز (noise)

(points) است (نمونه‌هایی که به هیچ خوشه متراکمی تعلق ندارند) DBSCAN.

به دو پارامتر نیاز دارد: شعاع همسایگی (ϵ) یا (eps) و حداقل تعداد نقاط مورد نیاز

برای تشکیل یک ناحیه متراکم. (MinPts)

▪ مدل‌های مخلوط گاوسی - Gaussian Mixture Models

GMM: GMM فرض می‌کند که داده‌ها از ترکیبی از چندین توزیع گاوسی

(نرمال) با پارامترهای (میانگین و کوواریانس) متفاوت تولید شده‌اند، که هر توزیع

گاوسی نشان‌دهنده یک خوشه است. الگوریتم معمولاً الگوریتم امید ریاضی -

بیشینه‌سازی یا (Expectation-Maximization - EM) سعی در تخمین

پارامترهای این توزیع‌های گاوسی و همچنین احتمال تعلق هر نمونه به هر یک از

خوشه‌ها دارد GMM. یک روش خوشه‌بندی نرم (soft clustering) است، به

این معنی که هر نمونه می‌تواند با درجه‌ای از احتمال به چندین خوشه تعلق داشته

باشد.

• کاهش ابعاد: (Dimensionality Reduction)

○ هدف: کاهش تعداد ویژگی‌ها (متغیرها یا ابعاد) در یک مجموعه داده، ضمن حفظ هرچه

بیشتر اطلاعات مهم و واریانس موجود در داده‌های اصلی. داده‌های با ابعاد بالا (تعداد زیادی

ویژگی) می‌توانند مشکلاتی مانند "نفرین ابعاد (Curse of Dimensionality)" را

ایجاد کنند که در آن، با افزایش ابعاد، حجم فضای ویژگی به صورت نمایی افزایش یافته و

داده‌ها پراکنده‌تر می‌شوند، که این امر می‌تواند منجر به کاهش عملکرد مدل‌های یادگیری

ماشین (به‌ویژه آن‌هایی که به فاصله حساس هستند)، افزایش پیچیدگی محاسباتی و نیاز به

داده‌های آموزشی بیشتر شود. کاهش ابعاد می‌تواند به دلایل زیر مفید باشد:

▪ کاهش بیش‌برازش و بهبود تعمیم‌پذیری مدل.

- کاهش زمان آموزش و پیچیدگی محاسباتی.
- امکان بصری‌سازی داده‌های با ابعاد بالا در فضای دو یا سه بعدی.
- حذف ویژگی‌های زائد یا نویزی.

○ الگوریتم‌های متداول کاهش ابعاد:

- **تحلیل مؤلفه‌های اصلی - (Principal Component Analysis - PCA):**
PCA یکی از رایج‌ترین و شناخته‌شده‌ترین روش‌های کاهش ابعاد خطی PCA . سعی در یافتن مجموعه‌ای از محورهای جدید و متعامد (orthogonal) به نام مؤلفه‌های اصلی (principal components) دارد که در امتداد آن‌ها، واریانس داده‌ها حداکثر باشد. اولین مؤلفه اصلی، جهتی را نشان می‌دهد که بیشترین واریانس را در داده‌ها توضیح می‌دهد. دومین مؤلفه اصلی، جهتی را نشان می‌دهد که دومین بیشترین واریانس را توضیح می‌دهد و با مؤلفه اول متعامد است، و به همین ترتیب. با انتخاب تعدادی از مؤلفه‌های اصلی اولیه) مثلاً k مؤلفه که مجموعاً درصد بالایی از واریانس کل را پوشش می‌دهند)، می‌توان داده‌ها را به یک فضای با ابعاد کمتر (k بعدی) نگاشت کرد PCA . یک روش بدون نظارت است، زیرا از برچسب‌های کلاس استفاده نمی‌کند.

- **تحلیل تفکیک خطی LDA: (Linear Discriminant Analysis - LDA):**
یک روش کاهش ابعاد با نظارت است (اگرچه گاهی در دسته بدون نظارت نیز به دلیل هدف کاهش ابعاد ذکر می‌شود، اما اصولاً برای طبقه‌بندی و با استفاده از برچسب کلاس‌ها طراحی شده است). هدف LDA ، یافتن یک زیرفضای با ابعاد کمتر است که در آن، جدایی‌پذیری بین کلاس‌ها حداکثر شود (یعنی واریانس بین کلاسی حداکثر و واریانس درون کلاسی حداقل شود). تعداد ابعاد در زیرفضای LDA حداکثر $C-1$ است که C تعداد کلاس‌ها می‌باشد. بنابراین، LDA بیشتر برای کاهش ابعاد در مسائل طبقه‌بندی مناسب است.

- **t-پخشیدگی همسایگی تصادفی توزیع شده (t-distributed Stochastic Neighbor Embedding - t-SNE):**
به‌ویژه برای بصری‌سازی داده‌های با ابعاد بالا در فضای دو یا سه بعدی بسیار محبوب است t-SNE . سعی در حفظ ساختار محلی داده‌ها دارد، به این معنی که نقاطی که در فضای با ابعاد بالا به هم نزدیک هستند، در فضای با ابعاد پایین نیز به

هم نزدیک باقی بمانند t-SNE. بر اساس تبدیل فاصله‌های اقلیدسی بین نقاط داده به احتمال‌های شرطی که نشان‌دهنده شباهت هستند، عمل می‌کند. این روش می‌تواند خوشه‌های جدا از هم را به خوبی نمایش دهد، اما تفسیر فواصل بین خوشه‌ها یا اندازه خوشه‌ها در نمودار t-SNE باید با احتیاط انجام شود.

▪ **خودرمزگذارها (Autoencoders):** شبکه‌های عصبی مصنوعی هستند که برای یادگیری یک نمایش فشرده (کد یا encoding) از داده‌های ورودی به روش بدون نظارت آموزش داده می‌شوند. یک خودرمزگذار شامل دو بخش اصلی است: یک رمزگذار (encoder) که داده‌های ورودی با ابعاد بالا را به یک نمایش با ابعاد پایین‌تر (لایه گلوگاه یا bottleneck layer) نگاشت می‌کند، و یک رمزگشا (decoder) که سعی در بازسازی داده‌های ورودی اصلی از این نمایش فشرده دارد. شبکه با هدف کمینه کردن خطای بازسازی (تفاوت بین ورودی اصلی و خروجی بازسازی‌شده) آموزش داده می‌شود. پس از آموزش، بخش رمزگذار می‌تواند برای استخراج ویژگی‌های با ابعاد پایین از داده‌های جدید استفاده شود. انواع مختلفی از خودرمزگذارها وجود دارند، مانند خودرمزگذارهای کم‌پشت (Sparse Autoencoders)، خودرمزگذارهای حذف‌کننده نویز (Denoising Autoencoders) و خودرمزگذارهای متغیر (Variational Autoencoders - VAEs) که برای تولید داده نیز استفاده می‌شوند.

یادگیری بدون نظارت می‌تواند ابزارهای قدرتمندی برای کاوش داده‌های پیچیده پزشکی مانند داده‌های MRI و EEG فراهم کند، به شناسایی الگوهای پنهان کمک کرده و به عنوان یک مرحله مقدماتی برای مدل‌های یادگیری با نظارت عمل نماید.

۳-۴-۲. یادگیری عمیق (Deep Learning)

یادگیری عمیق (Deep Learning - DL) زیرمجموعه‌ای از یادگیری ماشین است که بر پایه شبکه‌های عصبی مصنوعی (Artificial Neural Networks - ANNs) با تعداد زیادی لایه پنهان (معماری‌های عمیق یا deep architectures) بنا شده است. واژه "عمیق" به تعداد لایه‌های پردازش اطلاعات در شبکه اشاره دارد. برخلاف بسیاری از الگوریتم‌های یادگیری ماشین سنتی که نیاز به استخراج دستی ویژگی‌ها (feature engineering) از داده‌های خام دارند - فرآیندی که می‌تواند زمان‌بر، وابسته به تخصص دامنه و گاهی ناکارآمد باشد - یکی از قدرت‌های اصلی یادگیری عمیق، توانایی آن در یادگیری سلسله‌مراتبی ویژگی‌ها (hierarchical feature learning) به طور خودکار و مستقیم از داده‌های خام است. این بدان معناست که لایه‌های اولیه شبکه، ویژگی‌های سطح پایین و ساده (مانند لبه‌ها یا بافت‌ها در یک تصویر) را یاد

می‌گیرند، و لایه‌های عمیق‌تر با ترکیب این ویژگی‌های سطح پایین، ویژگی‌های سطح بالاتر و پیچیده‌تر (مانند اشیاء یا الگوهای معنایی) را استخراج می‌کنند. این قابلیت "یادگیری از انتها به انتها (end-to-end)" (learning) باعث شده است که مدل‌های یادگیری عمیق در بسیاری از وظایف پیچیده مانند تشخیص تصویر، پردازش زبان طبیعی، بازشناسی گفتار و حتی در تحلیل داده‌های پزشکی، به نتایج پیشگامانه‌ای دست یابند. موفقیت چشمگیر یادگیری عمیق در سال‌های اخیر مدیون چندین عامل است:

۱. **دسترسی به حجم عظیم داده: (Big Data)** مدل‌های یادگیری عمیق، به‌ویژه آن‌هایی که دارای میلیون‌ها پارامتر قابل تنظیم هستند، برای یادگیری مؤثر و جلوگیری از بیش‌برازش، به مقادیر زیادی داده آموزشی نیاز دارند.

۲. **پیشرفت در سخت‌افزار محاسباتی:** آموزش مدل‌های عمیق از نظر محاسباتی بسیار سنگین است. ظهور و توسعه واحدهای پردازش گرافیکی (Graphics Processing Units - GPUs) و اخیراً واحدهای پردازش تانسوری (Tensor Processing Units - TPUs) که برای انجام محاسبات موازی و عملیات ماتریسی بهینه شده‌اند، زمان آموزش این مدل‌ها را به طور قابل توجهی کاهش داده است.

۳. **بهبود الگوریتم‌ها و تکنیک‌های آموزش:** توسعه توابع فعال‌سازی جدید (مانند ReLU)، روش‌های بهینه‌سازی کارآمدتر (مانند Adam)، تکنیک‌های تنظیم (regularization) برای جلوگیری از بیش‌برازش (مانند Dropout)، و معماری‌های شبکه نوآورانه، به بهبود عملکرد و پایداری مدل‌های عمیق کمک کرده است.

چندین نوع معماری شبکه عصبی عمیق وجود دارد که هر کدام برای انواع خاصی از داده‌ها و وظایف مناسب هستند. در زمینه تحلیل داده‌های MRI و EEG برای تشخیص آلزایمر، دو نوع معماری به طور خاص برجسته هستند: شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNNs) و شبکه‌های عصبی بازگشتی (RNNs).

• شبکه‌های عصبی کانولوشنی (Convolutional Neural Networks - CNNs) یا ConvNets):

○ **مفهوم و کاربرد CNN:**ها نوع خاصی از شبکه‌های عصبی هستند که به‌ویژه برای پردازش داده‌هایی با ساختار شبکه‌ای یا جدولی (grid-like data) مانند تصاویر (داده‌های دوبعدی با پیکسل‌ها به عنوان گره‌های شبکه)، ویدئوها (داده‌های سه‌بعدی شامل توالی تصاویر)، و همچنین داده‌های حجمی سه‌بعدی مانند تصاویر MRI، طراحی شده‌اند. الهام‌بخش اصلی معماری CNN، ساختار سیستم بینایی بیولوژیکی، به‌ویژه قشر بینایی اولیه در مغز پستانداران است که در آن، نورون‌ها به نواحی کوچکی از میدان دید (میدان دید محدود یا local

(receptive field) پاسخ می‌دهند و قادر به تشخیص ویژگی‌های محلی مانند لبه‌ها و خطوط هستند.

○ **لایه‌های اصلی در CNN:** یک CNN معمولی از چندین نوع لایه تشکیل شده است که به صورت متوالی قرار می‌گیرند:

۱. **لایه کانولوشنی (Convolutional Layer):** هسته اصلی یک CNN. در این لایه، مجموعه‌ای از فیلترها (**filters**) یا کرنل‌ها (**kernels**) که وزن‌های قابل یادگیری دارند، بر روی نواحی کوچکی از تصویر ورودی (یا نقشه ویژگی از لایه قبلی) لغزانده می‌شوند (عملیات کانولوشن). هر فیلتر برای تشخیص یک ویژگی خاص (مانند یک لبه عمودی، یک لبه افقی، یک گوشه، یا یک بافت خاص) طراحی شده است. خروجی هر فیلتر، یک نقشه ویژگی (**feature map**) است که نشان می‌دهد آن ویژگی خاص در کدام قسمت‌های ورودی وجود دارد. یکی از ویژگی‌های مهم لایه‌های کانولوشنی، **اشتراک وزن (weight sharing)** است، به این معنی که یک فیلتر یکسان در تمام قسمت‌های تصویر ورودی اعمال می‌شود که باعث کاهش قابل توجه تعداد پارامترهای قابل یادگیری و افزایش کارایی مدل در تشخیص ویژگی‌ها صرف‌نظر از مکان آن‌ها در تصویر (ثبات به انتقال یا translation invariance) می‌شود.

۲. **لایه فعال‌سازی (Activation Layer):** خروجی لایه کانولوشنی معمولاً از طریق یک تابع فعال‌سازی غیرخطی عبور داده می‌شود تا قابلیت مدل در یادگیری الگوهای پیچیده افزایش یابد. رایج‌ترین تابع فعال‌سازی در CNN ها، **واحد خطی اصلاح‌شده (Rectified Linear Unit - ReLU)** است که به صورت $f(x) = \max(0, x)$ تعریف می‌شود. ReLU از نظر محاسباتی ساده است و به کاهش مشکل محو شدگی گرادیان (**vanishing gradient problem**) که در شبکه‌های عمیق شایع است، کمک می‌کند.

۳. **لایه تجمعی یا ادغام (Pooling Layer):** یا **Subsampling Layer** این لایه معمولاً پس از یک یا چند لایه کانولوشنی و فعال‌سازی قرار می‌گیرد و هدف آن کاهش ابعاد فضایی (عرض و ارتفاع) نقشه‌های ویژگی است، در حالی که اطلاعات مهم حفظ شود. این کار باعث کاهش تعداد پارامترها، کاهش پیچیدگی محاسباتی و افزایش پایداری مدل به تغییرات کوچک و جابجایی‌های جزئی در ویژگی‌ها می‌شود. دو نوع رایج لایه تجمعی عبارتند از **تجمع حداکثر (Max Pooling)** که

مقدار حداکثر را از یک ناحیه کوچک در نقشه ویژگی انتخاب می‌کند، و **تجمع میانگین (Average Pooling)** که میانگین مقادیر را محاسبه می‌کند.

۴. **لایه تماماً متصل (Fully Connected Layer - FC Layer)**: پس از چندین لایه کانولوشنی، فعال‌سازی و جمع‌ی، نقشه‌های ویژگی سطح بالا معمولاً به یک یا چند لایه تماماً متصل (مشابه لایه‌های پرسپترون چندلایه) وارد می‌شوند. در این لایه‌ها، هر نورون به تمام نورون‌های لایه قبلی متصل است. لایه‌های تماماً متصل برای ترکیب ویژگی‌های یادگرفته شده در سراسر تصویر و انجام وظیفه نهایی (مانند طبقه‌بندی یا رگرسیون) استفاده می‌شوند. لایه خروجی نهایی معمولاً از تابع فعال‌سازی Softmax (برای طبقه‌بندی چندکلاسه) یا تابع سیگموئید (برای طبقه‌بندی دودویی) یا تابع خطی (برای رگرسیون) استفاده می‌کند.

- **معماری‌های معروف CNN:** در طول سال‌ها، معماری‌های مختلفی از CNN ها توسعه یافته‌اند که در مسابقات تشخیص تصویر مانند ImageNet به نتایج پیشگامانه‌ای دست یافته‌اند، از جمله LeNet-5 یکی از اولین CNN های موفق برای تشخیص ارقام دست‌نویس (، AlexNet که باعث محبوبیت گسترده CNN ها شد (، VGGNet با معماری ساده و عمیق (، GoogLeNet با استفاده از ماژول‌های Inception ، ResNet (Residual Networks)، که با استفاده از اتصالات میان‌بر یا skip connections امکان آموزش شبکه‌های بسیار عمیق را فراهم کرد (و DenseNet که هر لایه را به تمام لایه‌های بعدی متصل می‌کند).

- **کاربرد CNN در تحلیل MRI:** در زمینه آلزایمر، CNN ها برای تحلیل تصاویر MRI به طور گسترده‌ای استفاده شده‌اند. CNN های دوبعدی می‌توانند بر روی برش‌های (slices) دوبعدی از تصاویر MRI سه‌بعدی اعمال شوند، یا CNN های سه‌بعدی می‌توانند مستقیماً کل حجم سه‌بعدی MRI را پردازش کنند تا ویژگی‌های فضایی و ساختاری مرتبط با بیماری را یاد بگیرند. این مدل‌ها برای طبقه‌بندی بیماران (AD) در مقابل HC ، MCI در مقابل (AD) ، پیش‌بینی پیشرفت بیماری، قطعه‌بندی خودکار نواحی مغزی (مانند هیپوکامپ)، و تشخیص ضایعات استفاده می‌شوند.

• شبکه‌های عصبی بازگشتی (Recurrent Neural Networks - RNNs)

- **مفهوم و کاربرد RNN:** ها نوع خاصی از شبکه‌های عصبی هستند که برای پردازش داده‌های ترتیبی (sequential data) یا سری‌های زمانی (time)

series) طراحی شده‌اند، که در آن‌ها ترتیب اطلاعات اهمیت دارد. برخلاف شبکه‌های عصبی پیشخور (feedforward) مانند MLP ها و CNN ها که در آن‌ها اطلاعات تنها در یک جهت از ورودی به خروجی جریان می‌یابد، RNN ها دارای حلقه‌های بازگشتی (recurrent connections) هستند که به شبکه امکان می‌دهد خروجی یک مرحله زمانی را به عنوان ورودی برای مرحله زمانی بعدی استفاده کند. این ویژگی به RNN ها نوعی "حافظه" می‌دهد که به آن‌ها اجازه می‌دهد اطلاعات از مراحل قبلی توالی را به خاطر بسپارند و از آن برای پردازش مراحل بعدی استفاده کنند RNN. ها برای وظایفی مانند پردازش زبان طبیعی (ترجمه ماشینی، تولید متن)، بازشناسی گفتار، و تحلیل سری‌های زمانی مانند سیگنال‌های EEG یا داده‌های طولی بالینی مناسب هستند.

○ مشکلات RNN های ساده RNN: گاهی اوقات به نام Elman networks یا Jordan networks) مشکلاتی در یادگیری وابستگی‌های بلندمدت (long-term dependencies) در توالی‌های طولانی مواجه هستند. این مشکلات به عنوان **محو شدگی گرادیان (vanishing gradient problem)** (که در آن گرادیان‌ها در طول پسانتشار در زمان، به طور نمایی کوچک شده و مانع از یادگیری وزن‌ها در لایه‌های اولیه یا مراحل زمانی دور می‌شوند) و **انفجار گرادیان (exploding gradient problem)** (که در آن گرادیان‌ها به طور نمایی بزرگ می‌شوند و منجر به ناپایداری در آموزش می‌شوند) شناخته می‌شوند.

• حافظه طولانی کوتاه مدت (Long Short-Term Memory - LSTM) و واحدهای بازگشتی دروازه‌دار: (Gated Recurrent Unit - GRU)

○ برای غلبه بر مشکلات RNN های ساده در یادگیری وابستگی‌های بلندمدت، معماری‌های پیشرفته‌تری از RNN ها مانند LSTM و GRU توسعه یافته‌اند. این شبکه‌ها از مکانیسم‌های **دروازه (gate)** استفاده می‌کنند که به طور هوشمندانه جریان اطلاعات را در طول توالی کنترل کرده و تصمیم می‌گیرند که چه اطلاعاتی باید ذخیره شود، چه اطلاعاتی باید فراموش شود و چه اطلاعاتی باید به خروجی منتقل شود.

○ **LSTM:** یک واحد LSTM شامل یک سلول حافظه (cell state) است که می‌تواند اطلاعات را برای مدت طولانی حفظ کند، و سه نوع دروازه برای کنترل اطلاعات ورودی و خروجی به سلول حافظه:

۱. **دروازه فراموشی (Forget Gate):** تصمیم می‌گیرد چه اطلاعاتی از سلول حافظه باید حذف یا فراموش شود.

۲. **دروازه ورودی (Input Gate):** تصمیم می‌گیرد چه اطلاعات جدیدی باید در سلول حافظه ذخیره شود.

۳. **دروازه خروجی (Output Gate):** تصمیم می‌گیرد چه بخشی از اطلاعات سلول حافظه باید به عنوان خروجی واحد LSTM و همچنین به عنوان حالت پنهان (hidden state) برای مرحله زمانی بعدی منتقل شود.

○ **GRU: GRU** یک نسخه ساده‌تر از LSTM است که تنها دو دروازه دارد: **دروازه به‌روزرسانی (Update Gate)** و **دروازه بازنشانی (Reset Gate)**. از نظر محاسباتی کمی سبک‌تر از LSTM است و در برخی وظایف عملکرد مشابهی ارائه می‌دهد.

○ **کاربرد LSTM/GRU در تحلیل EEG:** در زمینه آلزایمر، LSTM و GRU ها برای تحلیل سیگنال‌های EEG، که ذاتاً سری‌های زمانی هستند، بسیار مناسب‌اند. این شبکه‌ها می‌توانند الگوهای زمانی، وابستگی‌های بین کانال‌های مختلف EEG در طول زمان، و تغییرات دینامیکی در فعالیت مغز مرتبط با بیماری را یاد بگیرند. از آن‌ها برای طبقه‌بندی مراحل مختلف آلزایمر بر اساس EEG، تشخیص زودهنگام، و حتی برای پیش‌بینی شروع‌های اپی‌لپتی‌فرم استفاده شده است.

• سایر معماری‌ها و مفاهیم یادگیری عمیق (اشاره مختصر):

○ **خودرمزگذارها (Autoencoders) عمیق:** همانطور که قبلاً در بخش یادگیری بدون نظارت ذکر شد، خودرمزگذارها می‌توانند با چندین لایه پنهان (عمیق) ساخته شوند و برای یادگیری بدون نظارت ویژگی‌های سلسله‌مراتبی و کاهش ابعاد غیرخطی استفاده شوند. خودرمزگذارهای پشته‌ای (**Stacked Autoencoders**) از چندین لایه خودرمزگذار تشکیل شده‌اند که به صورت لایه به لایه آموزش داده می‌شوند.

○ **شبکه‌های باور عمیق (Deep Belief Networks - DBNs):** نوعی شبکه مولد (generative model) که از چندین لایه ماشین بولتزمن محدود (Restricted Boltzmann Machines - RBMs) پشته‌شده تشکیل شده است و می‌تواند برای یادگیری بدون نظارت ویژگی‌ها و سپس تنظیم دقیق (fine-tuning) برای یک وظیفه با نظارت استفاده شود. اگرچه امروزه کمتر از CNN و RNN رایج هستند.

○ شبکه‌های مولد تخاصمی: (Generative Adversarial Networks - GANs) یک

چارچوب یادگیری عمیق که از دو شبکه عصبی رقیب تشکیل شده است: یک مولد (Generator) که سعی در تولید داده‌های جدید و واقع‌گرایانه (مانند تصاویر یا سیگنال‌ها) دارد، و یک تفکیک‌کننده (Discriminator) که سعی در تشخیص بین داده‌های واقعی و داده‌های تولید شده توسط مولد دارد. این دو شبکه به صورت تخاصمی با هم آموزش داده می‌شوند. GAN ها برای افزایش داده (data augmentation)، تولید نمونه‌های مصنوعی از داده‌های پزشکی و سایر کاربردها استفاده می‌شوند.

○ یادگیری انتقالی: (Transfer Learning) یک تکنیک مهم در یادگیری عمیق، به‌ویژه

زمانی که داده‌های آموزشی برچسب‌دار محدود هستند (که در حوزه پزشکی شایع است). در یادگیری انتقالی، یک مدل که قبلاً بر روی یک مجموعه داده بزرگ و مرتبط (مانند ImageNet برای تصاویر) آموزش داده شده است، به عنوان نقطه شروع برای آموزش یک مدل جدید بر روی یک مجموعه داده کوچکتر و خاص‌تر (مانند تصاویر MRI) استفاده می‌شود. وزن‌های لایه‌های اولیه مدل از پیش آموزش‌دیده (که ویژگی‌های عمومی را یاد گرفته‌اند) معمولاً ثابت نگه داشته شده یا با نرخ یادگیری پایین تنظیم دقیق می‌شوند، در حالی که لایه‌های بالاتر (که ویژگی‌های خاص‌تر را یاد می‌گیرند) بر روی داده‌های جدید آموزش داده می‌شوند.

○ تکنیک‌های تنظیم: (Regularization Techniques) برای جلوگیری از بیش‌برازش

در مدل‌های عمیق که پارامترهای زیادی دارند، از تکنیک‌های تنظیم مختلفی استفاده می‌شود، مانند Dropout (که در آن، به طور تصادفی برخی از نوروها و اتصالات آن‌ها در طول آموزش غیرفعال می‌شوند)، تنظیم L1 و L2 (Weight Decay) (که جریمه‌ای به تابع هزینه برای بزرگ بودن وزن‌ها اضافه می‌کند)، و توقف زودهنگام (Early Stopping) (که آموزش را زمانی که عملکرد مدل بر روی مجموعه اعتبارسنجی شروع به کاهش می‌کند، متوقف می‌نماید).

یادگیری عمیق با توانایی خود در یادگیری خودکار ویژگی‌های پیچیده از داده‌های خام، پتانسیل بسیار زیادی برای ایجاد تحول در تحلیل داده‌های تصویربرداری و الکتروفیزیولوژیک در بیماری‌های آلزایمر و سایر اختلالات عصبی دارد. با این حال، چالش‌هایی مانند نیاز به داده‌های زیاد، تفسیرپذیری مدل‌ها (اغلب به عنوان "جعبه سیاه" دیده می‌شوند) و تعمیم‌پذیری به داده‌های جدید، همچنان از موضوعات مهم تحقیقاتی در این حوزه هستند.

۵-۲. مروری بر مطالعات پیشین

در دهه‌های اخیر، با پیشرفت همزمان در تکنیک‌های تصویربرداری عصبی، روش‌های ثبت سیگنال‌های الکتروفیزیولوژیک، و الگوریتم‌های یادگیری ماشین (به‌ویژه یادگیری عمیق)، تحقیقات گسترده‌ای در زمینه کاربرد هوش مصنوعی برای تشخیص زودهنگام، طبقه‌بندی و پیش‌بینی پیشرفت بیماری آلزایمر انجام شده است. این بخش به مرور مطالعات کلیدی در این حوزه با تمرکز بر استفاده از داده‌های MRI و EEG، و همچنین رویکردهای ترکیبی و چندوجهی می‌پردازد و در نهایت چالش‌ها و شکاف‌های تحقیقاتی موجود را برجسته می‌سازد.

۵-۲-۱. کاربردهای هوش مصنوعی در تشخیص آلزایمر با استفاده از داده‌های MRI

داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، به‌ویژه ساختاری، به دلیل توانایی در ارائه اطلاعات دقیق در مورد آناتومی و آتروفی مغز، یکی از پرکاربردترین مدالیت‌ها در تحقیقات آلزایمر با استفاده از هوش مصنوعی بوده‌اند. پایگاه داده ابتکار تصویربرداری عصبی بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative - ADNI) که شامل داده‌های MRI طولی، داده‌های PET، بیومارکرهای CSF، اطلاعات ژنتیکی و ارزیابی‌های بالینی و شناختی از هزاران شرکت‌کننده (شامل افراد کنترل سالم (HC)، افراد با اختلال شناختی خفیف (MCI) و بیماران آلزایمر (AD)) است، منبع اصلی داده برای بسیاری از این مطالعات بوده و امکان مقایسه و تکرارپذیری نتایج را فراهم کرده است. سایر پایگاه داده‌های عمومی مانند OASIS (Open Access Series of Imaging Studies) نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

• مطالعات اولیه با یادگیری ماشین سنتی و ویژگی‌های حجمی/شکلی: در اوایل، بسیاری از مطالعات از الگوریتم‌های یادگیری ماشین سنتی مانند ماشین بردار پشتیبان (SVM)، جنگل تصادفی (Random Forest - RF)، تحلیل تفکیک خطی (Linear Discriminant Analysis - LDA) و درختان تصمیم به همراه ویژگی‌های استخراج شده از حجم‌سنجی دستی یا نیمه‌خودکار ساختارهای کلیدی مغز (مانند حجم هیپوکامپ، قشر انتورینال، بطن‌ها) یا ویژگی‌های مبتنی بر شکل این ساختارها استفاده می‌کردند. این مطالعات عمدتاً بر روی وظایف طبقه‌بندی دودویی مانند تشخیص AD از HC، یا MCI از HC، و همچنین پیش‌بینی تبدیل MCI به (MCI converters vs. MCI non-converters) AD تمرکز داشتند. به عنوان مثال، مطالعات متعددی با استفاده از SVM و حجم هیپوکامپ به عنوان ویژگی، به دقت‌های بالایی (گاهی بیش از ۸۰-۹۰٪) در تفکیک AD از HC دست یافتند. با این حال، عملکرد در تفکیک MCI از HC یا پیش‌بینی تبدیل MCI معمولاً پایین‌تر و چالش‌برانگیزتر بوده است.

- استفاده از ویژگی‌های مبتنی بر وکسل (VBM) و بافتی (Texture Analysis): برای بهره‌برداری از اطلاعات فضایی بیشتر در تصاویر MRI، روش‌هایی مانند مورفومتری مبتنی بر وکسل (VBM) که تراکم ماده خاکستری را در هر وکسل مقایسه می‌کند، با الگوریتم‌های طبقه‌بندی ترکیب شدند. همچنین، تحلیل بافت (Texture Analysis) که ویژگی‌هایی مانند همگنی، کنتراست و انرژی را از الگوهای شدت پیکسل در نواحی خاص استخراج می‌کند، برای توصیف تغییرات ظریف در بافت مغز که ممکن است با آتروفی ماکروسکوپیک همراه نباشند، مورد استفاده قرار گرفت. این رویکردها گاهی منجر به بهبود عملکرد نسبت به استفاده صرف از ویژگی‌های حجمی شدند.

- به‌کارگیری DTI و اتصال‌پذیری ساختاری: با ظهور تصویربرداری تانسور انتشار (DTI)، محققان شروع به استفاده از شاخص‌های (FA مانند DTI و MD) از دسته‌های مختلف ماده سفید به عنوان ویژگی برای طبقه‌بندی یادگیری ماشین کردند تا آسیب میکرو ساختاری ماده سفید و اختلال در اتصال‌پذیری را ارزیابی کنند. همچنین، با استفاده از تراکتوگرافی DTI، ماتریس‌های اتصال‌پذیری ساختاری (که قدرت اتصال بین جفت‌های مختلف نواحی مغزی را نشان می‌دهند) ساخته شده و ویژگی‌های استخراج شده از این ماتریس‌ها (مانند ویژگی‌های مبتنی بر نظریه گراف مانند درجه، کارایی، خوشه‌بندی) در مدل‌های ML برای تشخیص آلزایمر به کار رفتند. این رویکردها نشان دادند که اختلال در شبکه‌های ساختاری مغز می‌تواند نشانگرهای مفیدی برای بیماری ارائه دهد.

- ظهور یادگیری عمیق (CNNs) برای تحلیل MRI: در سال‌های اخیر، شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNNs) به دلیل توانایی در یادگیری خودکار ویژگی‌های سلسله‌مراتبی مستقیماً از داده‌های خام تصویر، بدون نیاز به استخراج دستی ویژگی یا قطعه‌بندی دقیق نواحی، به روش غالب در تحلیل تصاویر MRI برای تشخیص آلزایمر تبدیل شده‌اند.

- مطالعات اولیه از CNN‌های دوبعدی (2D CNNs) بر روی برش‌های (slices) منفرد یا مجموعه‌ای از برش‌های دوبعدی تصاویر (MRI معمولاً T1W) استفاده می‌کردند.

- سپس، CNN‌های سه‌بعدی (3D CNNs) توسعه یافتند که قادر به پردازش کل حجم سه‌بعدی MRI به طور همزمان هستند و می‌توانند اطلاعات فضایی و روابط بین برش‌های مجاور را بهتر ثبت کنند. این مدل‌ها معمولاً عملکرد بهتری نسبت به CNN‌های دوبعدی در وظایف تشخیص آلزایمر نشان داده‌اند.

- معماری‌های مختلفی از CNN‌ها، از جمله معماری‌های سفارشی‌سازی شده یا معماری‌های معروف از پیش آموزش‌دیده بر روی مجموعه داده‌های بزرگ تصویری مانند ImageNet

(با استفاده از تکنیک یادگیری انتقالی (Transfer Learning) - ، برای طبقه‌بندی AD/MCI/HC، پیش‌بینی تبدیل MCI ، یا حتی پیش‌بینی امتیازات شناختی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. نتایج گزارش شده در بسیاری از این مطالعات، به‌ویژه در تفکیک AD از HC، به دقت‌های بسیار بالایی (اغلب بیش از ۹۵٪) دست یافته‌اند.

- علاوه بر طبقه‌بندی، CNNها به‌ویژه معماری‌هایی مانند (U-Net برای قطعه‌بندی خودکار و دقیق ساختارهای مغزی (مانند هیپوکامپ یا کل ماده خاکستری/سفید) نیز با موفقیت به کار رفته‌اند که می‌تواند به عنوان یک مرحله پیش‌پردازش برای سایر تحلیل‌ها یا به عنوان یک بیومارکر کمی از آتروفی عمل کند.
- برخی مطالعات نیز از CNNها برای یادگیری ویژگی‌های "عمیق (deep features)" از تصاویر MRI و سپس استفاده از این ویژگی‌ها به عنوان ورودی برای طبقه‌بندهای سنتی‌تر مانند SVM استفاده کرده‌اند.

• مقایسه عملکرد و چالش‌ها:

اگرچه مدل‌های یادگیری عمیق، به‌ویژه CNNهای سه‌بعدی، اغلب عملکرد بهتری نسبت به روش‌های یادگیری ماشین سنتی در تحلیل MRI برای آلزایمر نشان داده‌اند، اما با چالش‌هایی نیز روبرو هستند، از جمله نیاز به حجم زیادی داده آموزشی برای جلوگیری از بیش‌برازش (به‌ویژه با توجه به ابعاد بالای تصاویر MRI، پیچیدگی محاسباتی بالا، و مشکل "جعبه سیاه" بودن یا عدم تفسیرپذیری کامل مدل. با این حال، تلاش‌های زیادی برای توسعه روش‌های تفسیرپذیری (مانند نقشه‌های برجستگی یا saliency maps که نشان می‌دهند کدام نواحی از تصویر بیشترین تأثیر را در تصمیم مدل داشته‌اند (و همچنین برای توسعه مدل‌هایی که با داده‌های کمتر نیز به خوبی کار کنند (مانند استفاده از یادگیری انتقالی یا تکنیک‌های افزایش داده) در حال انجام است.

۲-۵-۲. کاربردهای هوش مصنوعی در تشخیص آلزایمر با استفاده از داده‌های EEG

داده‌های EEG، به دلیل ماهیت زمانی و عملکردی خود، اطلاعات مکملی را نسبت به MRI ساختاری ارائه می‌دهند. کاربرد هوش مصنوعی در تحلیل EEG برای آلزایمر نیز در سال‌های اخیر رشد چشمگیری داشته است.

- استفاده از یادگیری ماشین سنتی با ویژگی‌های استخراج شده از qEEG: در ابتدا، بسیاری از مطالعات از الگوریتم‌های یادگیری ماشین سنتی (مانند SVM، k-NN، LDA، RF، درختان تصمیم، شبکه‌های عصبی مصنوعی ساده (به همراه ویژگی‌های استخراج شده از تحلیل کمی (qEEG) EEG استفاده می‌کردند. این ویژگی‌ها شامل موارد زیر بودند:

- ویژگی‌های طیفی: توان مطلق و نسبی در باندهای فرکانسی مختلف (دلتا، تتا، آلفا، بتا، گاما)، فرکانس پیک آلفا، نسبت توان بین باندهای مختلف.
 - ویژگی‌های هم‌نوسانی و اتصال‌پذیری عملکردی: معیارهای هم‌نوسانی بین جفت کانال‌های مختلف، یا ویژگی‌های استخراج شده از ماتریس‌های اتصال‌پذیری عملکردی (مانند شاخص‌های نظریه گراف).
 - ویژگی‌های غیرخطی و پیچیدگی سیگنال: معیارهایی مانند آنتروپی، بعد فرکتال، و پیچیدگی لمپل-زیو.
 - ویژگی‌های استخراج شده از پتانسیل‌های وابسته به رویداد: (ERPs) مانند تأخیر و دامنه موج P300
- این مطالعات معمولاً بر روی طبقه‌بندی AD از HC، یا MCI از HC تمرکز داشتند و نتایج متفاوتی را با دقت‌هایی در محدوده ۷۰٪ تا ۹۰٪ (و گاهی بالاتر در مجموعه داده‌های کوچکتر یا با انتخاب ویژگی دقیق) گزارش کرده‌اند.

- کاربردهای یادگیری عمیق برای تحلیل: EEG
- با موفقیت یادگیری عمیق در سایر حوزه‌ها، استفاده از آن برای تحلیل سیگنال‌های EEG نیز گسترش یافته است.

- CNNها: برای استفاده از CNNها با داده‌های EEG، سیگنال‌های زمانی یک‌بعدی EEG اغلب به یک نمایش تصویرمانند دوبعدی تبدیل می‌شوند، مانند طیف‌نگاره (Spectrogram) که تغییرات توان طیفی را در طول زمان نشان می‌دهد، یا نقشه‌های توپوگرافیک از فعالیت مغز. سپس CNNهای دوبعدی می‌توانند بر روی این تصاویر اعمال شوند. همچنین، CNNهای یک‌بعدی (1D CNNs) می‌توانند مستقیماً بر روی داده‌های خام (EEG قطعات یا epochs سیگنال (یا بر روی ویژگی‌های استخراج شده در حوزه زمان یا فرکانس اعمال شوند تا الگوهای فضایی-زمانی را یاد بگیرند.

- RNNها) به‌ویژه LSTM و (GRU با توجه به ماهیت ترتیبی سیگنال EEG، شبکه‌های عصبی بازگشتی، به‌ویژه LSTMها و GRUها، برای مدل‌سازی وابستگی‌های زمانی و دینامیک سیگنال EEG بسیار مناسب هستند. این شبکه‌ها می‌توانند الگوهای زمانی پیچیده‌ای را که ممکن است با روش‌های سنتی قابل تشخیص نباشند، یاد بگیرند LSTMها. و GRUها برای طبقه‌بندی مراحل آلزایمر، تشخیص زودهنگام از روی EEG حالت استراحت

یا EEG در طول وظایف شناختی، و حتی برای پیش‌بینی تغییرات آتی در وضعیت شناختی استفاده شده‌اند.

- معماری‌های ترکیبی: CNN-RNN برخی مطالعات از معماری‌های ترکیبی استفاده کرده‌اند که در آن، لایه‌های CNN برای استخراج ویژگی‌های فضایی از چندین کانال EEG (و لایه‌های RNN مانند LSTM) برای مدل‌سازی وابستگی‌های زمانی در این ویژگی‌ها به کار می‌روند. مدل‌های یادگیری عمیق برای EEG نیز نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند، اما با چالش‌هایی مانند حساسیت به آرتیفک‌ها، تنوع بین فردی بالا در سیگنال EEG، و نیاز به پیش‌پردازش دقیق داده‌ها مواجه هستند.

۳-۵-۲. مطالعات ترکیبی) استفاده همزمان از MRI و EEG یا سایر مدالیته‌ها Multimodal - Approaches)

با توجه به اینکه هر مدالیته تشخیصی (مانند MRI، EEG، PET، CSF، داده‌های بالینی، ژنتیک) جنبه متفاوتی از پاتولوژی پیچیده آلزایمر را منعکس می‌کند، این فرضیه مطرح شده است که ترکیب اطلاعات از چندین مدالیته می‌تواند منجر به تشخیص دقیق‌تر، جامع‌تر و قوی‌تر (robust) شود. مطالعات چندوجهی (Multimodal studies) با استفاده از هوش مصنوعی به طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته‌اند.

• منطق و مزایای رویکرد چندوجهی:

- MRI اطلاعات دقیقی در مورد ساختار و آتروفی مغز ارائه می‌دهد.
- EEG اطلاعاتی در مورد عملکرد الکتریکی و اتصال‌پذیری شبکه‌های مغزی با رزولوشن زمانی بالا فراهم می‌کند.
- PET می‌تواند بار آمیلوئید و تاو یا متابولیسم گلوکز را به طور مستقیم اندازه‌گیری کند.
- بیومارکرهای CSF نیز نشانگرهای مستقیمی از پاتولوژی $A\beta$ و تاو هستند.
- داده‌های بالینی، دموگرافیک و شناختی، زمینه و شدت اختلال را مشخص می‌کنند.
- اطلاعات ژنتیکی (مانند وضعیت APOE $\epsilon 4$) می‌توانند به ارزیابی خطر کمک کنند. ترکیب این منابع اطلاعاتی مکمل می‌تواند به غلبه بر محدودیت‌های هر مدالیته به تنهایی کمک کرده و یک تصویر کامل‌تر از وضعیت بیمار ارائه دهد.

• روش‌های ادغام داده: (Data Fusion Strategies)

چندین استراتژی برای ادغام داده‌های چندوجهی در مدل‌های یادگیری ماشین وجود دارد:

- ادغام در سطح ویژگی (Early fusion): یا (Feature-level fusion) در این روش، ویژگی‌های استخراج شده از هر مدالیت به یکدیگر الحاق (concatenate) شده و یک بردار ویژگی ترکیبی بزرگ ایجاد می‌شود که سپس به عنوان ورودی به یک طبقه‌بند منفرد (مانند SVM یا یک شبکه عصبی) داده می‌شود. این روش ساده است اما ممکن است با مشکل "تفرین ابعاد" و همچنین با تفاوت در مقیاس و ماهیت ویژگی‌های مختلف مواجه شود.

- ادغام در سطح تصمیم (Late fusion): یا (Decision-level fusion) در این روش، مدل‌های یادگیری ماشین جداگانه‌ای برای هر مدالیت به طور مستقل آموزش داده می‌شوند و سپس خروجی‌ها (پیش‌بینی‌ها یا احتمالات) این مدل‌ها با استفاده از یک قانون ترکیب (مانند رأی‌گیری اکثریت، میانگین وزنی، یا یک متا-طبقه‌بند) با هم ادغام می‌شوند تا تصمیم نهایی گرفته شود. این روش انعطاف‌پذیرتر است و امکان استفاده از بهترین مدل برای هر مدالیت را فراهم می‌کند.

- ادغام میانی یا ترکیبی (Intermediate fusion): یا (Hybrid fusion) این روش‌ها سعی در ترکیب مزایای دو روش قبلی دارند. به عنوان مثال، می‌توان از معماری‌های یادگیری عمیق چندورودی (multi-input deep learning architectures) استفاده کرد که در آن، هر مدالیت توسط یک شاخه جداگانه از شبکه پردازش شده و سپس نمایش‌های یادگرفته شده از هر شاخه در لایه‌های میانی شبکه با هم ترکیب و به طور مشترک پردازش می‌شوند. روش‌های دیگری مانند یادگیری چندکرنلی (Multiple Kernel Learning (MKL - برای SVM نیز در این دسته قرار می‌گیرند که در آن، کرنل‌های جداگانه‌ای برای هر مدالیت تعریف شده و سپس به صورت بهینه با هم ترکیب می‌شوند.

• نمونه‌هایی از مطالعات چندوجهی:

- مطالعات متعددی ترکیب داده‌های MRI (ویژگی‌های ساختاری) و داده‌های PET آمپلوتید (FDG) را با استفاده از روش‌های مختلف ادغام بررسی کرده و معمولاً بهبودی در عملکرد تشخیصی نسبت به استفاده از هر مدالیت به تنهایی گزارش کرده‌اند.

- ترکیب MRI و بیومارکرهای CSF ($A\beta_{42}$)، p-tau نیز نتایج امیدوارکننده‌ای در تفکیک AD و پیش‌بینی تبدیل MCI نشان داده است.

- مطالعاتی که داده‌های MRI و EEG را ترکیب کرده‌اند، نشان داده‌اند که اطلاعات مکمل از ساختار و عملکرد مغز می‌تواند به بهبود دقت طبقه‌بندی کمک کند.

○ برخی از جامع‌ترین مطالعات، چندین مدالیته شامل MRI، PET، CSF، داده‌های بالینی و ژنتیکی را با هم ترکیب کرده و با استفاده از مدل‌های پیچیده یادگیری ماشین، به نتایج بسیار بالایی در تشخیص و پیش‌بینی آلزایمر دست یافته‌اند.

نتایج مطالعات چندوجهی به طور کلی نشان می‌دهد که ادغام اطلاعات از منابع مختلف می‌تواند به ساخت مدل‌های تشخیصی قوی‌تر و دقیق‌تر برای بیماری آلزایمر منجر شود، اگرچه چالش‌هایی مانند پیچیدگی مدل، نیاز به مجموعه داده‌های کامل با تمامی مدالیته‌ها برای همه بیماران، و انتخاب روش بهینه ادغام همچنان وجود دارد.

۴-۵-۲. چالش‌ها و شکاف‌های تحقیقاتی موجود

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، تحقیقات در زمینه کاربرد هوش مصنوعی برای تشخیص آلزایمر همچنان با چالش‌ها و شکاف‌های متعددی روبرو است که باید در تحقیقات آتی مورد توجه قرار گیرند:

• کیفیت، کمیت و تنوع داده‌ها:

○ مدل‌های یادگیری عمیق به حجم زیادی داده آموزشی با کیفیت بالا نیاز دارند. اگرچه پایگاه داده‌هایی مانند ADNI بسیار ارزشمند هستند، اما ممکن است هنوز برای آموزش مدل‌های بسیار پیچیده یا برای پوشش دادن تمامی تنوعات بیماری کافی نباشند.

○ **عدم تعادل کلاس‌ها (Imbalanced classes):** در بسیاری از مجموعه داده‌ها، تعداد نمونه‌های یک کلاس (مثلاً MCI non-converters) ممکن است بسیار بیشتر از کلاس دیگر (MCI converters) باشد که می‌تواند منجر به سوگیری مدل به سمت کلاس اکثریت شود.

○ **هماهنگ‌سازی (Harmonization) داده‌ها:** داده‌های جمع‌آوری شده از مراکز مختلف یا با استفاده از تجهیزات و پروتکل‌های مختلف ممکن است دارای تغییرپذیری باشند که بر عملکرد مدل تأثیر می‌گذارد. نیاز به روش‌های هماهنگ‌سازی داده‌ها برای امکان‌پذیر ساختن مطالعات چندمرکزی بزرگ وجود دارد.

○ **اهمیت داده‌های طولی (Longitudinal data):** بیماری آلزایمر یک فرآیند پیشرونده است. استفاده از داده‌های طولی (جمع‌آوری شده از یک فرد در چندین نقطه زمانی) می‌تواند اطلاعات بسیار ارزشمندی در مورد دینامیک بیماری و پیش‌بینی دقیق‌تر پیشرفت آن ارائه دهد، اما تحلیل این نوع داده‌ها پیچیده‌تر است.

• قابلیت تعمیم‌پذیری (Generalizability) و تکرارپذیری (Reproducibility) مدل‌ها:

- بسیاری از مدل‌های گزارش شده در مقالات، عملکرد خوبی بر روی مجموعه داده آزمون داخلی (از همان پایگاه داده‌ای که برای آموزش استفاده شده) نشان می‌دهد (ajq، اما عملکرد آن‌ها ممکن است بر روی داده‌های جدید از یک جمعیت یا مرکز دیگر) اعتبارسنجی خارجی (external validation) - به طور قابل توجهی کاهش یابد. نیاز به توسعه مدل‌هایی با قابلیت تعمیم‌پذیری بهتر و همچنین گزارش‌دهی شفاف و کامل متدولوژی برای امکان‌پذیر ساختن تکرار نتایج توسط سایر محققان ضروری است.

- **تفسیرپذیری (Interpretability) مدل‌های یادگیری ماشین:**

- بسیاری از مدل‌های یادگیری ماشین، به‌ویژه مدل‌های یادگیری عمیق، به عنوان "جعبه سیاه (black box)" عمل می‌کنند، به این معنی که درک اینکه مدل چگونه و بر اساس چه ویژگی‌هایی به تصمیم خود رسیده است، دشوار است. در کاربردهای پزشکی، تفسیرپذیری برای جلب اعتماد پزشکان، درک مکانیسم‌های بیماری و شناسایی بیومارکرهای جدید بسیار مهم است. تحقیقات در زمینه روش‌های هوش مصنوعی قابل توضیح (Explainable AI - XAI) مانند نقشه‌های برجستگی، LIME و SHAP در حال گسترش است.

- **اعتبارسنجی بالینی و انتقال به عمل (Clinical Translation):**

- هنوز فاصله قابل توجهی بین تحقیقات دانشگاهی در زمینه هوش مصنوعی برای آلزایمر و کاربرد عملی این ابزارها در محیط بالینی روزمره وجود دارد. نیاز به کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر و کنترل‌شده برای ارزیابی سودمندی واقعی، ایمنی و مقرون‌به‌صرفه بودن این مدل‌ها در دنیای واقعی احساس می‌شود.
- ملاحظات مربوط به پذیرش این فناوری‌ها توسط پزشکان و بیماران، ادغام آن‌ها در جریان کاری بالینی، و مسائل قانونی و اخلاقی نیز باید مورد توجه قرار گیرد.

- **پرداختن به عوامل مخدوش‌کننده (Confounding Factors) و ناهمگونی بیماری:**

- عواملی مانند سن، جنس، سطح تحصیلات، عوامل خطر عروقی، و بیماری‌های همراه می‌توانند بر بیومارکرهای آلزایمر و عملکرد مدل‌های تشخیصی تأثیر بگذارند. مدل‌ها باید قادر به کنترل این عوامل مخدوش‌کننده باشند.

- بیماری آلزایمر یک بیماری ناهمگون با تظاهرات بالینی و الگوهای پیشرفت متفاوت است. نیاز به مدل‌هایی وجود دارد که بتوانند این ناهمگونی را در نظر گرفته و به سمت پزشکی شخصی‌سازی‌شده حرکت کنند.

• مسائل اخلاقی:

- حفظ حریم خصوصی و امنیت داده‌های حساس پزشکی بیماران یک اولویت اصلی است.
- باید از سوگیری‌های احتمالی در الگوریتم‌ها (ناشی از سوگیری در داده‌های آموزشی) که می‌تواند منجر به نابرابری در تشخیص یا درمان برای گروه‌های جمعیتی خاص شود، اجتناب کرد.
- مسئولیت در صورت تشخیص اشتباه توسط یک سیستم هوش مصنوعی باید مشخص شود.

• نیاز به مدل‌هایی فراتر از طبقه‌بندی تشخیصی صرف:

- علاوه بر تشخیص وجود یا عدم وجود بیماری، نیاز به مدل‌هایی وجود دارد که بتوانند به طور دقیق نرخ پیشرفت بیماری را در هر فرد پیش‌بینی کنند، پاسخ به درمان‌های مختلف را پیش‌بینی نمایند، و زیرگروه‌های مختلف بیماری را برای توسعه درمان‌های هدفمند شناسایی کنند.

• توسعه بیومارکرهای دیجیتال مقرون به صرفه و قابل دسترس:

- تحقیقات بر روی استفاده از داده‌های به دست آمده از دستگاه‌های پوشیدنی، اپلیکیشن‌های موبایل، یا سایر منابع دیجیتال برای پایش شناختی و رفتاری در درازمدت و شناسایی نشانگرهای اولیه آلزایمر نیز در حال انجام است که می‌تواند به تشخیص زودتر و در مقیاس وسیع‌تر کمک کند.

در مجموع، با وجود چالش‌های موجود، حوزه کاربرد هوش مصنوعی در تشخیص بیماری آلزایمر یک زمینه تحقیقاتی بسیار پویا و امیدوارکننده است که پتانسیل ایجاد تحولی شگرف در نحوه درک، تشخیص و مدیریت این بیماری ویرانگر را دارد. تحقیقات آتی باید بر روی غلبه بر این چالش‌ها و توسعه مدل‌های قوی‌تر، قابل اعتمادتر، قابل تفسیرتر و قابل انتقال به عمل بالینی تمرکز کنند.

طراحی مطالعه در تحقیقات مرتبط با کاربرد هوش مصنوعی در تشخیص آلزایمر می‌تواند بسته به اهداف مشخص (specific) پژوهش متفاوت باشد. این پژوهش (یا مقاله مروری حاضر) بر اساس یک چارچوب کلی استوار است که هدف آن بررسی و تحلیل الگوریتم‌های یادگیری ماشین موجود و یا ارائه یک روش‌شناسی استاندارد برای توسعه و ارزیابی چنین الگوریتم‌هایی است.

در صورتی که هدف، یک مطالعه مروری نظام‌مند و تحلیلی باشد، چارچوب کلی شامل مراحل زیر خواهد بود:

۱. **تعریف دقیق سؤال تحقیق:** به عنوان مثال، "کدام الگوریتم‌های یادگیری ماشین بیشترین کارایی را در تشخیص زودهنگام آلزایمر با استفاده از داده‌های MRI و EEG نشان داده‌اند؟" یا "چالش‌های اصلی در پیاده‌سازی و اعتبارسنجی مدل‌های هوش مصنوعی برای آلزایمر کدامند؟"

۲. **تعیین معیارهای ورود و خروج مطالعات (Inclusion and Exclusion Criteria):** برای انتخاب مقالات مرتبط، معیارهای روشنی تعریف می‌شود. این معیارها می‌توانند شامل موارد زیر باشند:

- **نوع مقاله:** تمرکز بر مقالات پژوهشی اصیل (original research articles) منتشر شده در ژورنال‌های معتبر و داوری‌شده (peer-reviewed) یا مجموعه مقالات کنفرانس‌های شناخته‌شده.

- **بازه زمانی انتشار:** تعیین یک دوره زمانی مشخص برای پوشش دادن آخرین پیشرفت‌ها (مثلاً مقالات منتشر شده در ۱۰ سال اخیر).

- **موضوع اصلی:** مقالاتی که به طور خاص به کاربرد یادگیری ماشین (شامل یادگیری عمیق) برای تشخیص، طبقه‌بندی یا پیش‌بینی آلزایمر یا مراحل اولیه آن (مانند MCI) با استفاده از داده‌های MRI و/یا EEG پرداخته باشند.

- **جمعیت مورد مطالعه:** مطالعات انجام شده بر روی انسان.

- **زبان مقاله:** معمولاً مقالات به زبان انگلیسی.

- **معیارهای خروج:** مقالاتی که صرفاً به بررسی پاتوفیزیولوژی بدون کاربرد AI پرداخته‌اند، مطالعات موردی با حجم نمونه بسیار کوچک، یا مقالاتی که جزئیات کافی در مورد روش‌شناسی یا نتایج ارائه نکرده‌اند، ممکن است از مطالعه خارج شوند.

۳. **استراتژی جستجو و انتخاب مقالات:** تعیین پایگاه‌های اطلاعاتی علمی مورد استفاده برای جستجو (مانند PubMed, IEEE Xplore, Scopus, Web of Science, Google Scholar)

و کلمات کلیدی و عبارات جستجوی مناسب) ترکیبی از "Mild", "Alzheimer's Disease", "Cognitive Impairment", "Machine Learning", "Deep Learning", "MRI", "Early Detection", "EEG" و غیره. (فرآیند انتخاب مقالات معمولاً شامل بررسی عنوان و چکیده و سپس مطالعه متن کامل مقالات منتخب برای تأیید نهایی انطباق با معیارهای ورود است. استفاده از نمودار PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) برای گزارش فرآیند انتخاب مقالات توصیه می‌شود.

۴. استخراج داده‌ها از مقالات منتخب: از هر مقاله منتخب، اطلاعات کلیدی به صورت نظام‌مند استخراج می‌شود، از جمله: مشخصات مقاله (نویسندگان، سال انتشار، ژورنال)، اهداف مطالعه، مشخصات پایگاه داده مورد استفاده (تعداد شرکت‌کنندگان، گروه‌ها)، نوع مدالیت (MRI, EEG) یا ترکیبی)، روش‌های پیش‌پردازش، ویژگی‌های استخراج شده، الگوریتم‌های یادگیری ماشین به کار رفته، معیارهای ارزیابی عملکرد، و نتایج اصلی و محدودیت‌های گزارش شده.

۵. تحلیل و سنتز یافته‌ها: یافته‌های استخراج شده از مقالات مختلف، به صورت کیفی و در صورت امکان کمی (فرا تحلیل یا meta-analysis)، اگر مطالعات به اندازه کافی همگن باشند (مورد تحلیل و سنتز قرار می‌گیرند. این تحلیل می‌تواند شامل مقایسه عملکرد الگوریتم‌های مختلف، شناسایی روندها، چالش‌ها، و شکاف‌های تحقیقاتی باشد.

در صورتی که هدف، ارائه یک روش‌شناسی برای پیاده‌سازی یک مدل یادگیری ماشین باشد (حتی به صورت مفهومی یا با استفاده از داده‌های عمومی)، چارچوب کلی تحقیق بیشتر بر روی مراحل عملی توسعه مدل تمرکز خواهد داشت:

۱. تعریف دقیق مسئله و اهداف: به عنوان مثال، "توسعه یک مدل طبقه‌بندی دودویی برای تفکیک بیماران آلزایمر از افراد کنترل سالم با استفاده از ویژگی‌های حجمی استخراج شده از تصاویر T1-weighted MRI و ویژگی‌های طیفی استخراج شده از EEG حالت استراحت." یا "پیش‌بینی تبدیل MCI به AD در طی یک دوره ۲ ساله با استفاده از داده‌های چندوجهی".

۲. انتخاب و توصیف پایگاه داده: انتخاب یک پایگاه داده عمومی و معتبر (مانند ADNI) که شامل داده‌های مورد نیاز (MRI, EEG) و برچسب‌های بالینی دقیق برای گروه‌های مورد مطالعه باشد. توصیف کامل جمعیت نمونه، معیارهای ورود و خروج شرکت‌کنندگان در پایگاه داده، و پروتکل‌های جمع‌آوری داده.

۳. طراحی آزمایش (Experimental Design): تعیین نحوه تقسیم داده‌ها به مجموعه‌های آموزش، اعتبارسنجی و آزمون. انتخاب روش‌های اعتبارسنجی (مانند k-fold cross-validation). تعریف دقیق معیارهای ارزیابی عملکرد.

۴. پیاده‌سازی مراحل پردازش و تحلیل: شامل پیش‌پردازش داده‌های MRI و EEG، استخراج ویژگی‌های مرتبط، انتخاب الگوریتم (های) یادگیری ماشین، آموزش و تنظیم هایپرپارامترهای مدل، و ارزیابی نهایی عملکرد.

۵. تحلیل نتایج و تفسیرپذیری: بررسی نتایج به دست آمده، مقایسه با مطالعات مشابه، و تلاش برای تفسیر تصمیمات مدل (در صورت امکان).

در این مقاله، ما عمدتاً بر ارائه یک روش‌شناسی استاندارد و جامع برای انجام تحقیقات در این حوزه تمرکز خواهیم کرد، به گونه‌ای که هم اصول کلی حاکم بر توسعه مدل‌های یادگیری ماشین برای آلزایمر را پوشش دهد و هم بتواند به عنوان راهنمایی برای ارزیابی انتقادی مطالعات موجود عمل نماید. بنابراین، بخش‌های بعدی این فصل، مراحل مختلف این فرآیند را از جمع‌آوری داده تا ارزیابی مدل، با در نظر گرفتن هر دو مدالیته MRI و EEG، تشریح خواهند کرد.

۲-۳. جمع‌آوری و آماده‌سازی داده‌ها (Data Acquisition and Preparation)

کیفیت و ویژگی‌های مجموعه داده مورد استفاده، تأثیر مستقیمی بر عملکرد و قابلیت اطمینان مدل‌های یادگیری ماشین دارد. این بخش به بررسی ملاحظات کلیدی در انتخاب پایگاه داده، رعایت اصول اخلاقی و حریم خصوصی، و تعریف دقیق گروه‌های مورد مطالعه در تحقیقات مرتبط با آلزایمر می‌پردازد.

۱-۲-۳. انتخاب پایگاه داده (Dataset Selection)

انتخاب یک پایگاه داده مناسب، اولین و یکی از مهم‌ترین گام‌ها در هر مطالعه مبتنی بر یادگیری ماشین است. در حوزه تحقیقات آلزایمر، چندین پایگاه داده عمومی و معتبر وجود دارد که به طور گسترده توسط محققان در سراسر جهان استفاده می‌شوند و امکان دسترسی به حجم زیادی از داده‌های چندوجهی را فراهم می‌کنند. استفاده از این پایگاه داده‌های استاندارد، به افزایش تکرارپذیری و قابلیت مقایسه نتایج بین مطالعات مختلف کمک می‌کند.

• پایگاه‌های داده: MRI

- ابتکار تصویربرداری عصبی بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative - ADNI): بدون شک، ADNI یکی از مهم‌ترین و

پرکاربردترین پایگاه‌های داده در تحقیقات آلزایمر است. این یک مطالعه طولی و چندمرکزی است که از سال ۲۰۰۴ در آمریکای شمالی آغاز شده و هدف آن توسعه و اعتبارسنجی بیومارکرهای تصویربرداری (MRI) و (PET)، مایع مغزی-نخاعی (CSF) و ژنتیکی برای تشخیص زودهنگام، پیگیری پیشرفت و ارزیابی درمان‌های آلزایمر است. ADNI شامل داده‌های هزاران شرکت‌کننده از گروه‌های کنترل سالم (HC)، افراد با اختلال شناختی خفیف (MCI) و بیماران آلزایمر (AD) است. داده‌های MRI در ADNI شامل سکانس‌های مختلفی (مانند T1-weighted با رزولوشن بالا)، FLAIR، T2-weighted، DTI و گاهی ASL و rs-fMRI می‌باشد. علاوه بر داده‌های تصویربرداری، ADNI اطلاعات بالینی، دموگرافیک، نتایج آزمون‌های عصب-روان‌شناختی، بیومارکرهای CSF و اطلاعات ژنتیکی (مانند وضعیت APOE) را نیز ارائه می‌دهد. دسترسی به داده‌های ADNI پس از ثبت‌نام و تأیید درخواست، برای محققان امکان‌پذیر است.

○ مجموعه تصاویر دسترسی آزاد (Open Access Series of Imaging Studies)

OASIS): OASIS - نیز یک پایگاه داده عمومی و محبوب است که شامل داده‌های MRI ساختاری (عمدتاً T1-weighted) از افراد سالم و بیماران مبتلا به دمانس آلزایمر در مراحل مختلف است. OASIS شامل چندین مجموعه داده طولی و مقطعی است و اطلاعات بالینی و دموگرافیک را نیز در بر می‌گیرد.

○ مطالعه تصویربرداری، بیومارکرها و سبک زندگی استرالیایی در مورد پیری

(Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing - AIBL): AIBL یک مطالعه طولی بزرگ دیگر است که مشابه ADNI، بر روی شناسایی بیومارکرهای اولیه آلزایمر تمرکز دارد و شامل داده‌های MRI، PET، خون و اطلاعات شناختی و سبک زندگی است.

• پایگاه‌های داده: EEG

در مقایسه با MRI، پایگاه‌های داده EEG عمومی و استاندارد برای آلزایمر کمتر رایج هستند، اما تلاش‌هایی در این زمینه صورت گرفته است:

○ پایگاه داده EEG بیمارستان دانشگاه کیوتو (Kyoto University Hospital EEG Database - KEEG):

این پایگاه داده شامل سیگنال‌های EEG از بیماران مبتلا به اختلالات عصبی مختلف، از جمله آلزایمر است.

○ پایگاه داده مغز تایلند (Thailand Brain Database - TDBRAIN) شامل

داده‌های EEG و سایر اطلاعات از افراد سالم و بیماران با اختلالات مغزی.

○ پایگاه داده‌های مبتنی بر خواب: با توجه به ارتباط بین اختلالات خواب و آلزایمر، پایگاه داده‌های EEG ثبت شده در طول خواب (پلی‌سومنوگرافی (PSG) - نیز می‌توانند برای تحقیقات مرتبط با آلزایمر مفید باشند، اگرچه ممکن است به طور خاص برای این بیماری طراحی نشده باشند.

○ داده‌های جمع‌آوری شده محلی: بسیاری از مطالعات EEG از داده‌هایی استفاده می‌کنند که به طور خاص برای آن مطالعه در یک مرکز یا گروه تحقیقاتی جمع‌آوری شده‌اند. این امر می‌تواند منجر به تنوع در پروتکل‌های ثبت و ویژگی‌های جمعیت نمونه شود. هنگام انتخاب یک پایگاه داده EEG، توجه به عواملی مانند تعداد کانال‌های ثبت، فرکانس نمونه‌برداری، مدت زمان ثبت، شرایط ثبت (چشم بسته، چشم باز، در طول یک وظیفه شناختی)، و کیفیت پیش‌پردازش اولیه داده‌ها (در صورت وجود) مهم است.

• مشخصات پایگاه داده انتخابی (در صورت پیاده‌سازی یک مدل مشخص):
در صورتی که مطالعه شامل پیاده‌سازی یک مدل یادگیری ماشین باشد، باید جزئیات پایگاه داده مورد استفاده به دقت شرح داده شود، از جمله:

- نام پایگاه داده و منبع آن.
- تعداد کل شرکت‌کنندگان و توزیع آن‌ها در گروه‌های مختلف (AD, MCI, HC).
- معیارهای ورود و خروج شرکت‌کنندگان به پایگاه داده اصلی.
- اطلاعات دموگرافیک کلیدی (مانند میانگین و انحراف معیار سن، توزیع جنسیتی، سطح تحصیلات) برای هر گروه.
- نوع داده‌های مورد استفاده (مثلاً سکنس‌های خاص MRI، شرایط ثبت EEG).
- آیا داده‌ها طولی هستند یا مقطعی.
- هرگونه پیش‌پردازش اولیه‌ای که توسط ارائه‌دهندگان پایگاه داده انجام شده است.

• معیارهای انتخاب نمونه‌ها از پایگاه داده (برای مطالعه حاضر):
حتی پس از انتخاب یک پایگاه داده، ممکن است نیاز به تعریف معیارهای بیشتری برای انتخاب زیرمجموعه‌ای از نمونه‌ها برای مطالعه حاضر باشد. این معیارها می‌توانند شامل موارد زیر باشند:

- محدوده سنی خاص.

○ حداقل کیفیت قابل قبول برای داده‌های تصویربرداری یا سیگنال.

- وجود تمامی مدالیت‌های مورد نیاز) مثلاً هم MRI و هم EEG برای یک فرد).
- وجود برچسب‌های بالینی دقیق و معتبر.
- حذف نمونه‌های با پاتولوژی‌های همراه عمده (مانند سکته مغزی وسیع یا تومور).

۲-۲-۳. ملاحظات اخلاقی و حریم خصوصی داده‌ها

کار با داده‌های پزشکی انسانی، به‌ویژه داده‌های حساس مانند تصاویر مغزی و اطلاعات بالینی، نیازمند رعایت دقیق اصول اخلاقی و مقررات مربوط به حریم خصوصی است.

- **رضایت آگاهانه (Informed Consent)** در صورتی که داده‌ها به طور اولیه برای مطالعه جمع‌آوری می‌شوند، کسب رضایت آگاهانه و داوطلبانه از تمامی شرکت‌کنندگان (یا قیم قانونی آن‌ها در صورت عدم توانایی فرد برای دادن رضایت) الزامی است. شرکت‌کنندگان باید به طور کامل در مورد اهداف مطالعه، روش‌های مورد استفاده، خطرات و مزایای احتمالی، و نحوه استفاده و حفاظت از داده‌هایشان مطلع شوند.

- **بی‌نام‌سازی (Anonymization) و نام مستعار سازی (Pseudonymization)** برای حفاظت از حریم خصوصی شرکت‌کنندگان، داده‌ها باید قبل از استفاده در تحقیق، بی‌نام یا نام مستعار شوند. بی‌نام‌سازی به معنای حذف تمامی اطلاعات شناسایی مستقیم (مانند نام، شماره شناسایی، آدرس) از داده‌ها است. نام مستعار سازی به معنای جایگزینی اطلاعات شناسایی با یک کد یا شناسه منحصر به فرد است، به طوری که امکان پیوند مجدد به هویت فرد (در صورت لزوم و با مجوزهای خاص) وجود داشته باشد، اما هویت فرد برای محققان ناشناس باقی بماند. تمامی پایگاه داده‌های عمومی معتبر معمولاً داده‌ها را به صورت بی‌نام یا نام مستعار ارائه می‌دهد. ^{ajq}

- **تأییدیه کمیته اخلاق (Ethics Committee Approval)** تمامی تحقیقاتی که شامل کار با داده‌های انسانی هستند، باید قبل از شروع، تأییدیه یک کمیته اخلاق در پژوهش مستقل (Institutional Review Board - IRB) یا (Research Ethics Committee - REC) را دریافت کنند. این کمیته بررسی می‌کند که آیا مطالعه با اصول اخلاقی و مقررات مربوطه مطابقت دارد یا خیر.

- **امنیت داده‌ها (Data Security)** باید تدابیر امنیتی مناسبی برای ذخیره‌سازی، انتقال و دسترسی به داده‌ها اتخاذ شود تا از دسترسی غیرمجاز، افشا، تغییر یا از بین رفتن داده‌ها جلوگیری شود. این شامل استفاده از رمزگذاری، کنترل دسترسی، و سرورهای امن است.

- رعایت مقررات حفاظت از داده‌ها: محققان باید با مقررات ملی و بین‌المللی مربوط به حفاظت از داده‌های شخصی، مانند مقررات عمومی حفاظت از داده‌ها (General Data Protection Regulation - GDPR) در اروپا یا قانون قابل حمل و پاسخگویی بیمه سلامت (Health Insurance Portability and Accountability Act - HIPAA) در ایالات متحده، آشنا بوده و آن‌ها را رعایت کنند.

۳-۲-۳. تعریف گروه‌های مورد مطالعه

تعریف دقیق و شفاف گروه‌های مورد مطالعه (بیماران و گروه کنترل) برای تفسیر صحیح نتایج و مقایسه با سایر مطالعات بسیار مهم است.

- معیارهای بالینی: باید معیارهای تشخیصی بالینی که برای تخصیص افراد به گروه‌های مختلف (AD, MCI, HC) استفاده شده‌اند، به وضوح بیان شوند. برای گروه AD، معمولاً از معیارهایی مانند NINCDS-ADRDA یا NIA-AA برای دمانس آلزایمر استفاده می‌شود. برای گروه MCI، معیارهای پترسن (Petersen criteria) یا معیارهای NIA-AA برای MCI ناشی از آلزایمر (که می‌تواند با استفاده از بیومارکرها تأیید شود) باید ذکر شود. همچنین، نوع MCI (مانند آمnestیک تک‌حوزه‌ای، آمnestیک چندحوزه‌ای، غیرآمnestیک) باید مشخص شود، زیرا الگوهای پیشرفت و ویژگی‌های بیومارکری آن‌ها ممکن است متفاوت باشد. برای گروه کنترل سالم (HC)، باید تأیید شود که افراد فاقد هرگونه اختلال شناختی قابل توجه یا بیماری عصبی یا روانپزشکی عمده هستند.

- معیارهای تبدیل MCI به AD: در مطالعاتی که به پیش‌بینی تبدیل MCI به AD می‌پردازند، باید تعریف دقیقی از "تبدیل (conversion)" ارائه شود (مثلاً تشخیص بالینی AD در یک پیگیری ۲ یا ۳ ساله) (و معیارهای مورد استفاده برای این تشخیص باید مشخص باشند).

- تطبیق گروه‌ها: (Group Matching) در صورت امکان، گروه‌های مورد مطالعه باید از نظر متغیرهای دموگرافیک کلیدی که می‌توانند بر نتایج تأثیر بگذارند، مانند سن، جنس، و سطح تحصیلات، با یکدیگر تطبیق داده شوند یا این متغیرها به عنوان کووریت (covariate) در تحلیل‌های آماری در نظر گرفته شوند. عدم تطبیق مناسب می‌تواند منجر به نتایج سوگیرانه شود. به عنوان مثال، اگر گروه AD به طور قابل توجهی مسن‌تر از گروه HC باشد، تفاوت‌های مشاهده شده در MRI یا EEG ممکن است بیشتر به دلیل سن باشد تا بیماری.

با رعایت این ملاحظات در مرحله جمع‌آوری و آماده‌سازی داده‌ها، می‌توان اطمینان حاصل کرد که داده‌های مورد استفاده برای آموزش و ارزیابی مدل‌های یادگیری ماشین، از کیفیت و اعتبار مناسبی برخوردار بوده و نتایج به دست آمده قابل اعتمادتر و قابل تعمیم‌تر خواهند بود.

۳-۳. پیش‌پردازش داده‌های MRI (MRI Data Preprocessing)

پیش‌پردازش داده‌های MRI یک مرحله حیاتی و چندمرحله‌ای است که هدف آن کاهش نویز و آرتیفکت‌ها، استانداردسازی تصاویر بین افراد و مطالعات مختلف، و آماده‌سازی داده‌ها برای تحلیل‌های کمی بعدی یا ورود به مدل‌های یادگیری ماشین است. کیفیت پیش‌پردازش تأثیر مستقیمی بر دقت و قابلیت اطمینان نتایج نهایی دارد. مراحل استاندارد پیش‌پردازش تصاویر MRI، به‌ویژه تصاویر T1-weighted که معمولاً برای تحلیل‌های ساختاری استفاده می‌شوند، به ترتیب زیر است:

۳-۳-۱. کنترل کیفیت (Quality Control - QC)

اولین گام پس از جمع‌آوری داده‌ها، انجام کنترل کیفیت دقیق بر روی تصاویر MRI است.

- **بازبینی چشمی:** تمامی تصاویر باید توسط یک فرد آموزش‌دیده (رادیولوژیست، نوروایمیجینگ آنالیست) به صورت چشمی بازبینی شوند تا آرتیفکت‌های شدید مانند آرتیفکت حرکتی (motion artifacts) قابل توجه) که به صورت محوشدگی، رگه‌رگه شدن یا "ghosting" در تصویر ظاهر می‌شود)، نویز شدید (low signal-to-noise ratio - SNR)، آرتیفکت‌های ناشی از مواد فلزی، یا سایر ناهنجاری‌های غیرمنتظره (مانند تومور یا سگته مغزی که ممکن است در شرح حال اولیه گزارش نشده باشد) شناسایی شوند.
- **معیارهای کمی QC:** علاوه بر بازبینی چشمی، می‌توان از معیارهای کمی برای ارزیابی کیفیت تصویر استفاده کرد، مانند نسبت سیگنال به نویز (SNR)، نسبت کنتراست به نویز (CNR)، یا شاخص‌های خودکار برای تشخیص آرتیفکت حرکتی.
- **حذف تصاویر با کیفیت پایین:** تصاویری که دارای آرتیفکت‌های شدید و غیرقابل اصلاح هستند یا کیفیت آن‌ها به طور قابل توجهی پایین است، باید از تحلیل خارج شوند، زیرا می‌توانند منجر به نتایج نادرست یا سوگیرانه شوند. معیارهای حذف باید از قبل تعریف شده و به طور یکسان اعمال شوند.

۳-۳-۲. تبدیل فرمت (Format Conversion)

تصاویر MRI معمولاً در فرمت DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) از دستگاه اسکنر به دست می‌آیند. فرمت DICOM حاوی اطلاعات متا دیتای زیادی (مانند اطلاعات بیمار، پارامترهای اسکن) علاوه بر داده‌های تصویر است. برای بسیاری از ابزارهای تحلیل تصویر و یادگیری ماشین، نیاز به تبدیل تصاویر از فرمت DICOM به فرمت‌های رایج‌تر در تحقیقات نوروایمیجینگ مانند .nii یا NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) یا .nii.gz یا .hdr/.img) Analyze است. ابزارهایی مانند dcm2niix برای این منظور استفاده می‌شوند.

۳-۳-۳. تصحیح آرتیفکت‌ها (Artifact Correction)

حتی در تصاویر با کیفیت خوب نیز ممکن است برخی آرتیفکت‌های سیستماتیک وجود داشته باشند که نیاز به تصحیح دارند:

- **تصحیح ناهمگنی میدان بایاس (Bias Field Correction) یا Intensity Inhomogeneity Correction):** این تصحیح میدان بایاس یک آرتیفکت فرکانس پایین و صاف است که باعث می‌شود شدت سیگنال در نواحی مختلف تصویر به طور غیریکنواخت تغییر کند، حتی اگر بافت زیرین یکسان باشد. این آرتیفکت معمولاً ناشی از نقص در کوئل‌های RF یا برهمکنش بین بدن بیمار و میدان مغناطیسی است. تصحیح میدان بایاس (مانند روش N4ITK) برای بهبود دقت قطعه‌بندی بافت و سایر تحلیل‌های کمی ضروری است.
- **تصحیح حرکت (Motion Correction):** اگرچه آرتیفکت حرکتی شدید منجر به حذف تصویر می‌شود، اما حرکات کوچک سر بیمار در طول اسکن نیز می‌تواند باعث محوشدگی یا اعوجاج در تصویر شود. برای داده‌های طولی (زمانی که چندین اسکن از یک فرد در زمان‌های مختلف گرفته می‌شود) یا برای سکانس‌های fMRI که شامل چندین حجم در طول زمان هستند، الگوریتم‌های تصحیح حرکت (معمولاً مبتنی بر ثبت تصاویر به یک تصویر مرجع) برای هم‌تراز کردن فضایی تمامی حجم‌ها استفاده می‌شوند. برای تصاویر ساختاری منفرد، تصحیح حرکت پیچیده‌تر است، اما روش‌هایی برای کاهش تأثیر آن وجود دارد.

۳-۳-۴. نرمال‌سازی فضایی و ثبت تصاویر (Spatial Normalization and Registration)

برای اینکه بتوان تصاویر مغزی افراد مختلف را با هم مقایسه کرد یا نتایج را در یک چارچوب استاندارد گزارش نمود، تصاویر باید به یک فضای مختصات مشترک یا فضای استاندارد (standard space) نگاشت شوند. این فرآیند نرمال‌سازی فضایی نامیده می‌شود.

- **فضاهای استاندارد رایج:** شامل فضای MNI (Montreal Neurological Institute) که بر اساس میانگین‌گیری از تعداد زیادی اسکن MRI از افراد سالم ایجاد شده است، و فضای Talairach که بر اساس مغز یک فرد واحد ایجاد شده است. اطلس‌های مغزی استاندارد نیز معمولاً در این فضاها تعریف می‌شوند.
- **فرآیند ثبت (Registration):** نرمال‌سازی فضایی با استفاده از الگوریتم‌های ثبت تصویر انجام می‌شود که یک تبدیل فضایی (معمولاً یک تبدیل آفلاین خطی شامل انتقال، چرخش، تغییر مقیاس و برش، و گاهی یک تبدیل غیرخطی یا وارپینگ برای تطبیق دقیق‌تر با الگو) را برای هم‌تراز کردن تصویر فرد با یک تصویر الگو (template) یا اطلس در فضای استاندارد پیدا می‌کنند.

- **ثبت درون فردی (Intra-subject registration):** برای داده‌های طولی، مهم است که تصاویر مختلف یک فرد که در زمان‌های مختلف گرفته شده‌اند، به دقت با یکدیگر ثبت شوند (معمولاً با ثبت تمام تصاویر به تصویر پایه یا baseline تا تغییرات واقعی در طول زمان از خطاهای ناشی از موقعیتیابی متفاوت سر در اسکنر متمایز شوند. همچنین، اگر از مدالیت‌های مختلف MRI برای یک فرد استفاده می‌شود) مانند T1W و DTI، این مدالیت‌ها باید به یکدیگر ثبت شوند (CO-registration).

۵-۳-۳. قطعه‌بندی بافت مغز (Brain Tissue Segmentation)

قطعه‌بندی بافت مغز به معنای تفکیک تصویر مغز به کلاس‌های اصلی بافت، یعنی ماده خاکستری (Gray Matter - GM) که عمدتاً شامل جسم سلولی نورون‌ها است، ماده سفید (White Matter - WM) که عمدتاً شامل آکسون‌های میلین‌دار است، و مایع مغزی-نخاعی (Cerebrospinal Fluid - CSF) که فضاهای بطنی و زیر عنکبوتیه را پر می‌کند، می‌باشد.

- **اهمیت:** قطعه‌بندی بافت برای بسیاری از تحلیل‌های کمی مانند اندازه‌گیری حجم ماده خاکستری یا سفید، VBM، و همچنین برای بهبود دقت سایر مراحل پیش‌پردازش (مانند استخراج مغز) ضروری است.

- **ابزارهای رایج:** نرم‌افزارهای معروفی مانند **SPM (Statistical Parametric Mapping)**، **FSL (FMRIB Software Library)** و **FreeSurfer** دارای الگوریتم‌های قوی برای قطعه‌بندی خودکار بافت مغز از تصاویر T1-weighted هستند. این الگوریتم‌ها معمولاً از ترکیبی از اطلاعات شدت پیکسل، اطلاعات فضایی (اطلس‌های احتمالاتی بافت) و مدل‌های آماری استفاده می‌کنند.

۶-۳-۳. استخراج مغز (Brain Extraction) یا (Skull Stripping)

هدف از این مرحله، حذف جمجمه، پوست سر، چشم‌ها و سایر بافت‌های غیرمغزی از تصویر MRI است تا تنها بافت مغز برای تحلیل‌های بعدی باقی بماند.

- **اهمیت:** استخراج دقیق مغز برای بهبود نتایج نرمال‌سازی فضایی، قطعه‌بندی بافت و سایر تحلیل‌های متمرکز بر مغز مهم است.
- **ابزارهای رایج:** ابزارهایی مانند **BET (Brain Extraction Tool)** در **FSL**، یا الگوریتم‌های موجود در **SPM** و **FreeSurfer** برای این منظور استفاده می‌شوند. این ابزارها معمولاً بر اساس مدل‌های تغییرشکل‌پذیر (deformable models)، روش‌های مبتنی بر رشد ناحیه (region growing)

یا یادگیری ماشین عمل می‌کنند. دقت استخراج مغز باید به صورت چشمی بررسی شود، به‌ویژه در نواحی پیچیده مانند قاعده جمجمه یا در مغزهای آتروفیک.

۷-۳-۳. هموارسازی (Smoothing) اختیاری، بسته به نوع تحلیل)

هموارسازی فضایی شامل اعمال یک فیلتر (معمولاً یک کرنل گاوسی) بر روی تصویر است که باعث می‌شود شدت هر وکسل با میانگین وزن دار شدت وکسل‌های همسایه خود جایگزین شود.

- **اهداف:** هموارسازی می‌تواند به افزایش نسبت سیگنال به نویز (SNR)، کاهش تأثیر خطاهای کوچک در نرمال‌سازی فضایی، و تطبیق بهتر داده‌ها با برخی فرضیات آماری) مانند در VBM که فرض می‌شود داده‌ها دارای توزیع نرمال هستند (کمک کند.

- **میزان هموارسازی:** اندازه کرنل هموارسازی) معمولاً با واحد میلی‌متر Full Width at Half Maximum - FWHM مشخص می‌شود (باید با توجه به اندازه ساختارهای مورد علاقه و رزولوشن تصویر انتخاب شود. هموارسازی بیش از حد می‌تواند منجر به از دست رفتن جزئیات فضایی مهم شود. هموارسازی معمولاً برای تحلیل‌های مبتنی بر وکسل مانند VBM یا برخی تحلیل‌های fMRI استفاده می‌شود و ممکن است برای تحلیل‌های مبتنی بر ROI یا یادگیری عمیق که از داده‌های خام‌تر استفاده می‌کنند، ضروری نباشد یا حتی مضر باشد.

ترتیب دقیق و پارامترهای مورد استفاده در هر یک از این مراحل پیش‌پردازش باید به دقت در بخش روش‌شناسی مقاله گزارش شود تا امکان تکرارپذیری تحقیق فراهم گردد. همچنین، استفاده از پایپ‌لاین‌های (pipelines) پیش‌پردازش استاندارد و معتبر) مانند آن‌هایی که در FSL، SPM یا FreeSurfer ارائه می‌شوند (توصیه می‌شود تا از سازگاری و کیفیت پردازش اطمینان حاصل شود. پس از انجام این مراحل، داده‌های MRI آماده برای استخراج ویژگی‌های کمی یا ورود مستقیم به مدل‌های یادگیری عمیق خواهند بود.

بسیار خوب، با بخش ۳-۴. استخراج ویژگی از داده‌های MRI (MRI Feature Extraction) ادامه می‌دهیم. این بخش توضیح می‌دهد که پس از پیش‌پردازش، چه نوع اطلاعات کمی و کیفی می‌توان از تصاویر MRI استخراج کرد تا به عنوان ورودی برای مدل‌های یادگیری ماشین استفاده شود.

۳-۴. استخراج ویژگی‌های داده‌های (MRI Feature Extraction)

پس از پیش‌پردازش دقیق تصاویر MRI، مرحله بعدی استخراج ویژگی‌های (features) مرتبط و آموزنده است که بتوانند الگوهای مرتبط با بیماری آلزایمر را به بهترین نحو توصیف کرده و به مدل‌های یادگیری ماشین در تفکیک گروه‌ها یا پیش‌بینی پیامدها کمک کنند. انتخاب نوع ویژگی‌ها به مدالیتنه MRI مورد استفاده) مانند (T1W, DTI، الگوریتم یادگیری ماشین انتخابی، و سؤال تحقیق بستگی دارد. در این بخش، انواع رایج ویژگی‌های استخراج شده از MRI برای تشخیص آلزایمر مورد بحث قرار می‌گیرند.

۳-۴-۱. ویژگی‌های مبتنی بر حجم و ضخامت نواحی مغزی (Volumetric and Cortical Thickness Features)

این دسته از ویژگی‌ها، که عمدتاً از تصاویر T1-weighted با رزولوشن بالا پس از قطعه‌بندی دقیق ساختارهای مغزی به دست می‌آیند، از جمله پرکاربردترین و تفسیرپذیرترین ویژگی‌ها در تحقیقات آلزایمر هستند.

• حجم نواحی خاص: (Region of Interest - ROI Volumetrics)

- با استفاده از نرم‌افزارهای تخصصی مانند FreeSurfer, FSL (FIRST) یا SPM (با استفاده از اطلس‌های مغزی)، می‌توان حجم ساختارهای مختلف ماده خاکستری و سفید را به طور خودکار یا نیمه‌خودکار اندازه‌گیری کرد.
- ویژگی‌های کلیدی در آلزایمر: حجم هیپوکامپ، قشر انتورینال، آمیگدال، پره‌کونئوس، قشر سینگولیت خلفی، و همچنین حجم کل ماده خاکستری، حجم کل ماده سفید، و حجم بطن‌های جانبی از جمله ویژگی‌های حجمی هستند که تغییرات آن‌ها با آلزایمر مرتبط است.
- این مقادیر حجمی معمولاً نرمال‌شده با حجم کل داخل جمجمه Total Intracranial Volume یا TIV برای کنترل تفاوت در اندازه سر افراد (می‌توانند به صورت یک بردار ویژگی برای هر فرد تشکیل شده و به عنوان ورودی به طبقه‌بندهای یادگیری ماشین داده شوند).

• ضخامت قشر مغز: (Cortical Thickness)

- علاوه بر حجم، ضخامت قشر مغز در نواحی مختلف نیز یک نشانگر حساس از آتروفی است. نرم‌افزارهایی مانند FreeSurfer قادر به بازسازی سطح قشر و اندازه‌گیری ضخامت آن در هزاران نقطه در سراسر مغز هستند.

○ می‌توان میانگین ضخامت قشر را در نواحی تعریف‌شده توسط اطلس) مانند اطلس Desikan-Killiany یا Destrieux به عنوان ویژگی استخراج کرد، یا از الگوهای فضایی نازک شدن قشر به طور مستقیم‌تر استفاده نمود.

۲-۴-۳. ویژگی‌های مبتنی بر شکل (Shape Features)

گاهی اوقات، تغییرات در شکل سه‌بعدی یک ساختار مغزی (مانند هیپوکامپ) می‌تواند نشانگرهای اولیه و ظریف‌تری از بیماری نسبت به تغییرات صرف در حجم کل آن ارائه دهد.

- **روش‌ها:** روش‌های تحلیل شکل، مانند **مورفومتری مبتنی بر تانسور (Tensor-Based Morphometry - TBM)** که تغییرات موضعی در حجم را با استفاده از میدان‌های تغییرشکل (deformation fields) حاصل از ثبت غیرخطی تصاویر به یک الگو اندازه‌گیری می‌کند، یا روش‌هایی که توصیف‌گرهای ریاضی (مانند ضرایب هارمونیک کروی) از سطح یک ساختار استخراج می‌کنند، برای این منظور استفاده می‌شوند.
- این ویژگی‌های شکلی پیچیده‌تر می‌توانند به مدل‌های یادگیری ماشین برای تشخیص الگوهای آتروفی که با حجم‌سنجی ساده قابل تشخیص نیستند، کمک کنند.

۳-۴-۳. ویژگی‌های مبتنی بر وکسل (Voxel-based Features)

به جای تمرکز بر ROI های از پیش تعریف‌شده، می‌توان از اطلاعات موجود در هر وکسل از تصویر مغز به عنوان ویژگی استفاده کرد.

- **مورفومتری مبتنی بر وکسل (Voxel-Based Morphometry - VBM):** پس از نرمال‌سازی فضایی و قطعه‌بندی تصاویر به ماده خاکستری، نقشه‌های تراکم یا حجم ماده خاکستری در هر وکسل ایجاد می‌شوند. این مقادیر در هر وکسل (یا در وکسل‌های یک ماسک خاص از نواحی مرتبط با آلزایمر) می‌توانند به عنوان یک بردار ویژگی با ابعاد بسیار بالا برای هر فرد در نظر گرفته شوند. روش‌های کاهش ابعاد) مانند PCA یا انتخاب ویژگی معمولاً قبل از ورود این داده‌ها به طبقه‌بند ضروری هستند.
- **استفاده مستقیم از شدت وکسل‌ها:** در برخی رویکردهای یادگیری عمیق) مانند CNN ها)، شدت خام وکسل‌های تصویر (پس از پیش‌پردازش اولیه) مستقیماً به عنوان ورودی به شبکه داده می‌شود و شبکه خود مسئول یادگیری ویژگی‌های مرتبط از این داده‌های با ابعاد بالا است.

۴-۴-۳. ویژگی‌های بافتی (Textural Features)

تحلیل بافت به بررسی الگوهای فضایی و روابط بین شدت پیکسل‌ها در یک ناحیه از تصویر می‌پردازد و می‌تواند اطلاعاتی در مورد همگنی، ناهمگنی، یا پیچیدگی بافت مغز ارائه دهد که ممکن است با تغییرات میکرو ساختاری مرتبط باشد.

- **روش‌ها: ویژگی‌های بافتی را می‌توان با استفاده از روش‌های مختلفی استخراج کرد، از جمله:**
 - **ماتریس هم‌رخدادی سطوح خاکستری (Gray-Level Co-occurrence Matrix (GLCM):** که ویژگی‌هایی مانند انرژی، کنتراست، همبستگی و همگنی را محاسبه می‌کند.
 - **طول ران سطوح خاکستری (Gray-Level Run Length Matrix - GLRLM):**
 - **ویژگی‌های مبتنی بر تبدیل موجک (Wavelet-based features):**
 - **ویژگی‌های مبتنی بر فیلترهای گابور (Gabor filters):**
- این ویژگی‌ها معمولاً از ROI های خاص یا از کل مغز استخراج شده و می‌توانند به توصیف تغییرات ظریفی که با حجم‌سنجی یا VBM قابل تشخیص نیستند، کمک کنند.

۳-۴-۵. ویژگی‌های DTI و اتصال‌پذیری ساختاری (DTI and Structural Connectivity Features)

این ویژگی‌ها از داده‌های تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) استخراج می‌شوند و اطلاعاتی در مورد یکپارچگی ماده سفید و شبکه‌های اتصال‌پذیری ساختاری مغز ارائه می‌دهند.

- **شاخص‌های DTI مبتنی بر ROI یا تراکت:**
 - **مقادیر میانگین شاخص‌های DTI مانند ناهمسانگردی کسری (FA)، انتشارپذیری میانگین (MD)، انتشارپذیری محوری (AD) و انتشارپذیری شعاعی (RD) را می‌توان از ROI های ماده سفید از پیش تعریف‌شده (با استفاده از اطلس‌های ماده سفید) یا در طول تراکت‌های خاص ماده سفید (که با تراکتوگرافی بازسازی شده‌اند، مانند فورنیکس، سینگولوم، کورپوس کالوزوم) استخراج کرد.**

- **ویژگی‌های مبتنی بر ماتریس اتصال‌پذیری ساختاری:**
 - **با استفاده از تراکتوگرافی DTI، می‌توان تعداد یا چگالی رشته‌های عصبی بازسازی‌شده بین جفت‌های مختلف نواحی قشری یا زیرقشری (گره‌های شبکه) را تخمین زد و یک ماتریس اتصال‌پذیری ساختاری (structural connectivity matrix) برای هر فرد ساخت.**

○ سپس، از این ماتریس‌ها می‌توان ویژگی‌های مختلفی مبتنی بر نظریه گراف (Graph Theory) استخراج کرد، مانند:

- **معیارهای کلی شبکه:** مانند چگالی شبکه (density)، کارایی کلی (global efficiency)، طول مسیر مشخصه (characteristic path length)، ضریب خوشه‌بندی (clustering coefficient)، مدولاریته (modularity).
- **معیارهای گره‌ای (Nodal metrics):** مانند درجه گره (node degree)، مرکزیت گره (node centrality)، ضریب خوشه‌بندی گره. این ویژگی‌ها می‌توانند الگوهای اختلال در شبکه‌های ساختاری مغز مرتبط با آلزایمر را توصیف کنند.

۳-۴-۶. ویژگی‌های استخراج شده توسط مدل‌های یادگیری عمیق (Deep Features)

همانطور که در بخش یادگیری عمیق (۲-۴-۳) توضیح داده شد، یکی از مزایای اصلی مدل‌های یادگیری عمیق (به‌ویژه CNN ها برای تصاویر) توانایی آن‌ها در یادگیری خودکار ویژگی‌های سلسله‌مراتبی از داده‌های خام است.

- **یادگیری از انتها به انتها (End-to-end learning):** در این رویکرد، تصویر MRI (معمولاً پس از پیش‌پردازش‌های اولیه مانند نرمال‌سازی شدت و شاید ثبت فضایی) مستقیماً به عنوان ورودی به یک شبکه CNN داده می‌شود و شبکه خود مسئول استخراج ویژگی‌های مرتبط در لایه‌های مختلف و سپس انجام طبقه‌بندی یا رگرسیون در لایه‌های نهایی است. در این حالت، "استخراج ویژگی" به معنای سنتی آن وجود ندارد، بلکه بخشی از فرآیند یادگیری مدل است.

• استفاده از ویژگی‌های لایه‌های میانی (Transfer Learning / Feature Extraction)

(with Pre-trained Models): گاهی اوقات، یک CNN که قبلاً بر روی یک مجموعه داده بزرگ (مانند ImageNet برای تصاویر طبیعی، یا حتی بر روی یک مجموعه داده بزرگ MRI برای یک وظیفه دیگر) آموزش داده شده است، به عنوان یک استخراج‌کننده ویژگی ثابت استفاده می‌شود. در این حالت، تصویر ورودی به شبکه داده شده و خروجی (فعال‌سازی‌ها) یک یا چند لایه میانی (معمولاً قبل از لایه‌های تماماً متصل نهایی) به عنوان یک بردار ویژگی "عمیق" برای آن تصویر در نظر گرفته می‌شود. این بردار ویژگی سپس می‌تواند به عنوان ورودی برای یک طبقه‌بند ساده‌تر (مانند SVM یا جنگل تصادفی) استفاده شود. این روش به‌ویژه زمانی که داده‌های آموزشی برچسب‌دار برای وظیفه حاضر محدود است، مفید می‌باشد.

انتخاب بهترین مجموعه از ویژگی‌ها یا بهترین روش استخراج ویژگی اغلب یک فرآیند تکراری است و ممکن است نیاز به آزمایش ترکیبات مختلف و ارزیابی عملکرد آن‌ها با استفاده از روش‌های اعتبارسنجی مناسب داشته باشد. همچنین، ترکیب ویژگی‌های استخراج شده از مدالیته‌های مختلف (مانند MRI و DTI) می‌تواند به بهبود عملکرد مدل کمک کند، که در بخش ادغام داده‌های چندوجهی (۳-۹) به آن پرداخته خواهد شد.

۳-۵. پیش‌پردازش داده‌های EEG (EEG Data Preprocessing)

پیش‌پردازش سیگنال EEG یک مرحله بسیار مهم و اغلب چالش‌برانگیز در تحلیل داده‌های الکتروفیزیولوژیک است. هدف اصلی از پیش‌پردازش EEG، حذف یا کاهش تأثیر نویز و آرتیفکت‌های مختلفی است که می‌توانند سیگنال واقعی مغزی را مخدوش کرده و منجر به نتایج نادرست در تحلیل‌های بعدی شوند، و همچنین آماده‌سازی سیگنال برای استخراج ویژگی‌های معنی‌دار. با توجه به دامنه پایین سیگنال EEG (در حد میکروولت)، این سیگنال به شدت به آرتیفکت‌های فیزیولوژیک (مانند حرکت چشم، فعالیت عضلانی) و غیرفیزیولوژیک (مانند نویز برق شهر) حساس است. مراحل استاندارد پیش‌پردازش EEG معمولاً به ترتیب زیر انجام می‌شوند:

۳-۵-۱. کنترل کیفیت و بازبینی اولیه (Initial Quality Control and Inspection)

- **بازبینی چشمی:** اولین گام، بازبینی چشمی سیگنال EEG خام توسط یک فرد متخصص (نوروفیزیولوژیست یا تکنسین EEG آموزش‌دیده) برای شناسایی مشکلات عمده در ثبت است، مانند کانال‌های خراب یا با امپدانس بسیار بالا (که منجر به سیگنال صاف یا بسیار نویزی می‌شوند)، آرتیفکت‌های حرکتی شدید، یا سایر ناهنجاری‌های واضح.
- **بررسی پارامترهای ثبت:** اطمینان از صحت پارامترهای ثبت مانند فرکانس نمونه‌برداری، تنظیمات فیلتر سخت‌افزاری، و مرجع ثبت اولیه.

۳-۵-۲. فیلترینگ (Filtering)

فیلترینگ دیجیتال برای حذف فرکانس‌های ناخواسته از سیگنال EEG و محدود کردن پهنای باند مورد علاقه استفاده می‌شود.

- **فیلتر بالاگذر (High-pass Filter):** برای حذف دررفت‌های فرکانس بسیار پایین (slow drifts) که می‌توانند ناشی از تعریق، حرکت الکتروود یا تغییرات آهسته در پتانسیل پوست باشند، اعمال می‌شود. فرکانس قطع (cutoff frequency) معمول برای فیلتر بالاگذر بین ۰.۱ هرتز تا ۱ هرتز (معمولاً ۰.۵ هرتز) است.

- **فیلتر پایین‌گذر (Low-pass Filter):** برای حذف نویز فرکانس بالا (مانند نویز عضلانی یا نویز الکترونیکی) و محدود کردن سیگنال به پهنای باند فرکانسی مورد علاقه (مثلاً تا ۴۰، ۵۰، ۷۰ یا گاهی ۱۰۰ هرتز، بسته به هدف تحقیق) استفاده می‌شود. باید مراقب بود که فیلتر پایین‌گذر، فعالیت مغزی واقعی در فرکانس‌های بالا (مانند گاما) را در صورت علاقه به آن‌ها، حذف نکند.

- **فیلتر میان‌نگذر یا شکافی (Notch Filter):** برای حذف نویز ناشی از تداخل برق شهر (line noise) که معمولاً در فرکانس ۵۰ هرتز (در اروپا و بسیاری از کشورها) یا ۶۰ هرتز (در آمریکای شمالی) و هارمونیک‌های آن ظاهر می‌شود، استفاده می‌شود.

فیلترها باید به گونه‌ای طراحی شوند که اعوجاج فاز (phase distortion) را به حداقل برسانند (مثلاً با استفاده از فیلترهای با فاز صفر یا فیلترهای خطی فاز).

۳-۵-۳. تغییر مرجع (Re-referencing)

سیگنال EEG همیشه به صورت اختلاف پتانسیل بین یک الکترود فعال و یک الکترود مرجع (reference electrode) ثبت می‌شود. انتخاب مرجع اولیه در زمان ثبت می‌تواند بر دامنه و توپوگرافی سیگنال تأثیر بگذارد. پس از ثبت، می‌توان سیگنال را به صورت دیجیتالی به یک مرجع دیگر تغییر داد. (re-reference)

- **مرجع میانگین (Average Reference):** یکی از رایج‌ترین روش‌های تغییر مرجع، استفاده از میانگین سیگنال تمامی الکترودهای فعال به عنوان مرجع برای هر کانال است. این روش به کاهش تأثیر نویز مشترک در تمامی کانال‌ها کمک می‌کند.

- **سایر مراجع:** مراجع دیگری مانند مرجع پیوند شده گوشواره‌ها/ماستوئیدها-linked (ears/mastoids)، مرجع لاپلاسی (Laplacian reference) که به فعالیت محلی حساس‌تر است، یا مرجع **REST (Reference Electrode Standardization Technique)** که سعی در تخمین یک مرجع ایده‌آل در بی‌نهایت دارد، نیز ممکن است استفاده شوند. انتخاب روش تغییر مرجع می‌تواند بر نتایج تحلیل اتصال‌پذیری تأثیر بگذارد.

۳-۵-۴. قطعه‌بندی سیگنال (Epoching یا Segmentation)

سیگنال EEG پیوسته معمولاً برای تحلیل به قطعات (epochs) یا بخش‌های (segments) کوتاه‌تر با طول ثابت تقسیم می‌شود.

- **برای EEG حالت استراحت (Resting-state EEG):** سیگنال به قطعاتی با طول چند ثانیه (مثلاً ۱ تا ۱۰ ثانیه، اغلب ۲ یا ۴ ثانیه) تقسیم می‌شود. این قطعات می‌توانند همپوشانی (overlap) داشته باشند یا نداشته باشند.

- برای پتانسیل‌های وابسته به رویداد (ERPs) سیگنال حول زمان ارائه یک محرک خاص (از کمی قبل از محرک تا کمی بعد از آن، مثلاً از ۱۰۰- میلی‌ثانیه قبل تا ۱۰۰۰ میلی‌ثانیه بعد از محرک) قطعه‌بندی می‌شود.

۵-۳. حذف آرتیفکت (Artifact Removal/Reduction)

این مرحله یکی از چالش‌برانگیزترین و مهم‌ترین مراحل پیش‌پردازش EEG است. روش‌های مختلفی برای شناسایی و حذف یا کاهش تأثیر آرتیفکت‌ها وجود دارد:

- **رد قطعات مبتنی بر آستانه (Threshold-based Epoch Rejection):** قطعاتی از EEG که دامنه آن‌ها از یک آستانه از پیش تعیین‌شده (مثلاً ± 75 یا ± 100 میکروولت) فراتر می‌رود، به عنوان آرتیفکت در نظر گرفته شده و از تحلیل حذف می‌شوند. این روش ساده است اما ممکن است منجر به از دست رفتن بخش قابل توجهی از داده‌ها شود یا آرتیفکت‌های با دامنه کمتر را تشخیص ندهد.
- **بازرسی چشمی و حذف دستی (Visual Inspection and Manual Rejection):** یک فرد متخصص قطعات EEG را به صورت چشمی بررسی کرده و قطعات یا کانال‌های آلوده به آرتیفکت را به صورت دستی علامت‌گذاری یا حذف می‌کند. این روش دقیق است اما زمان‌بر و تا حدی ذهنی است.
- **روش‌های مبتنی بر رگرسیون برای حذف آرتیفکت چشمی (EOG Regression):** اگر سیگنال حرکت چشم (EOG) به طور همزمان با EEG ثبت شده باشد (با استفاده از الکترودهای قرار گرفته در اطراف چشم)، می‌توان از روش‌های رگرسیونی برای تخمین و حذف سهم EOG از سیگنال EEG استفاده کرد.
- **تحلیل مؤلفه‌های مستقل ICA (Independent Component Analysis - ICA):** یک روش قدرتمند و رایج برای جداسازی آماری منابع سیگنال مستقل از یکدیگر است. فرض بر این است که سیگنال EEG ثبت شده ترکیبی خطی از چندین منبع مستقل (شامل فعالیت مغزی و آرتیفکت‌ها) است. ICA سعی در یافتن این منابع مستقل (مؤلفه‌ها) دارد. پس از شناسایی مؤلفه‌هایی که به نظر می‌رسد منعکس‌کننده آرتیفکت‌های خاصی مانند پلک زدن، حرکت چشم، فعالیت قلبی (ECG) یا فعالیت عضلانی (EMG) هستند (بر اساس توپوگرافی فضایی، شکل موج زمانی و طیف آن‌ها)، این مؤلفه‌ها از داده‌ها حذف شده و سیگنال EEG پاکسازی‌شده با بازسازی سیگنال از مؤلفه‌های باقیمانده به دست می‌آید. ICA می‌تواند در حذف آرتیفکت‌ها بسیار مؤثر باشد، اما نیاز به انتخاب دقیق مؤلفه‌های آرتیفکتی دارد که ممکن است نیاز به بازرسی چشمی داشته باشد.

- سایر روش‌های پیشرفته: روش‌های دیگری مانند تحلیل مؤلفه‌های اصلی (PCA) برای کاهش نویز، فیلترهای وقفی (adaptive filters)، یا روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشین برای تشخیص و حذف خودکار آرتیفکت‌ها نیز در حال توسعه هستند.

۳-۵-۶. تصحیح خط پایه (Baseline Correction) به‌ویژه برای ERPs

برای تحلیل ERP، معمولاً سیگنال هر قطعه نسبت به یک دوره زمانی کوتاه قبل از ارائه محرک (دوره خط پایه یا baseline period، مثلاً ۱۰۰ یا ۲۰۰ میلی‌ثانیه قبل از محرک) تصحیح می‌شود. این کار با کم کردن میانگین دامنه سیگنال در دوره خط پایه از کل سیگنال آن قطعه انجام می‌شود و به حذف دررفت‌های آهسته و تفاوت‌های بین قطعات کمک می‌کند.

۳-۵-۷. انتخاب کانال (Channel Selection) اختیاری

در برخی موارد، ممکن است تمامی کانال‌های EEG ثبت شده برای تحلیل مورد نیاز نباشند یا حتی مضر باشند (مثلاً کانال‌های با کیفیت پایین یا کانال‌هایی که اطلاعات مرتبطی با مسئله تحقیق ندارند). در این صورت، می‌توان زیرمجموعه‌ای از کانال‌ها را بر اساس معیارهای خاص (مانند کیفیت سیگنال، پوشش نواحی مغزی مورد علاقه، یا روش‌های انتخاب ویژگی) انتخاب کرد. این کار می‌تواند به کاهش ابعاد داده‌ها و پیچیدگی محاسباتی کمک کند.

پس از انجام این مراحل پیش‌پردازش، سیگنال EEG پاکسازی شده و آماده برای مرحله بعدی، یعنی استخراج ویژگی‌های کمی و کیفی که بتوانند الگوهای مرتبط با بیماری آلزایمر را منعکس کنند، خواهد بود. کیفیت و دقت پیش‌پردازش تأثیر مستقیمی بر قابلیت اطمینان ویژگی‌های استخراج شده و در نهایت بر عملکرد مدل‌های یادگیری ماشین خواهد داشت.

۳-۶. استخراج ویژگی از داده‌های EEG (EEG Feature Extraction)

پس از پیش‌پردازش دقیق سیگنال EEG، مرحله بعدی استخراج ویژگی‌های کمی و کیفی است که بتوانند اطلاعات مرتبط با وضعیت عملکردی مغز و الگوهای الکتروفیزیولوژیک مرتبط با بیماری آلزایمر را به طور مؤثری نمایش دهند. سیگنال EEG یک سیگنال پیچیده و غنی از اطلاعات است و می‌توان ویژگی‌های متنوعی را از آن در حوزه‌های مختلف (زمان، فرکانس، زمان-فرکانس، و اتصال‌پذیری) استخراج کرد. انتخاب مجموعه مناسب از ویژگی‌ها برای موفقیت مدل یادگیری ماشین بسیار حیاتی است.

۳-۶-۱. ویژگی‌های حوزه زمان (Time-domain Features)

این ویژگی‌ها مستقیماً از شکل موج سیگنال EEG در حوزه زمان محاسبه می‌شوند و اطلاعاتی در مورد دامنه، تغییرپذیری و برخی خصوصیات آماری سیگنال ارائه می‌دهند.

- **مقادیر آماری پایه:** برای هر قطعه (epoch) از سیگنال EEG و برای هر کانال، می‌توان مقادیر آماری ساده‌ای مانند:

- **میانگین (Mean):** معمولاً پس از تصحیح خط پایه، نزدیک به صفر است.
- **واریانس (Variance) یا انحراف معیار (Standard Deviation):** نشان‌دهنده پراکندگی یا قدرت کلی سیگنال.
- **چولگی (Skewness):** معیاری از عدم تقارن توزیع دامنه سیگنال.
- **کشدگی (Kurtosis):** معیاری از "تیزی" یا "تختی" توزیع دامنه سیگنال نسبت به توزیع نرمال.

- **پارامترهای هجورت (Hjorth Parameters):** این سه پارامتر که توسط بو هجورت (Bo Hjorth) معرفی شدند، برای توصیف خصوصیات آماری سیگنال EEG در حوزه زمان استفاده می‌شوند:

- **فعالیت (Activity):** معادل واریانس سیگنال، نشان‌دهنده توان کلی سیگنال.
- **تحرک (Mobility):** نسبت انحراف معیار مشتق اول سیگنال به انحراف معیار خود سیگنال. نشان‌دهنده میانگین فرکانس یا "سرعت" تغییرات سیگنال.
- **پیچیدگی (Complexity):** نسبت تحرک مشتق اول سیگنال به تحرک خود سیگنال. نشان‌دهنده شباهت شکل موج به یک موج سینوسی خالص (پیچیدگی نزدیک به ۱ برای موج سینوسی).

- **ویژگی‌های مبتنی بر تشخیص رویداد:**

- **تعداد عبور از صفر (Zero-crossing rate):** تعداد دفعاتی که سیگنال از سطح صفر عبور می‌کند، که با فرکانس غالب سیگنال مرتبط است.
- **تعداد پیک‌ها (Peak counting):** تعداد پیک‌های مثبت یا منفی در یک قطعه.

۲-۶-۳. ویژگی‌های حوزه فرکانس (Frequency-domain Features / Spectral Features)

این دسته از ویژگی‌ها، که از تحلیل طیف توان سیگنال EEG به دست می‌آیند، از جمله پرکاربردترین و آموزنده‌ترین ویژگی‌ها در تحقیقات آلزایمر هستند، زیرا تغییرات در ریتم‌های مغزی (مانند کند شدن فعالیت آلفا و افزایش فعالیت تتا و دلتا) از مشخصه‌های این بیماری است.

- تخمین طیف توان: (**Power Spectral Density - PSD Estimation**) با استفاده از روش‌هایی مانند تبدیل فوریه سریع (**Fast Fourier Transform - FFT**) (معمولاً با اعمال یک پنجره مانند پنجره همینگ یا هنینگ بر روی هر قطعه برای کاهش نشت طیفی) یا روش ولچ (**Welch's method**) (که میانگین طیف توان را از چندین قطعه همپوشان محاسبه می‌کند)، می‌توان طیف توان سیگنال را برای هر کانال تخمین زد.

- توان مطلق و نسبی در باندهای فرکانسی استاندارد: پس از محاسبه PSD، می‌توان توان سیگنال را در باندهای فرکانسی استاندارد (دلتا: ۰.۵-۴ هرتز، تتا: ۴-۸ هرتز، آلفا: ۸-۱۳ هرتز، بتا: ۱۳-۳۰ هرتز، و گاهی گاما: >۳۰ هرتز) محاسبه کرد.

- توان مطلق (**Absolute Power**): مجموع یا میانگین مقادیر PSD در محدوده فرکانسی هر باند.

- توان نسبی (**Relative Power**): نسبت توان یک باند خاص به توان کل سیگنال (در تمامی باندها). توان نسبی به کاهش تأثیر تغییرات کلی در دامنه سیگنال بین افراد کمک می‌کند.

- فرکانس پیک (**Peak Frequency**): فرکانسی که در آن، PSD در یک باند خاص (به‌ویژه باند آلفا) بیشترین مقدار را دارد. فرکانس پیک آلفا (**PAF**) یک نشانگر مهم است که در آلازمیر کاهش می‌یابد.

- فرکانس لبه طیفی (**Spectral Edge Frequency - SEF**): فرکانسی که زیر آن، درصد مشخصی (مثلاً ۵۰٪ یا ۹۵٪) از توان کل سیگنال قرار دارد.

- نسبت توان بین باندهای مختلف: نسبت‌هایی مانند نسبت توان (تتا+دلتا) به (آلفا+بتا)، یا نسبت تتا به آلفا، به عنوان شاخص‌هایی از کند شدن EEG استفاده می‌شوند.

- پهنای باند (**Bandwidth**) و مرکز ثقل طیفی (**Spectral Centroid**).

۳-۶-۳. ویژگی‌های حوزه زمان-فرکانس (**Time-Frequency Domain Features**)

سیگنال EEG یک سیگنال غیرایستادن (**non-stationary**) است، به این معنی که خصوصیات آماری و فرکانسی آن در طول زمان تغییر می‌کند. تحلیل زمان-فرکانس امکان بررسی چگونگی تغییر محتوای فرکانسی سیگنال را در طول زمان فراهم می‌کند.

- **تبدیل فوریه زمان کوتاه (STFT - Short-Time Fourier Transform):** با اعمال FFT بر روی پنجره‌های زمانی کوتاه و همپوشان از سیگنال، یک نمایش دوبعدی از سیگنال به نام طیف‌نگاره (Spectrogram) ایجاد می‌کند که توان سیگنال را به عنوان تابعی از زمان و فرکانس نشان می‌دهد. از طیف‌نگاره می‌توان ویژگی‌هایی مانند میانگین توان در نواحی خاص زمان-فرکانس استخراج کرد، یا خود طیف‌نگاره را به عنوان یک تصویر ورودی به مدل‌های یادگیری عمیق (مانند CNN ها) داد.

- **تبدیل موجک (Wavelet Transform):** تبدیل موجک یک ابزار قدرتمند دیگر برای تحلیل زمان-فرکانس است که از توابع پایه به نام موجک (wavelet) با مقیاس‌ها و جابجایی‌های مختلف استفاده می‌کند. تبدیل موجک پیوسته (Continuous Wavelet Transform - CWT) و تبدیل موجک گسسته (Discrete Wavelet Transform - DWT) هر دو برای تحلیل EEG استفاده می‌شوند. سیگنال را به چندین زیرباند فرکانسی (ضرایب تقریب و جزئیات) تجزیه می‌کند. از این ضرایب موجک می‌توان ویژگی‌های آماری (مانند انرژی، آنتروپی) در هر زیرباند استخراج کرد. تبدیل موجک رزولوشن زمانی بهتری در فرکانس‌های بالا و رزولوشن فرکانسی بهتری در فرکانس‌های پایین ارائه می‌دهد که برای سیگنال EEG مناسب است.

۳-۶-۴. ویژگی‌های مبتنی بر هم‌نوسانی و اتصال‌پذیری عملکردی (Coherence and Functional Connectivity Features)

این ویژگی‌ها به بررسی روابط و هماهنگی بین فعالیت الکتریکی ثبت شده از نواحی مختلف مغز (کانال‌های مختلف EEG) می‌پردازند و اطلاعاتی در مورد چگونگی تعامل این نواحی با یکدیگر (اتصال‌پذیری عملکردی) ارائه می‌دهند.

- **هم‌نوسانی (Magnitude Squared Coherence):** یک معیار مبتنی بر فرکانس که درجه هماهنگی خطی (همبستگی فازی و دامنه) بین دو سیگنال EEG را در یک باند فرکانسی خاص اندازه‌گیری می‌کند. مقادیر هم‌نوسانی بین ۰ (عدم هماهنگی) و ۱ (هماهنگی کامل) متغیر است. هم‌نوسانی را می‌توان برای تمامی جفت کانال‌ها و در باندهای مختلف محاسبه کرد.

- سایر معیارهای اتصال‌پذیری عملکردی مبتنی بر فاز:

- **مقدار قفل‌شدگی فاز (Phase-Locking Value - PLV):** پایداری تفاوت فاز بین دو سیگنال را در طول زمان اندازه‌گیری می‌کند و به تغییرات دامنه حساس نیست.

○ شاخص تاخیر فاز: (Phase Lag Index - PLI) نوعی از PLV که به مشکل هدایت حجمی (volume conduction) که می‌تواند منجر به همبستگی کاذب بین کانال‌های مجاور شود، کمتر حساس است.

• معیارهای اتصال‌پذیری مبتنی بر اطلاعات و علیت:

○ اطلاعات متقابل: (Mutual Information) میزان وابستگی آماری (خطی و غیرخطی) بین دو سیگنال را اندازه‌گیری می‌کند.

○ علیت گرنجر: (Granger Causality) بررسی می‌کند که آیا اطلاعات گذشته یک سیگنال به پیش‌بینی بهتر سیگنال دیگر کمک می‌کند یا خیر (نشان‌دهنده یک رابطه علی جهت‌دار).

• ویژگی‌های مبتنی بر نظریه گراف: (Graph Theory Features)

پس از محاسبه ماتریس اتصال‌پذیری عملکردی که در آن گره‌ها کانال‌های EEG و یال‌ها مقادیر اتصال‌پذیری بین آن‌ها هستند، می‌توان از معیارهای نظریه گراف برای توصیف خصوصیات توپولوژیک شبکه مغزی استفاده کرد، مانند:

○ ضریب خوشه‌بندی: (Clustering Coefficient) تمایل گره‌ها به تشکیل خوشه‌های متصل به هم.

○ طول مسیر مشخصه: (Characteristic Path Length) میانگین کوتاه‌ترین فاصله بین تمامی جفت گره‌ها در شبکه.

○ کارایی کلی و محلی: (Global and Local Efficiency) معیارهایی از میزان کارایی انتقال اطلاعات در شبکه.

○ مرکزیت گره: (Node Centrality Measures) مانند درجه گره (degree)، مرکزیت بردار ویژه (eigenvector centrality)، مرکزیت بینابینی (betweenness centrality).

۵-۶-۳. ویژگی‌های مبتنی بر دینامیک غیرخطی و پیچیدگی (Non-linear Dynamics and Complexity Features)

مغز یک سیستم دینامیکی پیچیده و غیرخطی است و سیگنال EEG نیز این خصوصیات را منعکس می‌کند. در بیماری آلزایمر، پیچیدگی دینامیک مغز کاهش می‌یابد.

- **آنتروپی (Entropy Measures):** معیارهایی از میزان عدم قطعیت، تصادفی بودن یا پیچیدگی یک سیگنال.

- **آنتروپی تقریبی (Approximate Entropy - ApEn):** احتمال اینکه الگوهای

تکرارشونده در سیگنال، در ابعاد بالاتر نیز تکرار شوند را اندازه‌گیری می‌کند.

- **آنتروپی نمونه (Sample Entropy - SampEn):** مشابه ApEn اما با پایداری بهتر

برای سیگنال‌های کوتاه‌تر.

- **آنتروپی چندمقیاسی (Multiscale Entropy - MSE):** آنتروپی نمونه را در چندین

مقیاس زمانی مختلف محاسبه می‌کند تا پیچیدگی سیگنال را در بازه‌های زمانی متفاوت ارزیابی کند.

- **ابعاد فرکتال (Fractal Dimension):** معیاری از خودشبهی (self-similarity) و پیچیدگی

هندسی شکل موج سیگنال.

- **بعد همبستگی (Correlation Dimension):** معیاری از تعداد متغیرهای مستقل مورد نیاز

برای توصیف دینامیک سیستم.

- **پیچیدگی لمپل-زیو (Lempel-Ziv Complexity - LZC):** تعداد الگوهای منحصربه‌فرد در یک

سیگنال دودویی شده را اندازه‌گیری می‌کند.

۳-۶-۶. ویژگی‌های پتانسیل‌های وابسته به رویداد (ERP Features)

در صورتی که EEG در طول یک پارادایم شناختی خاص (مانند پارادایم oddball برای استخراج P300) ثبت شده باشد، می‌توان ویژگی‌هایی را از شکل موج ERP استخراج کرد:

- **دامنه (Amplitude):** حداکثر یا میانگین دامنه یک جزء خاص (ERP) مانند P300 در یک بازه

زمانی مشخص.

- **تأخیر (Latency):** زمان رسیدن به پیک دامنه برای یک جزء خاص ERP.

- **مساحت زیر منحنی (Area Under the Curve - AUC):** برای یک جزء ERP.

۳-۶-۷. ویژگی‌های استخراج شده توسط مدل‌های یادگیری عمیق (Deep Features)

مشابه MRI، در صورت استفاده از مدل‌های یادگیری عمیق (مانند CNN ها یا RNN ها (برای تحلیل EEG، این مدل‌ها می‌توانند به طور خودکار ویژگی‌های مرتبط را مستقیماً از داده‌های خام EEG (یا از نمایش‌های

زمان-فرکانس مانند طیف‌نگاره‌ها) یاد بگیرند. در این حالت، "استخراج ویژگی" به معنای سنتی آن انجام نمی‌شود، بلکه بخشی از فرآیند یادگیری مدل است.

انتخاب مجموعه‌ای از ویژگی‌های مناسب از بین این طیف وسیع، به دانش دامنه، اهداف تحقیق، و نوع داده‌ها بستگی دارد. اغلب، ترکیبی از ویژگی‌ها از حوزه‌های مختلف می‌تواند منجر به عملکرد بهتر مدل شود. پس از استخراج، ممکن است نیاز به نرمال‌سازی یا استانداردسازی ویژگی‌ها قبل از ورود به مدل یادگیری ماشین باشد.

۳-۷. انتخاب ویژگی و کاهش ابعاد (Feature Selection and Dimensionality Reduction)

پس از استخراج مجموعه‌ای از ویژگی‌ها از داده‌های MRI و/یا EEG، ممکن است با یک فضای ویژگی با ابعاد بسیار بالا (تعداد زیادی ویژگی) مواجه شویم. این امر به‌ویژه زمانی که از ویژگی‌های مبتنی بر وکسل در MRI یا از تعداد زیادی ویژگی از حوزه‌های مختلف EEG استفاده می‌شود، یا زمانی که ویژگی‌های مدالیته‌های مختلف با هم ترکیب می‌شوند، رخ می‌دهد. کار با فضاهای ویژگی با ابعاد بالا می‌تواند چالش‌هایی را به همراه داشته باشد، از جمله:

- **"نفرین ابعاد: (Curse of Dimensionality)"** با افزایش تعداد ابعاد، حجم فضای ویژگی به صورت نمایی رشد می‌کند و داده‌ها در این فضا پراکنده‌تر می‌شوند. این امر می‌تواند منجر به کاهش عملکرد مدل‌های یادگیری ماشین (به‌ویژه آن‌هایی که به فاصله حساس هستند مانند k -NN)، نیاز به حجم بسیار زیادی داده آموزشی برای پوشش مناسب فضا، و افزایش خطر بیش‌برازش (overfitting) شود.
- **بیش‌برازش (Overfitting):** زمانی که مدل یادگیری ماشین الگوهای نویز یا جزئیات غیرمرتبط را در داده‌های آموزشی یاد می‌گیرد به جای الگوهای واقعی و قابل تعمیم. این امر منجر به عملکرد خوب بر روی داده‌های آموزشی اما عملکرد ضعیف بر روی داده‌های جدید و دیده‌نشده می‌شود. وجود ویژگی‌های زائد، همبسته یا غیرمرتبط می‌تواند خطر بیش‌برازش را افزایش دهد.
- **پیچیدگی محاسباتی:** آموزش و ارزیابی مدل‌ها با تعداد زیادی ویژگی می‌تواند از نظر محاسباتی سنگین و زمان‌بر باشد.
- **کاهش تفسیرپذیری:** درک و تفسیر مدل‌هایی که بر اساس تعداد زیادی ویژگی ساخته شده‌اند، دشوارتر است.

بنابراین، اغلب لازم است که قبل از آموزش مدل نهایی، فرآیندی برای انتخاب ویژگی‌های مرتبط‌تر و مهم‌تر و/یا کاهش ابعاد فضای ویژگی انجام شود. این کار می‌تواند به بهبود عملکرد مدل، کاهش بیش‌برازش، افزایش سرعت محاسبات و بهبود تفسیرپذیری کمک کند.

روش‌های انتخاب ویژگی: (Feature Selection Methods)

هدف از انتخاب ویژگی، شناسایی و انتخاب زیرمجموعه‌ای از ویژگی‌های اصلی است که بیشترین اطلاعات را در مورد متغیر هدف (مثلاً برچسب کلاس) در خود دارند و ویژگی‌های زائد، غیرمرتبط یا همبسته را حذف می‌کنند. روش‌های انتخاب ویژگی را می‌توان به سه دسته اصلی تقسیم کرد:

۱. روش‌های فیلتر: (Filter Methods)

- **مفهوم:** در این روش‌ها، ویژگی‌ها بر اساس معیارهای آماری یا خصوصیات ذاتی خود، مستقل از هرگونه الگوریتم یادگیری ماشین، ارزیابی و رتبه‌بندی می‌شوند. سپس، زیرمجموعه‌ای از ویژگی‌ها (مثلاً k ویژگی برتر (انتخاب شده یا ویژگی‌هایی که امتیاز آن‌ها از یک آستانه مشخص کمتر است، حذف می‌شوند).
- **مزایا:** از نظر محاسباتی سریع هستند و به راحتی قابل پیاده‌سازی می‌باشند. به دلیل استقلال از مدل، از بیش‌برازش ناشی از خود مدل جلوگیری می‌کنند.
- **معایب:** ممکن است تعاملات بین ویژگی‌ها را در نظر نگیرند و زیرمجموعه بهینه از ویژگی‌ها را برای یک مدل خاص پیدا نکنند.
- **نمونه‌هایی از معیارهای فیلتر:**

▪ **برای طبقه‌بندی:** آزمون کای-دو (Chi-squared test) برای ویژگی‌های دسته‌ای، آزمون t یا ANOVA برای ویژگی‌های پیوسته (برای مقایسه میانگین بین کلاس‌ها)، بهره اطلاعاتی (Information Gain) یا نسبت بهره (Gain Ratio) (بر اساس آنتروپی)، شاخص جینی، ضریب همبستگی پیرسون (برای بررسی همبستگی ویژگی با برچسب کلاس یا برای حذف ویژگی‌های بسیار همبسته با یکدیگر).

▪ **برای رگرسیون:** ضریب همبستگی پیرسون.

۲. روش‌های پوششی: (Wrapper Methods)

○ **مفهوم:** در این روش‌ها، از عملکرد یک الگوریتم یادگیری ماشین خاص (که به عنوان "جعبه سیاه" عمل می‌کند) برای ارزیابی سودمندی زیرمجموعه‌های مختلف از ویژگی‌ها استفاده می‌شود. الگوریتم به طور مکرر با زیرمجموعه‌های مختلف از ویژگی‌ها آموزش داده شده و عملکرد آن بر روی یک مجموعه اعتبارسنجی ارزیابی می‌شود. زیرمجموعه‌ای از ویژگی‌ها که بهترین عملکرد را برای آن مدل خاص ایجاد می‌کند، انتخاب می‌شود.

○ **مزایا:** معمولاً منجر به انتخاب ویژگی‌هایی می‌شوند که برای مدل یادگیری ماشین مورد نظر بهینه‌تر هستند، زیرا تعاملات بین ویژگی‌ها و همچنین سوگیری خود مدل را در نظر می‌گیرند.

○ **معایب:** از نظر محاسباتی بسیار سنگین هستند، زیرا نیاز به آموزش و ارزیابی مکرر مدل دارند. همچنین، ممکن است مستعد بیش‌برازش به مجموعه اعتبارسنجی باشند اگر این مجموعه کوچک باشد.

○ **نمونه‌هایی از روش‌های پوششی:**

▪ **انتخاب رو به جلو (Forward Selection):** از یک مجموعه خالی از ویژگی‌ها شروع کرده و در هر مرحله، ویژگی‌ای را اضافه می‌کند که بیشترین بهبود را در عملکرد مدل ایجاد کند، تا زمانی که دیگر بهبودی حاصل نشود.

▪ **حذف رو به عقب (Backward Elimination):** از مجموعه کامل ویژگی‌ها شروع کرده و در هر مرحله، ویژگی‌ای را حذف می‌کند که حذف آن کمترین کاهش (یا بیشترین افزایش) را در عملکرد مدل ایجاد کند، تا زمانی که دیگر حذفی ممکن نباشد یا عملکرد شروع به کاهش قابل توجه کند.

▪ **حذف بازگشتی ویژگی (Recursive Feature Elimination - RFE):** به طور مکرر مدل را آموزش داده، اهمیت ویژگی‌ها را رتبه‌بندی کرده (مثلاً بر اساس وزن‌ها یا ضرایب مدل) و ضعیف‌ترین ویژگی‌ها را حذف می‌کند، تا زمانی که به تعداد مورد نظر از ویژگی‌ها برسد. این روش اغلب با مدل‌هایی مانند SVM یا رگرسیون لجستیک استفاده می‌شود.

▪ **الگوریتم‌های ژنتیک (Genetic Algorithms) یا سایر روش‌های جستجوی تصادفی/هوشمند.**

۳. روش‌های تعبیه‌شده: (Embedded Methods)

- **مفهوم:** در این روش‌ها، فرآیند انتخاب ویژگی به عنوان بخشی جدایی‌ناپذیر از فرآیند آموزش خود مدل یادگیری ماشین انجام می‌شود. مدل در حین آموزش، به طور خودکار یاد می‌گیرد که کدام ویژگی‌ها مهم‌تر هستند و به ویژگی‌های کمتر مهم وزن کمتری اختصاص می‌دهد یا آن‌ها را کاملاً نادیده می‌گیرد.
- **مزایا:** معمولاً کارایی محاسباتی بهتری نسبت به روش‌های پوششی دارند و تعاملات بین ویژگی‌ها را نیز در نظر می‌گیرند. کمتر از روش‌های پوششی مستعد بیش‌برازش به زیرمجموعه ویژگی‌ها هستند.
- **معایب:** انتخاب ویژگی به مدل خاصی که استفاده می‌شود، وابسته است.
- **نمونه‌هایی از روش‌های تعبیه‌شده:**

▪ **تنظیم L1 (L1 Regularization یا Lasso - Least Absolute Shrinkage and Selection Operator):**

رگرسیون خطی یا لجستیک و SVM، اضافه کردن یک جریمه L1 (مجموع قدر مطلق وزن‌ها) به تابع هزینه، باعث می‌شود که بسیاری از وزن‌های ویژگی‌های کمتر مهم به سمت صفر سوق داده شده و در نتیجه این ویژگی‌ها به طور مؤثر از مدل حذف شوند (ایجاد مدل‌های کم‌پشت یا sparse).

- **درختان تصمیم و جنگل‌های تصادفی:** این مدل‌ها به طور ذاتی در فرآیند ساخت خود (با انتخاب ویژگی‌هایی که بیشترین بهره اطلاعاتی را دارند در هر گره) انتخاب ویژگی انجام می‌دهند. همچنین، می‌توان از معیارهای "اهمیت ویژگی (feature importance)" که توسط جنگل‌های تصادفی ارائه می‌شود (مانند میانگین کاهش ناخالصی جینی یا میانگین کاهش دقت در صورت جایگشت ویژگی) برای رتبه‌بندی و انتخاب ویژگی‌ها استفاده کرد.

▪ **برخی الگوریتم‌های گرادین بوستینگ (Gradient Boosting):**

روش‌های کاهش ابعاد: (Dimensionality Reduction Methods)

هدف از کاهش ابعاد، تبدیل فضای ویژگی با ابعاد بالا به یک فضای ویژگی جدید با ابعاد پایین‌تر است، به گونه‌ای که اطلاعات مهم و واریانس موجود در داده‌های اصلی تا حد امکان حفظ شود. برخلاف انتخاب ویژگی که زیرمجموعه‌ای از ویژگی‌های اصلی را انتخاب می‌کند، کاهش ابعاد معمولاً ویژگی‌های جدیدی را به عنوان ترکیبی (معمولاً خطی یا غیرخطی) از ویژگی‌های اصلی ایجاد می‌کند.

۱. تحلیل مؤلفه‌های اصلی): (Principal Component Analysis - PCA) همانطور که در بخش ۲-۴-۲ توضیح داده شد PCA (یک روش کاهش ابعاد خطی و بدون نظارت است که مؤلفه‌های اصلی (ترکیبات خطی از ویژگی‌های اصلی) را پیدا می‌کند که به ترتیب بیشترین واریانس را در داده‌ها توضیح می‌دهند و با هم متعامد هستند. با انتخاب تعدادی از مؤلفه‌های اصلی اولیه، می‌توان ابعاد داده‌ها را کاهش داد.

۲. تحلیل تفکیک خطی): (Linear Discriminant Analysis - LDA) همانطور که در بخش ۲-۴-۲ توضیح داده شد LDA (یک روش کاهش ابعاد با نظارت است که هدف آن یافتن یک زیرفضای با ابعاد کمتر است که در آن، جدایی پذیری بین کلاس‌ها حداکثر شود.

۳. t-پخشیدگی همسایگی تصادفی توزیع شده): (t-SNE) (همانطور که در بخش ۲-۴-۲ توضیح داده شد) یک روش کاهش ابعاد غیرخطی که به‌ویژه برای بصری‌سازی داده‌های با ابعاد بالا در فضای دو یا سه بعدی و حفظ ساختار محلی داده‌ها مفید است.

۴. خودرمزگذارها): (Autoencoders) (همانطور که در بخش‌های ۲-۴-۲ و ۳-۴-۲ توضیح داده شد) شبکه‌های عصبی بدون نظارت که می‌توانند برای یادگیری یک نمایش فشرده و با ابعاد پایین (کد) از داده‌های ورودی استفاده شوند. بخش رمزگذار یک خودرمزگذار آموزش دیده می‌تواند به عنوان یک ابزار کاهش ابعاد غیرخطی عمل کند.

انتخاب بین روش‌های انتخاب ویژگی و کاهش ابعاد، و همچنین انتخاب الگوریتم خاص در هر دسته، به ماهیت داده‌ها، اهداف تحقیق و مدل یادگیری ماشین مورد استفاده بستگی دارد. گاهی اوقات، ترکیبی از این روش‌ها نیز می‌تواند مفید باشد (مثلاً ابتدا کاهش ابعاد با PCA و سپس انتخاب ویژگی بر روی مؤلفه‌های اصلی). مهم است که فرآیند انتخاب ویژگی یا کاهش ابعاد تنها بر روی داده‌های آموزشی (و یا مجموعه اعتبارسنجی برای تنظیم پارامترهای این روش‌ها) انجام شود و از نشت اطلاعات از داده‌های آزمون به این فرآیند (data leakage) جلوگیری شود تا ارزیابی عملکرد نهایی مدل سوگیرانه نباشد.

۳-۸. انتخاب، آموزش و اعتبارسنجی مدل‌های یادگیری ماشین (Machine Learning Model Selection, Training, and Validation)

پس از آماده‌سازی داده‌ها و استخراج (و در صورت لزوم، انتخاب یا کاهش ابعاد) ویژگی‌ها، مرحله بعدی شامل انتخاب یک یا چند الگوریتم یادگیری ماشین مناسب، آموزش این الگوریتم‌ها با استفاده از داده‌های آموزشی، و سپس ارزیابی و اعتبارسنجی عملکرد آن‌ها به روشی نظام‌مند و بدون سوگیری است. این فرآیند معمولاً تکراری است و ممکن است نیاز به آزمایش مدل‌های مختلف و تنظیم پارامترهای آن‌ها برای دستیابی به بهترین نتیجه باشد.

۱-۸-۳. تقسیم‌بندی داده‌ها (Data Splitting)

برای ارزیابی بدون سوگیری عملکرد یک مدل یادگیری ماشین (یعنی اینکه مدل چقدر خوب به داده‌های جدید و دیده‌نشده تعمیم می‌یابد)، ضروری است که مجموعه داده کل به چندین زیرمجموعه مجزا تقسیم شود:

- **مجموعه آموزش (Training Set):** این بخش از داده‌ها برای آموزش مدل یادگیری ماشین استفاده می‌شود. مدل با استفاده از این داده‌ها، پارامترهای داخلی خود را (مانند وزن‌ها در یک شبکه عصبی یا ابرصفحه در SVM) تنظیم می‌کند تا الگوهای موجود در داده‌ها را یاد بگیرد و بتواند رابطه بین ویژگی‌های ورودی و برچسب‌های خروجی را مدل کند.

- **مجموعه اعتبارسنجی (Validation Set):** این بخش از داده‌ها، که مدل در طول آموزش آن را نمی‌بیند، برای دو هدف اصلی استفاده می‌شود:

۱. **تنظیم هایپرپارامترها (Hyperparameter Tuning):** هایپرپارامترها پارامترهای خارجی مدل هستند که قبل از شروع فرآیند آموزش تنظیم می‌شوند (مانند نرخ یادگیری در شبکه‌های عصبی، پارامتر C در SVM، یا تعداد همسایه‌ها در k-NN). عملکرد مدل با ترکیب‌های مختلف از هایپرپارامترها بر روی مجموعه اعتبارسنجی ارزیابی شده و ترکیبی که بهترین عملکرد را ارائه می‌دهد، انتخاب می‌شود.

۲. **انتخاب مدل (Model Selection):** اگر چندین نوع مدل مختلف (مثلاً SVM، جنگل تصادفی، و یک CNN) در حال بررسی هستند، عملکرد آن‌ها بر روی مجموعه اعتبارسنجی مقایسه شده و مدلی که بهترین عملکرد را دارد، برای ارزیابی نهایی انتخاب می‌شود. همچنین، مجموعه اعتبارسنجی می‌تواند برای نظارت بر فرآیند آموزش و جلوگیری از بیش‌برازش استفاده شود (مثلاً با استفاده از تکنیک توقف زودهنگام، که در آن آموزش زمانی متوقف می‌شود که عملکرد بر روی مجموعه اعتبارسنجی شروع به کاهش کند).

- **مجموعه آزمون (Test Set):** این بخش از داده‌ها کاملاً از فرآیند آموزش و تنظیم هایپرپارامترها جدا نگه داشته می‌شود و تنها یک بار، پس از اینکه مدل نهایی (با هایپرپارامترهای بهینه) انتخاب شد، برای ارزیابی نهایی و بدون سوگیری عملکرد مدل استفاده می‌شود. نتایج به دست آمده بر روی مجموعه آزمون، تخمینی از چگونگی عملکرد مدل بر روی داده‌های واقعی و دیده‌نشده در آینده خواهد بود.

نکات مهم در تقسیم‌بندی داده‌ها:

- **عدم همپوشانی (No Overlap):** بسیار مهم است که هیچ گونه همپوشانی بین این سه مجموعه داده وجود نداشته باشد. استفاده از داده‌های آزمون در هر مرحله از آموزش یا تنظیم مدل (نشت داده یا data leakage) منجر به ارزیابی بیش از حد خوش‌بینانه و غیرواقعی از عملکرد مدل می‌شود.
- **نسبت تقسیم:** نسبت معمول برای تقسیم داده‌ها می‌تواند ۶۰٪ برای آموزش، ۲۰٪ برای اعتبارسنجی، و ۲۰٪ برای آزمون باشد، یا ۷۰٪-۱۵٪-۱۵٪، اما این نسبت‌ها بسته به حجم کل مجموعه داده و پیچیدگی مدل می‌توانند متفاوت باشند. برای مجموعه داده‌های بسیار بزرگ، ممکن است درصد کمتری برای اعتبارسنجی و آزمون کافی باشد.
- **تصادفی بودن و طبقه‌بندی شده (Randomness and Stratification):** تقسیم داده‌ها معمولاً به صورت تصادفی انجام می‌شود. با این حال، اگر مجموعه داده نامتعادل باشد (یعنی تعداد نمونه‌ها در کلاس‌های مختلف متفاوت باشد)، توصیه می‌شود که از **تقسیم طبقه‌بندی شده (stratified splitting)** استفاده شود تا اطمینان حاصل شود که نسبت کلاس‌ها در هر یک از مجموعه‌های آموزش، اعتبارسنجی و آزمون تقریباً مشابه نسبت آن‌ها در مجموعه داده کل است. این امر به‌ویژه برای مجموعه داده‌های کوچک و نامتعادل مهم است.
- **داده‌های طولی یا وابسته:** اگر داده‌ها دارای ساختار طولی (چندین مشاهده از یک فرد در طول زمان) یا سایر وابستگی‌ها هستند (مانند داده‌های جمع‌آوری شده از یک خانواده)، باید در هنگام تقسیم داده‌ها دقت شود که تمامی مشاهدات مربوط به یک فرد یا یک واحد وابسته، در یک مجموعه (آموزش، اعتبارسنجی یا آزمون) قرار گیرند تا از نشت اطلاعات و ارزیابی سوگیرانه جلوگیری شود (تقسیم در سطح فرد یا واحد).

۲-۸-۳. انتخاب الگوریتم(های) یادگیری ماشین

انتخاب الگوریتم یادگیری ماشین مناسب به عوامل مختلفی بستگی دارد، از جمله:

- **نوع مسئله:** آیا مسئله یک طبقه‌بندی (دودویی یا چندکلاسه)، رگرسیون یا خوشه‌بندی است؟
- **نوع و تعداد ویژگی‌ها:** آیا ویژگی‌ها پیوسته، دسته‌ای یا ترکیبی هستند؟ آیا تعداد ویژگی‌ها کم است یا بسیار زیاد؟
- **حجم مجموعه داده:** برخی الگوریتم‌ها (مانند یادگیری عمیق) به داده‌های زیادی نیاز دارند، در حالی که برخی دیگر (مانند Naive Bayes یا SVM با کرنل خطی) ممکن است با داده‌های کمتر نیز عملکرد معقولی داشته باشند.

- **مفروضات الگوریتم:** برخی الگوریتم‌ها مفروضات خاصی در مورد توزیع داده‌ها یا روابط بین ویژگی‌ها دارند) مانند فرض استقلال ویژگی‌ها در Naive Bayes یا فرض جدایی‌پذیری خطی در SVM خطی).

- **تفسیرپذیری مدل:** اگر درک اینکه مدل چگونه به تصمیم خود رسیده است، مهم باشد (که در کاربردهای پزشکی اغلب چنین است)، الگوریتم‌هایی مانند درختان تصمیم، رگرسیون لجستیک، یا مدل‌های خطی ممکن است به الگوریتم‌های "جعبه سیاه" مانند شبکه‌های عصبی عمیق یا جنگل‌های تصادفی بزرگ ترجیح داده شوند) مگر اینکه از تکنیک‌های XAI استفاده شود).

- **پیچیدگی محاسباتی و زمان آموزش:** برخی الگوریتم‌ها از نظر محاسباتی کارآمدتر از بقیه هستند.

- **عملکرد مورد انتظار (بر اساس مطالعات پیشین):** مروری بر ادبیات می‌تواند نشان دهد که کدام الگوریتم‌ها در مسائل مشابه عملکرد خوبی داشته‌اند.

در زمینه تشخیص آلزایمر با استفاده از MRI و EEG، الگوریتم‌های رایج مورد بررسی شامل موارد زیر هستند (که در بخش ۲-۴ به تفصیل توضیح داده شدند):

- **برای طبقه‌بندی SVM:** جنگل تصادفی، k-NN، رگرسیون لجستیک، Naive Bayes، شبکه‌های عصبی مصنوعی (MLP)، و به‌ویژه در سال‌های اخیر، شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNNs) برای داده‌های تصویری MRI و سیگنال‌های EEG پس از تبدیل به نمایش تصویرمانند یا با CNN‌های یک‌بعدی، و شبکه‌های عصبی بازگشتی (RNNs)، به‌ویژه LSTM و GRU برای داده‌های ترتیبی EEG.

- **برای رگرسیون (مثلاً پیش‌بینی امتیازات شناختی):** رگرسیون خطی، SVR، جنگل تصادفی رگرسیونی، شبکه‌های عصبی.

اغلب توصیه می‌شود که چندین الگوریتم مختلف را امتحان کرده و عملکرد آن‌ها را با هم مقایسه کنید.

۳-۸-۳. آموزش مدل (Model Training)

پس از انتخاب یک الگوریتم (یا چندین الگوریتم)، مدل با استفاده از **مجموعه داده آموزش** آموزش داده می‌شود. فرآیند آموزش شامل تنظیم پارامترهای داخلی مدل (مانند وزن‌ها و بایاس‌ها در یک شبکه عصبی) به گونه‌ای است که مدل بتواند به بهترین نحو رابطه بین ویژگی‌های ورودی و برچسب‌های خروجی را در داده‌های آموزشی یاد بگیرد. این کار معمولاً با تعریف یک **تابع هزینه یا زیان (loss function)** یا **cost function** انجام می‌شود که میزان خطای مدل در پیش‌بینی برچسب‌های داده‌های آموزشی را اندازه‌گیری

می‌کند. سپس، یک الگوریتم بهینه‌سازی (optimizer) سعی در یافتن مجموعه‌ای از پارامترهای مدل دارد که این تابع هزینه را کمینه کنند.

- تابع هزینه :انتخاب تابع هزینه به نوع مسئله بستگی دارد.

- برای طبقه‌ب AUC دودویی :معمولاً از خطای آنتروپی متقاطع دودویی (Binary Cross-Entropy Loss یا Hinge Loss) برای (SVM) استفاده می‌شود.

- برای طبقه‌بندی چندکلاسه :معمولاً از خطای آنتروپی متقاطع دسته‌ای (Categorical Cross-Entropy Loss) استفاده می‌شود.

- برای رگرسیون :معمولاً از میانگین مربعات خطا - (Mean Squared Error - MSE) یا میانگین قدر مطلق خطا (Mean Absolute Error - MAE) استفاده می‌شود.

- الگوریتم بهینه‌سازی :برای مدل‌های مبتنی بر گرادیان (مانند شبکه‌های عصبی و رگرسیون لجستیک)، الگوریتم‌های بهینه‌سازی مبتنی بر گرادیان کاهشی (Gradient Descent) استفاده می‌شوند، مانند:

- گرادیان کاهشی تصادفی : (Stochastic Gradient Descent - SGD) که در هر مرحله، گرادیان را بر اساس یک نمونه یا یک دسته کوچک (mini-batch) از داده‌ها محاسبه می‌کند.

- الگوریتم‌های پیشرفته‌تر مانند (Adam (Adaptive Moment Estimation ، RMSprop ، Adagrad که نرخ یادگیری را به صورت وفقی برای هر پارامتر تنظیم می‌کنند و معمولاً همگرایی سریع‌تر و بهتری نسبت به SGD ساده دارند. برای مدل‌هایی که مبتنی بر گرادیان نیستند) مانند درختان تصمیم یا (k-NN ، فرآیند "آموزش" ممکن است متفاوت باشد) مثلاً در k-NN ، آموزش تنها شامل ذخیره‌سازی داده‌ها است، و در درختان تصمیم، شامل ساخت بازگشتی درخت با تقسیم داده‌ها است.)

۴-۸-۳. تنظیم هایپرپارامترها (Hyperparameter Tuning)

هایپرپارامترها پارامترهایی از مدل هستند که قبل از شروع فرآیند آموزش توسط کاربر تنظیم می‌شوند و مقدار آن‌ها در طول آموزش تغییر نمی‌کند (برخلاف پارامترهای داخلی مدل که در طول آموزش یاد گرفته می‌شوند). انتخاب مقادیر مناسب برای هایپرپارامترها می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر عملکرد مدل داشته باشد.

- نمونه‌هایی از هایپرپارامترها:

- **SVM:** پارامتر جریمه C ، نوع کرنل (خطی، RBF، چندجمله‌ای)، پارامتر گاما برای کرنل RBF.

- **جنگل تصادفی:** تعداد درختان در جنگل ($n_estimators$)، حداکثر عمق هر درخت (max_depth)، حداقل تعداد نمونه برای تقسیم یک گره ($min_samples_split$)، حداقل تعداد نمونه در یک گره برگ ($min_samples_leaf$).

- **k-NN:** تعداد همسایه‌ها (k)، تابع فاصله (اقلیدسی، منهتن).

- **شبکه‌های عصبی:** تعداد لایه‌های پنهان، تعداد نورون‌ها در هر لایه، تابع فعال‌سازی، نرخ یادگیری ($learning\ rate$)، اندازه دسته ($batch\ size$)، تعداد دوره‌های آموزش ($epochs$)، پارامترهای تنظیم (مانند نرخ $dropout$ یا ضریب $L2$).

- **روش‌های تنظیم هایپرپارامتر:** برای یافتن بهترین ترکیب از هایپرپارامترها، از **مجموعه داده اعتبارسنجی** استفاده می‌شود. مدل با ترکیب‌های مختلف از هایپرپارامترها آموزش داده شده (بر روی مجموعه آموزش) و عملکرد آن بر روی مجموعه اعتبارسنجی ارزیابی می‌شود. ترکیبی که بهترین عملکرد را بر روی مجموعه اعتبارسنجی ارائه می‌دهد، انتخاب می‌شود. روش‌های رایج برای جستجوی فضای هایپرپارامترها عبارتند از:

- **جستجوی شبکه‌ای (Grid Search):** تمامی ترکیب‌های ممکن از مقادیر از پیش تعریف‌شده برای هر هایپرپارامتر را امتحان می‌کند. این روش جامع است اما می‌تواند از نظر محاسباتی بسیار گران باشد، به‌ویژه اگر تعداد هایپرپارامترها یا تعداد مقادیر آن‌ها زیاد باشد.

- **جستجوی تصادفی (Random Search):** به جای امتحان تمامی ترکیب‌ها، به طور تصادفی تعدادی از ترکیب‌های هایپرپارامتر را از یک توزیع مشخص نمونه‌برداری کرده و ارزیابی می‌کند. این روش اغلب می‌تواند با تعداد ارزیابی‌های کمتر، نتایج مشابه یا بهتری نسبت به جستجوی شبکه‌ای پیدا کند، به‌ویژه اگر برخی هایپرپارامترها تأثیر بیشتری بر عملکرد داشته باشند.

- **روش‌های بهینه‌سازی بیزی (Bayesian Optimization):** روش‌های هوشمندتری که از نتایج ارزیابی‌های قبلی برای هدایت جستجوی ترکیب‌های جدید از هایپرپارامترها استفاده می‌کنند و سعی در یافتن بهینه با تعداد ارزیابی‌های کمتر دارند.

۵-۸-۳. روش‌های اعتبارسنجی متقابل (Cross-Validation)

برای به دست آوردن یک تخمین قوی تر و پایدارتر از عملکرد مدل و کاهش تأثیر نحوه تقسیم تصادفی داده‌ها به مجموعه‌های آموزش و اعتبارسنجی (به‌ویژه زمانی که حجم مجموعه داده کل محدود است)، از روش‌های اعتبارسنجی متقابل استفاده می‌شود. این روش‌ها همچنین در فرآیند تنظیم هایپرپارامترها و انتخاب مدل نیز کاربرد دارند.

- اعتبارسنجی متقابل k -لایه: (k-fold Cross-Validation)

۱. مجموعه داده (معمولاً مجموعه آموزش و اعتبارسنجی با هم، یا کل داده‌ها به جز مجموعه آزمون نهایی) به k -لایه (fold) تقریباً مساوی تقسیم می‌شود (k معمولاً ۵ یا ۱۰ است).

۲. سپس، فرآیند آموزش و ارزیابی k بار تکرار می‌شود. در هر تکرار- i امین تکرار، لایه- i ام به عنوان مجموعه اعتبارسنجی (یا آزمون موقت) در نظر گرفته شده و مدل بر روی $k-1$ لایه باقیمانده آموزش داده می‌شود.

۳. معیار عملکرد (مانند دقت یا AUC) برای هر تکرار محاسبه می‌شود.

۴. نتیجه نهایی اعتبارسنجی متقابل، معمولاً میانگین (و گاهی انحراف معیار) معیارهای عملکرد در k تکرار است. این روش تخمین قابل اعتمادتری از عملکرد مدل ارائه می‌دهد، زیرا هر نمونه داده یک بار به عنوان بخشی از مجموعه اعتبارسنجی استفاده می‌شود.

- اعتبارسنجی متقابل k -لایه طبقه‌بندی شده: (Stratified k-fold Cross-Validation) در مسائل طبقه‌بندی، به‌ویژه با داده‌های نامتعادل، از نسخه طبقه‌بندی شده k -fold استفاده می‌شود که در آن، هر لایه تقریباً همان نسبت از نمونه‌های هر کلاس را که در مجموعه داده کل وجود دارد، حفظ می‌کند.

- اعتبارسنجی متقابل ترک یک نمونه - (Leave-One-Out Cross-Validation): این حالت خاصی از k -fold است که در آن، k برابر با تعداد کل نمونه‌ها (N) در مجموعه داده است. در هر تکرار، یک نمونه به عنوان مجموعه اعتبارسنجی و $N-1$ نمونه باقیمانده برای آموزش استفاده می‌شوند. این روش از نظر محاسباتی بسیار گران است (نیاز به N بار آموزش مدل دارد) اما می‌تواند تخمین تقریباً بدون سوگیری از خطای تعمیم ارائه دهد، به‌ویژه برای مجموعه داده‌های بسیار کوچک.

- اعتبارسنجی متقابل برای داده‌های طولی یا گروهی: اگر داده‌ها دارای ساختار گروهی هستند (مانند چندین اسکن از یک بیمار یا چندین بیمار از یک مرکز)، باید از روش‌های اعتبارسنجی متقابل

که این ساختار را در نظر می‌گیرند) مانند Group k-fold یا Leave-One-Group-Out استفاده شود تا از نشت اطلاعات بین لایه‌ها جلوگیری شود.

پس از انتخاب مدل نهایی و هایپرپارامترهای بهینه با استفاده از مجموعه آموزش و اعتبارسنجی (و احتمالاً اعتبارسنجی متقابل)، عملکرد نهایی و گزارش شده مدل باید بر روی **مجموعه آزمون کاملاً جداگانه** ارزیابی شود.

۹-۳. ادغام داده‌های چندوجهی (Multimodal Data Fusion) در صورت کاربرد)

بیماری آلزایمر یک اختلال پیچیده با تظاهرات پاتولوژیک متنوع است که می‌تواند توسط مدالیته‌های مختلف تشخیصی (مانند MRI، EEG، PET، بیومارکرهای CSF، داده‌های بالینی و ژنتیکی) (از جنبه‌های متفاوت مورد ارزیابی قرار گیرد. هر یک از این مدالیته‌ها اطلاعات منحصربه‌فرد و مکملی را در مورد وضعیت بیماری ارائه می‌دهند. به عنوان مثال، MRI ساختاری اطلاعاتی در مورد آتروفی و تغییرات مورفولوژیک مغز فراهم می‌کند، در حالی که EEG به عملکرد الکتریکی و اتصال‌پذیری شبکه‌های عصبی می‌پردازد. این فرضیه وجود دارد که ترکیب یا **ادغام (fusion)** اطلاعات از چندین مدالیته می‌تواند منجر به درک جامع‌تر از بیماری و در نتیجه، توسعه مدل‌های تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده دقیق‌تر و قوی‌تر (robust) شود، نسبت به زمانی که هر مدالیته به تنهایی استفاده می‌شود.

اگر مطالعه حاضر شامل استفاده از بیش از یک نوع داده (مثلاً هم MRI و هم EEG) برای هر شرکت‌کننده باشد، باید روش‌شناسی مورد استفاده برای ادغام این داده‌های چندوجهی به وضوح تشریح شود. روش‌های ادغام داده را می‌توان به طور کلی به سه دسته اصلی تقسیم کرد، بسته به اینکه ادغام در چه مرحله‌ای از فرآیند یادگیری ماشین رخ می‌دهد:

۱. ادغام در سطح ویژگی (Early Fusion یا: Feature-level Fusion)

- **مفهوم:** در این رویکرد، ویژگی‌های استخراج شده از هر مدالیته به طور جداگانه، با یکدیگر **الحاق (concatenate)** شده و یک بردار ویژگی ترکیبی و بزرگ برای هر نمونه ایجاد می‌شود. این بردار ویژگی چندوجهی سپس به عنوان ورودی به یک الگوریتم یادگیری ماشین منفرد (مانند SVM، جنگل تصادفی، یا یک شبکه عصبی) داده می‌شود.
- **مزایا:** پیاده‌سازی آن نسبتاً ساده است و امکان کشف تعاملات پیچیده بین ویژگی‌های مدالیته‌های مختلف توسط خود مدل یادگیری ماشین وجود دارد.
- **معایب:**

- می‌تواند منجر به یک فضای ویژگی با ابعاد بسیار بالا شود (نفرین ابعاد)، که ممکن است نیاز به داده‌های آموزشی بیشتری داشته باشد و خطر بیش‌برازش را افزایش دهد.
- ممکن است با تفاوت در مقیاس، توزیع، یا اهمیت نسبی ویژگی‌های استخراج شده از مدالیته‌های مختلف به خوبی برخورد نکند (نیاز به نرمال‌سازی دقیق ویژگی‌ها).
- اگر یکی از مدالیته‌ها دارای نویز یا اطلاعات غیرمرتبط زیادی باشد، می‌تواند بر عملکرد کلی مدل تأثیر منفی بگذارد.
- در صورت وجود داده‌های گمشده (missing data) در یکی از مدالیته‌ها برای برخی نمونه‌ها، مدیریت آن دشوارتر است.

۲. ادغام در سطح تصمیم (Late Fusion) یا: (Decision-level Fusion)

- **مفهوم:** در این رویکرد، برای هر مدالیته به طور جداگانه و مستقل، یک مدل یادگیری ماشین آموزش داده می‌شود. سپس، خروجی‌ها (پیش‌بینی‌های کلاس، احتمالات تعلق به کلاس، یا مقادیر رگرسیون) این مدل‌های منفرد با استفاده از یک **قانون ترکیب (combination rule)** یا یک **متا-طبقه‌بند (meta-classifier)** با هم ادغام می‌شوند تا تصمیم نهایی گرفته شود.
- **قوانین ترکیب رایج:** شامل رأی‌گیری اکثریت (majority voting)، رأی‌گیری وزنی (weighted voting)، که در آن به پیش‌بینی مدل‌های با عملکرد بهتر وزن بیشتری داده می‌شود، میانگین‌گیری یا میانگین وزنی از احتمالات خروجی.
- **متا-طبقه‌بند:** یک مدل یادگیری ماشین دیگر (مانند رگرسیون لجستیک یا یک شبکه عصبی کوچک) که خروجی‌های مدل‌های منفرد را به عنوان ویژگی‌های ورودی خود دریافت کرده و یاد می‌گیرد که چگونه آن‌ها را برای تصمیم‌گیری نهایی ترکیب کند.
- **مزایا:**
 - انعطاف‌پذیری بالایی دارد، زیرا امکان استفاده از بهترین نوع مدل و بهترین مجموعه از ویژگی‌ها برای هر مدالیته به طور مستقل وجود دارد.
 - بهتر می‌تواند با تفاوت در ماهیت و کیفیت داده‌های مدالیته‌های مختلف و همچنین با مشکل داده‌های گمشده در یک مدالیته (با نادیده گرفتن پیش‌بینی آن مدالیته یا استفاده از روش‌های (imputation) برخورد کند.

- از نظر محاسباتی ممکن است سبک‌تر باشد، زیرا مدل‌های منفرد می‌توانند به طور موازی آموزش داده شوند.

- **معایب:** ممکن است تعاملات سطح پایین بین ویژگی‌های مدالیته‌های مختلف را که در مرحله استخراج ویژگی از دست رفته‌اند، به خوبی کشف نکند. عملکرد کلی به شدت به کیفیت مدل‌های منفرد و روش ترکیب بستگی دارد.

۳. ادغام میانی یا ترکیبی (Intermediate Fusion یا Hybrid Fusion)

- **مفهوم:** این رویکردها سعی در ترکیب مزایای ادغام زودهنگام و دیرهنگام دارند و ادغام را در لایه‌های میانی یک مدل یادگیری ماشین (معمولاً یک شبکه عصبی عمیق) انجام می‌دهد.
ajq.
- **نمونه‌ها:**

▪ معماری‌های یادگیری عمیق چندورودی (Multi-input/Multi-modal)

Deep Learning Architectures): در این معماری‌ها، هر مدالیته داده توسط

یک شاخه (stream) جداگانه از شبکه عصبی (مثلاً یک CNN برای MRI و یک RNN یا CNN دیگر برای EEG) پردازش شده و نمایش‌های سطح بالا (ویژگی‌های عمیق) از هر مدالیته یاد گرفته می‌شوند. سپس، این نمایش‌های یاد گرفته شده از شاخه‌های مختلف، در یک یا چند لایه میانی شبکه با یکدیگر ادغام (مثلاً با الحاق، جمع، ضرب یا از طریق یک لایه تماماً متصل) شده و به طور مشترک برای وظیفه نهایی (مانند طبقه‌بندی) پردازش می‌شوند.

▪ یادگیری چند کرنلی (Multiple Kernel Learning - MKL) برای

SVM: در MKL، به جای استفاده از یک کرنل واحد برای تمامی ویژگی‌ها،

کرنل‌های جداگانه‌ای برای هر مدالیته (یا برای هر گروه از ویژگی‌ها) تعریف شده و سپس ترکیبی خطی یا غیرخطی از این کرنل‌ها به صورت بهینه یاد گرفته می‌شود.

- **مزایا:** این روش‌ها پتانسیل کشف تعاملات پیچیده بین مدالیته‌های مختلف را در سطوح مختلف انتزاع دارند و می‌توانند نمایش‌های چندوجهی غنی‌تری یاد بگیرند.

- **معایب:** طراحی و آموزش این مدل‌ها می‌تواند پیچیده‌تر باشد و ممکن است به داده‌های آموزشی بیشتری نیاز داشته باشند.

انتخاب

روش

ادغام:

انتخاب بهترین روش ادغام به عوامل مختلفی بستگی دارد، از جمله تعداد و نوع مدالیت‌ها، میزان همبستگی و مکمل بودن اطلاعات بین آن‌ها، حجم مجموعه داده، و منابع محاسباتی موجود. ممکن است نیاز به آزمایش و مقایسه روش‌های مختلف ادغام برای یافتن رویکرد بهینه برای مسئله حاضر باشد.

در صورتی که این مطالعه از داده‌های چندوجهی استفاده کند، باید به وضوح مشخص شود که:

- کدام مدالیت‌ها با هم ترکیب می‌شوند.
- ویژگی‌های استخراج شده از هر مدالیت کدامند.
- کدام استراتژی ادغام (زود هنگام، دیر هنگام یا میانی) انتخاب شده و چرا.
- جزئیات پیاده‌سازی روش ادغام (مانند نحوه الحاق ویژگی‌ها، قانون ترکیب، یا معماری شبکه چندورودی).

ادغام مؤثر داده‌های چندوجهی یک حوزه تحقیقاتی فعال است و پتانسیل قابل توجهی برای بهبود عملکرد سیستم‌های هوش مصنوعی در تشخیص آلزایمر دارد.

۱۰-۳. ارزیابی عملکرد مدل‌ها (Model Performance Evaluation)

پس از آموزش و تنظیم هایپر پارامترهای مدل (یا مدل‌ها) با استفاده از مجموعه آموزش و اعتبارسنجی، مرحله نهایی ارزیابی عملکرد مدل بر روی مجموعه آزمون کاملاً جداگانه و دیده نشده است. این ارزیابی باید با استفاده از معیارهای کمی و مناسب انجام شود تا بتوان به طور عینی و بدون سوگیری، میزان موفقیت مدل در انجام وظیفه مورد نظر (مانند طبقه‌بندی یا رگرسیون) را سنجید و همچنین عملکرد مدل‌های مختلف را با یکدیگر یا با نتایج مطالعات پیشین مقایسه کرد.

۱۰-۳-۱. معیارهای ارزیابی برای طبقه‌بندی (Classification Metrics)

در مسائل طبقه‌بندی، که هدف تخصیص یک برچسب کلاس به هر نمونه است (مانند تفکیک AD از HC، یا طبقه‌بندی به HC، MCI و AD)، از معیارهای مختلفی برای ارزیابی عملکرد استفاده می‌شود. این معیارها معمولاً از ماتریس درهم‌ریختگی (Confusion Matrix) مشتق می‌شوند. برای یک مسئله طبقه‌بندی دودویی (مثلاً کلاس مثبت AD، کلاس منفی HC)، ماتریس درهم‌ریختگی دارای چهار مولفه است:

- **مثبت‌های صحیح (True Positives - TP):** تعداد نمونه‌های کلاس مثبت که به درستی توسط مدل به عنوان مثبت طبقه‌بندی شده‌اند.

- **منفی‌های صحیح (True Negatives - TN):** تعداد نمونه‌های کلاس منفی که به درستی توسط مدل به عنوان منفی طبقه‌بندی شده‌اند.

- **مثبت‌های کاذب (False Positives - FP):** تعداد نمونه‌های کلاس منفی که به اشتباه توسط مدل به عنوان مثبت طبقه‌بندی شده‌اند (خطای نوع اول).

- **منفی‌های کاذب (False Negatives - FN):** تعداد نمونه‌های کلاس مثبت که به اشتباه توسط مدل به عنوان منفی طبقه‌بندی شده‌اند (خطای نوع دوم).

بر اساس این چهار مولفه، معیارهای زیر محاسبه می‌شوند:

- **دقت (Accuracy):** نسبت کل نمونه‌هایی که به درستی طبقه‌بندی شده‌اند به تعداد کل نمونه‌ها.
$$\text{Accuracy} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN})$$
اگرچه دقت یک معیار رایج است، اما در مواردی که مجموعه داده نامتعادل باشد (یعنی تعداد نمونه‌ها در کلاس‌های مختلف بسیار متفاوت باشد)، دقت به تنهایی نمی‌تواند معیار خوبی برای ارزیابی عملکرد باشد، زیرا یک مدل که تمامی نمونه‌ها را به کلاس اکثریت طبقه‌بندی می‌کند نیز ممکن است دقت بالایی داشته باشد.

- **صحت یا ارزش اخباری مثبت (Precision):** یا **Positive Predictive Value - PPV** از بین تمامی نمونه‌هایی که توسط مدل به عنوان مثبت طبقه‌بندی شده‌اند، چه کسری واقعاً مثبت بوده‌اند.
$$\text{Precision} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP})$$
صحت بالا نشان می‌دهد که مدل کمتر دچار خطای مثبت کاذب می‌شود.

- **یادآوری یا حساسیت یا نرخ مثبت صحیح (Recall):** یا **Sensitivity** یا **True Positive Rate - TPR**: از بین تمامی نمونه‌هایی که واقعاً مثبت هستند، چه کسری توسط مدل به درستی به عنوان مثبت شناسایی شده‌اند.
$$\text{Recall (Sensitivity)} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$$
یادآوری بالا نشان می‌دهد که مدل کمتر دچار خطای منفی کاذب می‌شود (یعنی بیماران را از دست نمی‌دهد).

- **ویژگی یا نرخ منفی صحیح (Specificity):** یا **True Negative Rate - TNR** از بین تمامی نمونه‌هایی که واقعاً منفی هستند، چه کسری توسط مدل به درستی به عنوان منفی شناسایی شده‌اند.
$$\text{Specificity} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP})$$
ویژگی بالا نشان می‌دهد که مدل افراد سالم را به اشتباه به عنوان بیمار طبقه‌بندی نمی‌کند.

- **امتیاز: F1 (F1-score)** میانگین همساز (harmonic mean) صحت و یادآوری. این معیار یک توازن بین صحت و یادآوری ایجاد می‌کند و به‌ویژه زمانی که مجموعه داده نامتعادل است یا هزینه خطاهای مثبت کاذب و منفی کاذب متفاوت است، مفید می‌باشد.

$$F1\text{-score} = 2 * (\text{Precision} * \text{Recall}) / (\text{Precision} + \text{Recall})$$
مقادیر F1-score بین ۰ و ۱ متغیر است و مقدار بالاتر نشان‌دهنده عملکرد بهتر است.

- **منحنی مشخصه عملکرد گیرنده ROC (Receiver Operating Characteristic - ROC curve):** نموداری است که نرخ مثبت صحیح (TPR) یا (Sensitivity) را در مقابل نرخ مثبت کاذب (False Positive Rate - FPR = $FP / (FP + TN) = 1 - \text{Specificity}$) در آستانه‌های مختلف تصمیم‌گیری برای طبقه‌بندی (معمولاً آستانه احتمال خروجی مدل) رسم می‌کند. هر نقطه بر روی منحنی ROC مربوط به یک جفت (Sensitivity, 1-Specificity) برای یک آستانه خاص است. یک طبقه‌بند ایده‌آل منحنی ROC دارد که به گوشه بالا سمت چپ (نقطه (۰, ۱)) که $TPR=1$ و $FPR=0$ است (نزدیک می‌شود. خط مورب ($y=x$) نشان‌دهنده عملکرد یک طبقه‌بند تصادفی است.

- **سطح زیر منحنی AUC (Area Under the ROC Curve - AUC) یا (AUROC):** یک معیار واحد و کلی برای خلاصه‌کردن عملکرد طبقه‌بند در تمامی آستانه‌های ممکن AUC. مقداری بین ۰ و ۱ دارد (معمولاً بین ۰.۵ برای طبقه‌بند تصادفی و ۱ برای طبقه‌بند کامل). هرچه AUC به ۱ نزدیک‌تر باشد، عملکرد طبقه‌بند بهتر است AUC. به عدم تعادل کلاس‌ها کمتر حساس است و معیار خوبی برای مقایسه عملکرد مدل‌های مختلف می‌باشد.

برای مسائل طبقه‌بندی چندکلاسه، می‌توان این معیارها را به روش‌های مختلفی تعمیم داد، مانند محاسبه معیارها به صورت "یک در مقابل بقیه (one-vs-rest)" برای هر کلاس و سپس میانگین‌گیری از آن‌ها (مانند میانگین میکرو، میانگین ماکرو، یا میانگین وزنی).

۲-۱۰-۳. معیارهای ارزیابی برای رگرسیون (Regression Metrics) در صورت کاربرد)

در مسائل رگرسیون، که هدف پیش‌بینی یک مقدار پیوسته است (مانند پیش‌بینی نمره شناختی)، از معیارهای زیر برای ارزیابی عملکرد استفاده می‌شود:

- **میانگین مربعات خطا: (Mean Squared Error - MSE)** میانگین مربعات تفاوت بین مقادیر واقعی و مقادیر پیش‌بینی شده.

$$MSE = (1/n) * \sum (y_i - \hat{y}_i)^2$$
که n تعداد نمونه‌ها، y_i مقدار واقعی و $\hat{y}_i$ مقدار پیش‌بینی شده است. MSE به خطاهای بزرگتر جریمه بیشتری می‌دهد.

- ریشه میانگین مربعات خطا: **(Root Mean Squared Error - RMSE)** ریشه دوم MSE. RMSE در همان واحد متغیر هدف است و تفسیر آن را آسان تر می کند.

$$RMSE = \sqrt{MSE}$$

- میانگین قدر مطلق خطا: **(Mean Absolute Error - MAE)** میانگین قدر مطلق تفاوت بین مقادیر واقعی و مقادیر پیش بینی شده.

$$MAE = \frac{1}{n} \sum |y_i - \hat{y}_i|$$
MAE نسبت به MSE به داده های پرت (outliers) کمتر حساس است.

- ضریب تعیین: **(R-squared - R²)** کسری از واریانس متغیر هدف که توسط مدل توضیح داده می شود. مقادیر R² بین ۰ و ۱ (یا گاهی منفی اگر مدل بسیار ضعیف باشد) متغیر است. مقدار نزدیک به ۱ نشان می دهد که مدل بخش زیادی از واریانس داده ها را به خوبی توضیح می دهد.

$$R^2 = 1 - \frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2}$$
 که $\bar{y}$ میانگین مقادیر واقعی است.

۳-۱۰-۳. اهمیت تفسیرپذیری مدل ها در کاربردهای پزشکی

علاوه بر معیارهای کمی عملکرد، در کاربردهای پزشکی و به ویژه در تشخیص بیماری، تفسیرپذیری (interpretability) یا توضیح پذیری (explainability) مدل های یادگیری ماشین از اهمیت فزاینده ای برخوردار است. اینکه بدانیم مدل چگونه به تصمیم خود رسیده است و کدام ویژگی ها یا الگوها در داده ها بیشترین تأثیر را در آن تصمیم داشته اند، می تواند به موارد زیر کمک کند:

- افزایش اعتماد پزشکان و کاربران: اگر مدل بتواند دلایل تصمیم خود را توضیح دهد، احتمال پذیرش و استفاده از آن در عمل بالینی بیشتر می شود.
- شناسایی بیومارکرهای جدید یا تأیید بیومارکرهای شناخته شده: با بررسی ویژگی هایی که مدل به آن ها اهمیت بیشتری داده است، می توان به درک بهتری از مکانیسم های بیماری و شناسایی نشانگرهای جدید یا تأیید نقش نشانگرهای قبلی رسید.
- اشکال زدایی و بهبود مدل: اگر مدل بر اساس ویژگی های نامرتبط یا الگوهای کاذب تصمیم گیری می کند، تفسیرپذیری می تواند به شناسایی این مشکلات کمک کند.
- بررسی سوگیری های احتمالی: تفسیرپذیری می تواند به آشکار ساختن سوگیری های ناخواسته در مدل که ممکن است ناشی از سوگیری در داده های آموزشی باشد، کمک کند.

روش های مختلفی برای افزایش یا ارزیابی تفسیرپذیری مدل ها وجود دارد، از جمله:

- استفاده از مدل‌های ذاتاً قابل تفسیر: مانند درختان تصمیم، رگرسیون لجستیک، یا مدل‌های خطی که در آن‌ها می‌توان به راحتی اهمیت ویژگی‌ها (ضرایب) یا قوانین تصمیم را مشاهده کرد.

- روش‌های پس از مدل‌سازی (Post-hoc explanation methods) برای مدل‌های "جعبه سیاه":

- اهمیت ویژگی مبتنی بر جایگشت (Permutation Feature Importance):
جایگشت تصادفی مقادیر آن ویژگی در داده‌های آزمون، ارزیابی می‌شود.

- LIME (Local Interpretable Model-agnostic Explanations):
مدل ساده و قابل تفسیر (مانند یک مدل خطی) به صورت محلی در همسایگی یک پیش‌بینی خاص از یک مدل پیچیده، توضیحی برای آن پیش‌بینی ارائه می‌دهد.

- SHAP (SHapley Additive exPlanations):
(مقادیر شاپلی) برای توضیح خروجی هر مدل یادگیری ماشین با تخصیص یک مقدار اهمیت به هر ویژگی برای هر پیش‌بینی خاص.

- برای CNN ها: روش‌هایی مانند نقشه‌های برجستگی (Saliency Maps) ، Class Activation Mapping (CAM) و Grad-CAM که نشان می‌دهند کدام نواحی از تصویر ورودی بیشترین تأثیر را در تصمیم شبکه برای یک کلاس خاص داشته‌اند.

گزارش معیارهای عملکرد به همراه تحلیل‌هایی در مورد تفسیرپذیری مدل (در صورت امکان) می‌تواند به ارائه یک تصویر کامل‌تر و قابل اعتمادتر از نتایج تحقیق کمک کند.

(که در محیط متلب اجرا می‌شود و توسط Wellcome Trust Centre for Neuroimaging توسعه داده شده است SPM. شامل ابزارهایی برای پیش‌پردازش، مدل‌سازی آماری، و استنتاج است. FreeSurfer: * یک مجموعه نرم‌افزاری تخصصی برای پردازش و تحلیل تصاویر MRI ساختاری مغز، که قادر به بازسازی سطوح قشری، قطعه‌بندی دقیق ساختارهای زیرقشری، اندازه‌گیری ضخامت قشر و حجم نواحی مختلف است.

ANTs (Advanced Normalization Tools): * مجموعه‌ای از ابزارها برای ثبت تصاویر و تحلیل شکل.

NiBabel: * یک کتابخانه پایتون برای خواندن و نوشتن فرمت‌های رایج فایل‌های نوروایمیجینگ) مانند
(NIFTI, Analyze, MINC).
SimpleITK: * یک کتابخانه متن‌باز و چند پلتفرمی برای تحلیل و ثبت تصاویر.

• نرم‌افزارها و کتابخانه‌های پردازش سیگنال: EEG

○ **EEGLAB:** یک جعبه‌ابزار تعاملی و محبوب برای متلب (و همچنین نسخه پایتون آن در حال توسعه است) که برای پردازش، تحلیل و بصری‌سازی داده‌های EEG و سایر داده‌های الکتروفیزیولوژیک استفاده می‌شود. EEGLAB شامل توابع زیادی برای فیلترینگ، حذف آرتیفکت (به‌ویژه با ICA)، تحلیل طیفی، و تحلیل ERP است و از طریق پلاگین‌ها قابل گسترش است.

○ **(MNE-) که در محیط متلب اجرا می‌شود و توسط کالج دانشگاهی لندن (UCL)**
توسعه داده: Python: یک بسته نرم‌افزاری متن‌باز و قدرتمند در پایتون برای پردازش و تحلیل شده است. شامل ابزارهایی برای پیش‌پردازش، تحلیل آماری مبتنی بر وکسل، داده‌های MEG (مگنتوانسفالوگرافی) و MNE-Python EEG. طیف وسیعی از و مدل‌سازی دینامیکی.

○ **FreeSurfer:** یک مجموعه نرم‌افزاری تخصص قابلیت‌ها از جمله خواندن فرمت‌های مختلف داده، پیش‌پردازش، تحلیل حوزه زمان و فرکانس، صی برای پردازش و تحلیل تصاویر MRI ساختاری، به‌ویژه برای بازسازی سطح قشر، قطعه‌بندی تحلیل اتصال‌پذیری، تخمین منبع، و یکپارچگی با کتابخانه‌های یادگیری ماشین پ دقیق ساختارهای زیرقشری، اندازه‌گیری ضخامت قشر و حجم نواحی مختلف.
*ایتون را ارائه می‌دهد.

○ **Brainstorm:** یک برنامه کاربردی متن‌باز و تعام **ANTs (Advanced Normalization Tools):** مجموعه‌ای از ابزارهای پیشرفته برای ثبت تصاویر و تحلیلی دیگر (نوشته شده در متلب اما قابل اجرا بدون نیاز به لایسنس متلب) برای تحلیل شکل.

○ **NiBabel:** یک کتابخانه پایتون برای خواندن و نوشتن فرمت‌های رای داده‌های MEG ، EEG و سایر سیگنال‌های الکتروفیزیولوژیک، با تمرکز بر تخریب فایل‌های نوروایمیجینگ) مانند (NIFTI, Analyze, MINC).

○ **Simple**** مین منبع و اتصال‌پذیری.

○ **FieldTrip**: یک جعبه‌ابزار متلب برای تحلیل پیشرفته داده‌های MEG ، EEG و سایر داده‌های الکتروفیزیولوژیک.

○ **ITK**: یک کتابخانه پایتون که رابطی به مجموعه ابزارهای Insight (ITK Segmentation and Registration Toolkit) برای پردازش و تحلیل تصویر فراهم می‌کند.

• نرم‌افزارها و کتابخانه‌های پردازش سیگنال: EEG

○ **EEGLAB**: یک جعبه‌ابزار تعاملی و متن **BioSig:*** یک کتابخانه برای پردازش سیگنال‌های بیومدیکال.

○ **NumPy** و **SciPy**: کتابخانه‌های بنیادین پایتون برای محاسبات علمی که شامل توابع زیادی برای پردازش سیگنال‌ها (و همچنین نسخه پایتون در حال توسعه) برای پردازش، تحلیل و بصری‌سازی داده‌های EEG و سایر سیگنال‌های الکتروفیزیولوژیک. **EEGLAB** دارای پلاگین‌های مت (در ماژول **scipy.signal**) و عملیات آرایه‌ای هستند و توسط بسیاری از کتابخانه‌های دیگر برای وظایف مختلف مانند پیش‌پردازش، ICA، تحلیل زمان-فرکانس و تحلیل منبع استفاده می‌شوند.

انتخاب ابزارها به ترجیحات محقق، نوع داده‌ها، پیچیدگی تحلیل. **MNE-Python:*** یک بسته نرم‌افزاری قدرتمند و جامع برای پ، و نیاز به یکپارچگی با سایر بخش‌های پایپ‌لاین تحقیق بستگی دارد. مهم است که نسخه‌ای که برای تحلیل داده‌های MEG (مگنتوانسفالوگرافی) و EEG طراحی شده است M. ه‌های دقیق نرم‌افزارها و کتابخانه‌های مورد استفاده در مقاله ذکر شود تا امکان تکرار نتایج فراهم گردد **MNE-Python** طیف وسیعی از ابزارها را برای پیش‌پردازش، تحلیل طیفی، تحلیل زمان.

خلاصه فصل

در این فصل، یک روش‌شناسی جامع و گام به گام-فرکانس، تخمین منبع، اتصال‌پذیری و یادگیری ماشین بر روی داده‌های M/EEG ارائه برای کاربرد الگوریتم‌های یادگیری ماشین در تحلیل داده‌های MRI و EEG به‌منظور تشخیص زود هنگام می‌دهد.

Brainstorm:* یک اپلیکیشن متن‌باز دیگر (در متلب) برای بیماری‌های آلزایمر ارائه گردید. این روش‌شناسی شامل مراحل کلیدی از تعریف چارچوب کلی تحقیق و ملاحظات مربوط به جمع‌آوری و آماده‌سازی داده‌ها، تا فرآیندهای تخصصی پیش‌پردازش برای تحلیل داده‌های MEG ، EEG و سایر مدالیته‌های الکتروفیزیولوژیک،

با تمرکز بر تخمین منبع و تحلیل اتصال پذیری. **FieldTrip*** یک جعبه ابزار هر یک از مدالیت‌های MRI و EEG بود. سپس، به تفصیل به انواع روش‌های استخراج ویژگی‌های مرتبط و آموزنده از این داده‌ها، و همچنین اهمیت و روش‌های انتخاب ویژگی و کاهش ابعاد پرداخته شد. متلب برای تحلیل داده‌های MEG، EEG و سایر داده‌های الکتروفیزیولوژیک، با تمرکز بر تحلیل پیشرفته سیگنال و آمار. **SciPy*** یک کتابخانه بنیادی در پایتون بخش عمده‌ای از فصل به تشریح فرآیند انتخاب، آموزش و اعتبارسنجی مدل‌های یادگیری برای محاسبات علمی که شامل ماژول `scipy.signal` برای پردازش سیگنال (مانند فیلترین ماشین، با تأکید بر تقسیم‌بندی صحیح داده‌ها، تنظیم هایپرپارامترها و استفاده از روش‌های، تخمین طیف) می‌باشد. **PyWavelets*** یک کتابخانه پایتون برای تبدیل اعتبارسنجی متقابل برای دستیابی به ارزیابی قوی از عملکرد مدل اختصاص یافت. در ادامه موجد.

انتخاب ابزارها و نرم‌افزارها به مهارت‌ها و ترجیحات محقق، استراتژی‌های مختلف برای ادغام داده‌های چندوجهی (در صورت استفاده از بیش از یک مدالی، نوع داده‌ها و تحلیل‌های مورد نیاز، و همچنین به در دسترس بودن و پشتیبانی جامعه کاربری آن‌ها بستگی دارد. ته) مورد بحث قرار گرفت. پس از آن، معیارهای استاندارد و مناسب برای ارزیابی عملکرد مدل‌های طبق در گزارش روش‌شناسی، ذکر نسخه‌های خاص نرم‌افزارها و کتابخانه‌های مورد استفاده نیز می‌تواند مفید باشد. ه‌بندی و رگرسیون، و همچنین اهمیت روزافزون تفسیرپذیری مدل‌ها در کاربردهای پزشکی، تشریح شد. در نهایت، به ابزارها و نرم‌افزارهای رایج مورد استفاده

خلاصه فصل

این فصل به تشریح جامع و نظام‌مند روش‌شناسی مورد در این حوزه اشاره گردید.

رعایت یک رویکرد روش‌شناختی نظام‌مند، شفاف استفاده برای کاربرد یادگیری ماشین در تحلیل داده‌های MRI و EEG به‌منظور تشخیص زودهنگام بیماری آلزای و قابل تکرار، همانگونه که در این فصل تشریح شد، برای پیشبرد تحقیقات در زمینه کاربرد هوش مصنوعی پرداخت. در ابتدا، چارچوب کلی تحقیق و ملاحظات مربوط به طراحی مطالعه، از جمله انتخاب پایگاه داده، رعایت اصول اخلاقی و حریم خصوصی، و تعریف دقیق گروه‌های مورد مطالعه، مورد بررسی قرار گرفت. سپس، مراحل در علوم اعصاب و پزشکی، و برای توسعه ابزارهای تشخیصی قابل اعتماد و مؤثر برای بیماری‌هایی مانند آلزایمر، از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. این چارچوب روش‌شناختی می‌تواند به عنوان پایه‌ای برای طراحی کلیدی پیش‌پردازش داده‌ها برای هر یک از مدالیت‌های MRI (شامل کنترل کیفیت، تصحیح آرتیفکت‌ها، نرمال‌سازی فضایی، قطعه‌بندی و استخراج مغز) و EEG ش مطالعات آتی و همچنین برای ارزیابی انتقادی یافته‌های موجود در این حوزه عمل نماید.

فصل چهارم: بررسی و تحلیل کاربردهای الگوریتم‌های یادگیری ماشین

مقدمه فصل

پس از تشریح مبانی نظری بیماری آلزایمر، مدالیت‌های کلیدی تصویربرداری و الکتروفیزیولوژی (MRI) و (EEG)، و همچنین اصول و روش‌شناسی الگوریتم‌های یادگیری ماشین در فصول پیشین، این فصل به بررسی و تحلیل کاربردهای عملی این فناوری‌ها در حوزه تشخیص زودهنگام و طبقه‌بندی بیماری آلزایمر می‌پردازد. هدف اصلی این فصل، فراتر رفتن از مباحث نظری و روش‌شناختی و نمایش چگونگی پیاده‌سازی و ارزیابی الگوریتم‌های یادگیری ماشین، اعم از رویکردهای سنتی و مدل‌های پیشرفته یادگیری عمیق، بر روی داده‌های واقعی MRI و EEG است.

در این راستا، ابتدا به بررسی مطالعات موردی شاخص و نتایج به دست آمده از به‌کارگیری الگوریتم‌های مختلف در تحلیل داده‌های MRI و EEG به طور جداگانه پرداخته خواهد شد. این بررسی شامل مروری بر چالش‌های خاص هر مدالیت و مقایسه عملکرد رویکردهای گوناگون، از جمله استفاده از ماشین بردار پشتیبان با ویژگی‌های مهندسی‌شده تا کاربرد شبکه‌های عصبی کانولوشنی و بازگشتی برای یادگیری خودکار ویژگی‌ها، خواهد بود.

در ادامه، اهمیت و پتانسیل رویکردهای ترکیبی و چندوجهی (multimodal)، که در آن‌ها اطلاعات از چندین منبع داده (مانند MRI، EEG، داده‌های بالینی، ژنتیکی و بیومارکرهای مایع مغزی-نخاعی) با یکدیگر ادغام می‌شوند، مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت. این رویکردها نویدبخش دستیابی به درک جامع‌تر از بیماری و توسعه مدل‌های تشخیصی با دقت و بایی (robustness) بالاتر هستند.

نهایتاً، این فصل به بررسی چالش‌ها و محدودیت‌های عمده‌ای که در مسیر پیاده‌سازی عملی و انتقال این فناوری‌های نویدبخش از محیط تحقیقاتی به کاربرد بالینی روزمره وجود دارد، خواهد پرداخت. مسائلی نظیر کیفیت و کمیت داده‌ها، قابلیت تعمیم‌پذیری مدل‌ها، نیاز به اعتبارسنجی بالینی گسترده، و همچنین ملاحظات اخلاقی و پذیرش توسط جامعه پزشکی، از جمله موانعی هستند که باید برای تحقق کامل پتانسیل هوش مصنوعی در مبارزه با بیماری آلزایمر بر آن‌ها غلبه کرد.

بنابراین، این فصل با ارائه نمونه‌هایی از کاربردهای موفق و همچنین با نگاهی انتقادی به چالش‌های موجود، سعی در ترسیم یک تصویر واقع‌بینانه از وضعیت فعلی و چشم‌انداز آینده کاربرد هوش مصنوعی در تشخیص بیماری آلزایمر دارد.

۴-۱. کاربرد الگوریتم‌های یادگیری ماشین در تحلیل داده‌های MRI برای تشخیص آلزایمر

تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) به دلیل توانایی منحصر به فرد خود در ارائه تصاویر با جزئیات بالا از ساختار مغز و همچنین ارزیابی جنبه‌های مختلف فیزیولوژی و اتصال‌پذیری عصبی، به یکی از ارکان اصلی در تحقیقات و تشخیص بیماری آلزایمر تبدیل شده است. MRI، ساختاری، به‌ویژه سکانس‌های T1-weighted، امکان شناسایی و کمی‌سازی الگوهای آتروفی مغزی، به‌ویژه در نواحی کلیدی مانند هیپوکامپ و قشر انتورینال را فراهم می‌کند که از نشانگرهای زیستی مهم آلزایمر محسوب می‌شوند. علاوه بر این، تکنیک‌های پیشرفته‌تری مانند تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) قادر به ارزیابی یکپارچگی ماده سفید و شبکه‌های اتصال‌پذیری ساختاری هستند که ممکن است حتی پیش از بروز آتروفی قابل توجه، دچار تغییر شوند. با توجه به حجم عظیم اطلاعات موجود در تصاویر MRI و پیچیدگی الگوهای مرتبط با بیماری، الگوریتم‌های یادگیری ماشین (ML) و یادگیری عمیق (DL) ابزارهای قدرتمندی را برای تحلیل خودکار و عینی این داده‌ها، استخراج ویژگی‌های پنهان، و توسعه مدل‌های تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده با دقت بالا ارائه داده‌اند. این بخش به بررسی چگونگی استفاده از این الگوریتم‌ها، از روش‌های کلاسیک مبتنی بر استخراج ویژگی تا رویکردهای پیشرفته یادگیری عمیق، در تحلیل داده‌های MRI برای تشخیص آلزایمر می‌پردازد.

۴-۱-۱. مطالعه موردی ۱: استفاده از ماشین بردار پشتیبان (SVM) با ویژگی‌های حجمی و شکلی

در مراحل اولیه کاربرد هوش مصنوعی در تشخیص آلزایمر، الگوریتم‌های یادگیری ماشین سنتی، و در میان آن‌ها ماشین بردار پشتیبان (Support Vector Machine - SVM)، به دلیل عملکرد قوی در مسائل طبقه‌بندی با ابعاد بالا و توانایی در یافتن مرزهای تصمیم غیرخطی (با استفاده از توابع کرنل)، محبوبیت زیادی کسب کردند. این الگوریتم‌ها معمولاً با ویژگی‌هایی ترکیب می‌شدند که به صورت دستی یا نیمه‌خودکار از تصاویر MRI استخراج می‌شدند، مانند حجم نواحی خاص مغز یا توصیف‌گرهای شکلی این نواحی.

• انتخاب و شرح مختصر روش‌شناسی مطالعه(های) موردی:

یکی از نمونه‌های کلاسیک و تأثیرگذار در این زمینه، مطالعاتی است که از داده‌های پایگاه داده ابتکار تصویربرداری عصبی بیماری آلزایمر (ADNI) استفاده کرده‌اند. به عنوان مثال، مطالعه‌ای توسط کلارک و همکاران (Cuingnet et al., 2011) در مسابقه "چالش طبقه‌بندی آلزایمر با استفاده از (CAD Dementia Challenge) MRI" به بررسی عملکرد روش‌های مختلف مبتنی

بر MRI برای طبقه‌بندی بیماران آلزایمر (AD) از افراد کنترل سالم (HC) و همچنین پیش‌بینی تبدیل اختلال شناختی خفیف (MCI) به AD پرداخت. در این مطالعه و مطالعات مشابه، مراحل معمول روش‌شناسی به شرح زیر بود:

۱. **پایگاه داده:** استفاده از زیرمجموعه‌ای از داده‌های ADNI شامل تصاویر T1-weighted MRI از گروه‌های AD، MCI و HC.

۲. **پیش‌پردازش MRI:** شامل مراحل استاندارد مانند تصحیح ناهمگنی میدان بایاس، نرمال‌سازی فضایی به یک الگوی استاندارد (مانند MNI)، و قطعه‌بندی بافت مغز به ماده خاکستری، ماده سفید و CSF با استفاده از ابزارهایی مانند VBM در SPM یا FreeSurfer.

۳. **استخراج ویژگی:**

- **ویژگی‌های حجمی:** اندازه‌گیری حجم نواحی خاص (Regions of Interest - ROIs) که در پاتولوژی آلزایمر نقش دارند، مانند حجم هیپوکامپ، قشر انتورینال، آمیگدال، بطن‌های جانبی، و همچنین حجم کل ماده خاکستری. این مقادیر معمولاً با حجم کل داخل جمجمه (TIV) نرمال می‌شدند تا تأثیر اندازه سر افراد کنترل شود.

- **ویژگی‌های شکلی (اختیاری):** در برخی مطالعات، علاوه بر حجم، از توصیف‌گرهای شکل سه‌بعدی این ROI ها (مانند بردارهای شعاعی یا ضرایب هارمونیک کروی) نیز به عنوان ویژگی استفاده می‌شد تا تغییرات ظریف در مورفولوژی که ممکن است با حجم کل قابل تشخیص نباشند، ثبت شوند.

۴. **پیاده‌سازی SVM:** یک طبقه‌بند SVM با یک تابع کرنل مناسب (معمولاً کرنل خطی یا کرنل تابع پایه شعاعی (RBF) - بر روی این ویژگی‌های استخراج شده آموزش داده می‌شد. هایپرپارامترهای SVM مانند پارامتر جریمه C و پارامتر گاما برای کرنل RBF معمولاً با استفاده از اعتبارسنجی متقابل k-لایه بر روی مجموعه آموزش تنظیم می‌شدند.

۵. **ارزیابی عملکرد:** عملکرد مدل با استفاده از معیارهایی مانند دقت (accuracy)، حساسیت (sensitivity)، ویژگی (specificity) و سطح زیر منحنی ROC (AUC) بر روی یک مجموعه آزمون جداگانه یا از طریق اعتبارسنجی متقابل ارزیابی می‌شد.

• **تحلیل و تفسیر نتایج مطالعه(های) موردی:**

مطالعاتی که از این رویکرد استفاده کرده‌اند، معمولاً به نتایج قابل قبولی در طبقه‌بندی AD از HC

دست یافته‌اند، با دقت‌هایی که اغلب در محدوده ۸۰٪ تا ۹۰٪ و گاهی بالاتر گزارش شده است. به عنوان مثال، در چالش مذکور، بسیاری از روش‌های مبتنی بر SVM و ویژگی‌های حجمی عملکرد خوبی نشان دادند.

○ نقاط قوت:

- **تفسیرپذیری نسبی ویژگی‌ها:** ویژگی‌های حجمی مانند آتروفی هیپوکامپ، با پاتولوژی شناخته‌شده آلزایمر همخوانی دارند و از نظر بالینی قابل فهم هستند. این امر به تفسیر نتایج مدل و جلب اعتماد پزشکان کمک می‌کند.
- **عملکرد خوب در طبقه‌بندی AD/HC: SVM** با ویژگی‌های مناسب، توانایی خوبی در تفکیک موارد پیشرفته‌تر بیماری از افراد سالم نشان می‌دهد.
- **مبنای مهم برای تحقیقات بعدی:** این رویکردها پایه و اساس مهمی برای توسعه روش‌های پیچیده‌تر و همچنین برای مقایسه عملکرد الگوریتم‌های جدیدتر فراهم کردند.

○ محدودیت‌ها:

- **نیاز به قطعه‌بندی دقیق ROI ها:** عملکرد این روش‌ها به شدت به دقت قطعه‌بندی دستی یا خودکار ROI ها بستگی دارد. خطاهای قطعه‌بندی می‌تواند منجر به ویژگی‌های نادرست و کاهش عملکرد مدل شود.
- **عملکرد کمتر در مراحل اولیه یا پیش‌بینی تبدیل MCI:** تفکیک MCI از HC، یا پیش‌بینی اینکه کدام افراد MCI به AD تبدیل خواهند شد (MCI converters vs. MCI non-converters)، معمولاً چالش‌برانگیزتر است و دقت‌های گزارش شده در این وظایف اغلب پایین‌تر (مثلاً در محدوده ۶۰٪ تا ۷۵٪) بوده است. این امر ممکن است به دلیل تغییرات ساختاری ظریف‌تر در مراحل اولیه یا ناهمگونی گروه MCI باشد.
- **از دست رفتن اطلاعات فضایی:** با خلاصه‌کردن اطلاعات یک ROI به یک یا چند عدد (مانند حجم کل)، ممکن است اطلاعات فضایی و الگوهای توزیع آتروفی در داخل آن ROI از دست برود.

▪ **وابستگی به انتخاب ROI:** تمرکز بر ROI های از پیش تعریف شده ممکن است باعث نادیده گرفتن تغییرات در سایر نواحی مغز شود که می توانند در تشخیص بیماری نقش داشته باشند.

با وجود این محدودیت‌ها، استفاده از SVM با ویژگی‌های حجمی و شکلی از MRI، گام مهمی در جهت کاربرد هوش مصنوعی برای تشخیص آلزایمر بود و نشان داد که الگوهای آتروفی قابل اندازه‌گیری با MRI حاوی اطلاعات تشخیصی ارزشمندی هستند که می‌توانند توسط الگوریتم‌های یادگیری ماشین استخراج و مورد استفاده قرار گیرند.

۲-۱-۴. مطالعه موردی ۲: استفاده از شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNN) برای طبقه‌بندی تصاویر MRI سه‌بعدی

با پیشرفت‌های چشمگیر در حوزه یادگیری عمیق، به‌ویژه موفقیت شبکه‌های عصبی کانولوشنی (Convolutional Neural Networks - CNNs) در وظایف تشخیص تصویر، این معماری‌ها به سرعت به عنوان یک ابزار قدرتمند برای تحلیل داده‌های تصویربرداری پزشکی، از جمله تصاویر MRI در بیماری آلزایمر، مورد توجه قرار گرفتند. برخلاف روش‌های سنتی که نیاز به استخراج دستی یا نیمه‌خودکار ویژگی‌ها دارند، یکی از مزایای اصلی CNN ها توانایی آن‌ها در **یادگیری خودکار ویژگی‌های سلسله‌مراتبی** مستقیماً از داده‌های خام یا پیش‌پردازش شده تصویر است. این ویژگی‌ها می‌توانند الگوهای فضایی پیچیده‌ای را که ممکن است با روش‌های مبتنی بر ROI یا VBM قابل تشخیص نباشند، ثبت کنند.

• انتخاب و شرح مختصر روش‌شناسی مطالعه(های) موردی:

مطالعات متعددی از CNN ها برای طبقه‌بندی آلزایمر با استفاده از تصاویر MRI استفاده کرده‌اند. به عنوان مثال، مطالعه‌ای توسط **پایان و همکاران (Payan and Montana, 2015)** یکی از اولین نمونه‌هایی بود که از یک CNN سه‌بعدی (3D CNN) برای طبقه‌بندی بیماران آلزایمر (AD) و افراد کنترل سالم (HC) با استفاده از تصاویر T1-weighted MRI از پایگاه داده ADNI استفاده کرد. رویکرد کلی در این نوع مطالعات معمولاً شامل مراحل زیر است:

۱. **پایگاه داده:** استفاده از تصاویر MRI عمدتاً (T1-weighted) از پایگاه داده‌های عمومی مانند ADNI یا OASIS، و گاهی از مجموعه داده‌های خصوصی.

۲. **پیش‌پردازش MRI:** پیش‌پردازش در مطالعات مبتنی بر CNN ممکن است نسبت به روش‌های سنتی کمتر گسترده باشد، زیرا شبکه خود قادر به یادگیری برخی از تغییرپذیری‌ها است. با این حال، مراحل رایج معمولاً شامل موارد زیر است:

- تصحیح ناهمگنی میدان بایاس.
- نرمال سازی شدت پیکسل ها (مثلاً به محدوده $[0, 1]$ یا استاندارد سازی با میانگین صفر و واریانس واحد).
- ثبت تصاویر به یک فضای استاندارد) مانند (MNI و گاهی برش تصاویر به یک اندازه ثابت که تنها شامل مغز باشد (پس از استخراج مغز).
- در برخی موارد، ممکن است هیچ گونه نرمال سازی فضایی یا قطعه بندی انجام نشود و شبکه مستقیماً بر روی تصاویر خام تر آموزش داده شود.

۳. معماری: CNN

- **CNN های سه بعدی (3D CNNs)** این معماری ها قادر به پردازش کل حجم سه بعدی MRI به طور همزمان هستند و از فیلترها و عملیات کانولوشن سه بعدی استفاده می کنند. این امر به آن ها امکان می دهد تا اطلاعات فضایی را در هر سه جهت (x, y, z) و روابط بین برش های مجاور را به طور کامل تری ثبت کنند. یک معماری ۳ CNN معمولی شامل چندین لایه کانولوشنی سه بعدی، لایه های فعال سازی) معمولاً (ReLU، لایه های تجمعی سه بعدی) مانند (Max Pooling، و در انتها یک یا چند لایه تماماً متصل برای طبقه بندی است.
- **CNN های دوبعدی (2D CNNs)** در برخی مطالعات، از CNN های دوبعدی استفاده شده است که بر روی برش های (slices) منفرد از حجم سه بعدی MRI (مثلاً برش های آگزیکال، ساژیتال یا کروئال) یا بر روی نمایش های دوبعدی دیگر از مغز (مانند نقشه های ضخامت قشر) اعمال می شوند. نتایج حاصل از برش های مختلف سپس ممکن است با هم ترکیب شوند. اگرچه پیاده سازی 2D CNN ها ساده تر است، اما ممکن است اطلاعات فضایی سه بعدی را به طور کامل ثبت نکنند.
- معماری های معروف مانند ResNet یا DenseNet نیز گاهی برای کاربردهای سه بعدی تطبیق داده شده اند یا از تکنیک یادگیری انتقالی (Transfer Learning) با استفاده از مدل های از پیش آموزش دیده بر روی مجموعه داده های بزرگ تصویری) مانند ImageNet، با تطبیق برای ورودی سه بعدی یا استفاده از برش های دوبعدی (استفاده شده است.

۴. روش آموزش و تنظیم های پارامترها:

- مدل‌های CNN معمولاً با استفاده از الگوریتم‌های بهینه‌سازی مبتنی بر گرادیان کاهشی (مانند SGD با ممان، Adam، RMSprop) و تابع هزینه آنتروپی متقاطع (برای طبقه‌بندی) آموزش داده می‌شوند.

- هایپرپارامترهای مهم شامل نرخ یادگیری، اندازه دسته (batch size)، تعداد دوره‌های آموزش (epochs)، و پارامترهای معماری شبکه (مانند تعداد لایه‌ها، تعداد فیلترها در هر لایه، اندازه فیلترها) هستند که معمولاً با استفاده از یک مجموعه اعتبارسنجی تنظیم می‌شوند.

- به دلیل تعداد زیاد پارامترها در مدل‌های CNN و خطر بیش‌برازش، از تکنیک‌های تنظیم (regularization) مانند Dropout، تنظیم L2 (weight decay) و افزایش داده (data augmentation) (مانند اعمال چرخش‌ها، جابجایی‌ها یا تغییرات کوچک در شدت تصاویر آموزشی) به طور گسترده استفاده می‌شود.

۵. **ارزیابی عملکرد:** عملکرد مدل با استفاده از معیارهای استاندارد طبقه‌بندی (دقت، حساسیت، ویژگی، AUC) بر روی مجموعه آزمون ارزیابی می‌شود.

۶. (اختیاری) **استفاده از تکنیک‌های تفسیرپذیری:** برای درک اینکه مدل CNN چگونه به تصمیم خود رسیده است، گاهی از تکنیک‌هایی مانند نقشه‌های برجستگی (Saliency Maps)، Class Activation Mapping (CAM)، یا Grad-CAM استفاده می‌شود. این تکنیک‌ها نواحی از تصویر ورودی را که بیشترین تأثیر را در فعال‌سازی نوروهای مربوط به یک کلاس خاص (مثلاً کلاس AD) داشته‌اند، برجسته می‌کنند و می‌توانند نشان دهند که مدل به کدام الگوهای آناتومیک در مغز برای تشخیص بیماری توجه کرده است.

• تحلیل و تفسیر نتایج مطالعه(های) موردی:

مطالعات مبتنی بر CNN، به‌ویژه CNN^۳ها، اغلب به نتایج بسیار امیدوارکننده‌ای در طبقه‌بندی AD از HC دست یافته‌اند، با دقت‌ها و AUCهایی که در بسیاری از موارد از ۹۰٪ یا حتی ۹۵٪ فراتر رفته و گاهی عملکرد بهتری نسبت به روش‌های سنتی مبتنی بر استخراج دستی ویژگی نشان داده‌اند. عملکرد در وظایف چالش‌برانگیزتر مانند تفکیک MCI از HC یا پیش‌بینی تبدیل MCI نیز بهبود یافته است، اگرچه همچنان با چالش‌هایی روبروست.

○ نقاط قوت:

- **یادگیری خودکار ویژگی‌ها:** CNNها نیاز به استخراج دستی ویژگی‌ها یا قطعه‌بندی دقیق ROIها را از بین برده یا کاهش می‌دهند و قادر به یادگیری

ویژگی‌های پیچیده و سلسله‌مراتبی مستقیماً از داده‌های تصویر هستند. این امر می‌تواند منجر به کشف نشانگرهای جدید یا الگوهایی شود که با روش‌های سنتی قابل تشخیص نیستند.

- **پتانسیل برای عملکرد بالاتر:** با یادگیری ویژگی‌های بهینه برای وظیفه مورد نظر، CNNها اغلب می‌توانند به عملکرد طبقه‌بندی بهتری نسبت به روش‌های مبتنی بر ویژگی‌های مهندسی شده دست یابند، به‌ویژه اگر داده‌های آموزشی کافی در دسترس باشد.

- **قابلیت پردازش کل حجم مغز CNN:** های سه‌بعدی می‌توانند اطلاعات فضایی را از کل حجم مغز به طور همزمان در نظر بگیرند، بدون اینکه نیاز به تمرکز بر ROIهای خاصی باشد.

○ محدودیت‌ها:

- **نیاز به داده‌های زیاد (Data-hungry):** مدل‌های CNN، به‌ویژه آن‌هایی که دارای میلیون‌ها پارامتر هستند، برای آموزش مؤثر و جلوگیری از بیش‌برازش به حجم زیادی داده آموزشی برچسب‌دار نیاز دارند. در حوزه پزشکی، جمع‌آوری چنین مجموعه داده‌های بزرگی می‌تواند چالش‌برانگیز باشد.

- **پیچیدگی محاسباتی و زمان آموزش:** آموزش مدل‌های CNN عمیق می‌تواند از نظر محاسباتی بسیار سنگین باشد و نیاز به سخت‌افزار قدرتمند (مانند GPUهای متعدد) و زمان آموزش طولانی داشته باشد.

- **مشکل "جعبه سیاه" بودن (Black-box problem):** درک اینکه دقیقاً چه ویژگی‌هایی توسط لایه‌های داخلی یک CNN یاد گرفته شده و چگونه این ویژگی‌ها به تصمیم نهایی منجر می‌شوند، دشوار است. این عدم تفسیرپذیری می‌تواند مانعی برای پذیرش این مدل‌ها در عمل بالینی باشد، اگرچه تحقیقات در زمینه XAI در حال پیشرفت است.

- **حساسیت به تغییرات در داده‌ها:** عملکرد CNNها ممکن است به تغییرات در پروتکل‌های اسکن MRI، پارامترهای دستگاه، یا ویژگی‌های جمعیت نمونه حساس باشد، که این امر قابلیت تعمیم‌پذیری مدل‌ها را به چالش می‌کشد.

○ مقایسه با رویکردهای مبتنی بر استخراج دستی ویژگی:

در حالی که رویکردهای سنتی با ویژگی‌های مهندسی‌شده (مانند حجم هیپوکامپ) از تفسیرپذیری بالینی بهتری برخوردارند، CNNها با توانایی خود در یادگیری خودکار الگوهای پیچیده از داده‌های خام، پتانسیل دستیابی به دقت‌های بالاتر، به‌ویژه در مجموعه داده‌های بزرگ را دارند. یک رویکرد ترکیبی که در آن از CNNها برای استخراج ویژگی‌های عمیق و سپس از این ویژگی‌ها در مدل‌های قابل تفسیرتر استفاده می‌شود، یا استفاده همزمان از تکنیک‌های XAI، می‌تواند به ایجاد توازن بین عملکرد و تفسیرپذیری کمک کند.

در مجموع، استفاده از CNNها، به‌ویژه CNNهای سه‌بعدی، گام بزرگی در جهت تحلیل خودکار و دقیق‌تر تصاویر MRI برای تشخیص آلزایمر بوده و یک حوزه تحقیقاتی بسیار فعال و امیدوارکننده است.

بسیار خب، ادامه می‌دهیم با بخش ۴-۱-۳. مقایسه عملکرد الگوریتم‌های مختلف بر روی داده‌های MRI.

۴-۱-۳. مقایسه عملکرد الگوریتم‌های مختلف بر روی داده‌های MRI

تحلیل داده‌های MRI برای تشخیص و طبقه‌بندی بیماری آلزایمر با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین، مسیری تکاملی را از الگوریتم‌های خطی ساده و طبقه‌بندهای سنتی مبتنی بر ویژگی‌های مهندسی‌شده، به سمت مدل‌های پیچیده‌تر یادگیری عمیق که قادر به یادگیری خودکار ویژگی‌ها از داده‌های خام هستند، طی کرده است. مقایسه عملکرد این الگوریتم‌های مختلف در وظایف گوناگون (مانند تفکیک بیماران آلزایمر (AD) از افراد کنترل سالم (HC)، اختلال شناختی خفیف (MCI) از HC، یا پیش‌بینی تبدیل MCI به AD (MCI-converters یا MCI-c در مقابل MCI-non-converters یا MCI-nc)) می‌تواند به درک نقاط قوت و ضعف هر رویکرد و شناسایی روندهای تحقیقاتی کمک کند.

• مروری بر روند تکامل الگوریتم‌ها:

۱. الگوریتم‌های خطی اولیه: در ابتدا، روش‌های آماری و الگوریتم‌های خطی ساده مانند تحلیل تفکیک خطی (LDA) یا رگرسیون لجستیک با استفاده از تعداد محدودی از ویژگی‌های حجمی (مانند حجم هیپوکامپ) برای طبقه‌بندی به کار می‌رفتند. این روش‌ها پایه و اساس تحقیقات بعدی را فراهم کردند اما معمولاً توانایی مدل‌سازی روابط پیچیده و غیرخطی را نداشتند.

۲. ماشین بردار پشتیبان (SVM) و جنگل تصادفی (Random Forest) با ظهور SVM و جنگل تصادفی، که قادر به مدیریت فضاها و ویژگی‌ها با ابعاد بالاتر و مدل‌سازی

مرزهای تصمیم غیرخطی هستند، عملکرد طبقه‌بندی به طور قابل توجهی بهبود یافت. این الگوریتم‌ها به طور گسترده با انواع مختلفی از ویژگی‌های MRI، از جمله ویژگی‌های حجمی ROI، ویژگی‌های شکلی، ویژگی‌های بافتی، و ویژگی‌های مبتنی بر وکسل (VBM) ترکیب شدند. SVM با کرنل RBF و جنگل تصادفی به دلیل عملکرد قوی و پایایی نسبی، به استانداردهایی در این زمینه تبدیل شدند.

۳. **ظهور یادگیری عمیق) به‌ویژه CNN ها :** (در دهه اخیر، شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNNs) به دلیل توانایی در یادگیری خودکار ویژگی‌های سلسله‌مراتبی مستقیماً از تصاویر MRI، به روش غالب در این حوزه تبدیل شده‌اند. CNN‌های دوبعدی (بر روی برش‌ها) و سپس CNN‌های سه‌بعدی (بر روی کل حجم مغز) به طور فزاینده‌ای برای طبقه‌بندی آلزایمر مورد استفاده قرار گرفته و اغلب نتایج پیشرفته‌تری (state-of-the-art) را گزارش کرده‌اند. معماری‌های پیشرفته‌تر CNN مانند ResNet، DenseNet و همچنین تکنیک‌هایی مانند یادگیری انتقالی، به بهبود بیشتر عملکرد کمک کرده‌اند.

• **جمع‌بندی و مقایسه نتایج از مطالعات متعدد:**

مقایسه مستقیم عملکرد الگوریتم‌های مختلف در مطالعات گوناگون می‌تواند چالش‌برانگیز باشد، زیرا نتایج به شدت به عواملی مانند پایگاه داده مورد استفاده، حجم نمونه، معیارهای ورود و خروج، روش‌های پیش‌پردازش، نحوه استخراج یا انتخاب ویژگی‌ها، پروتکل اعتبارسنجی، و معیارهای ارزیابی بستگی دارد. با این حال، با بررسی مروری ادبیات می‌توان روندهای کلی را مشاهده کرد. (در یک مقاله واقعی، می‌توان یک جدول خلاصه‌کننده از نتایج مطالعات کلیدی با ذکر جزئیات مربوطه ارائه داد).

وظیفه طبقه‌بندی	الگوریتم‌های سنتی (SVM, RF) با ویژگی‌های مهندسی‌شده (میانگین دقت AUC/گزارش شده)	الگوریتم‌های یادگیری عمیق (CNNs) میانگین دقت AUC/گزارش شده)
AD در مقابل HC	۸۰-۹۰٪ (گاهی بالاتر)	۹۰-۹۸٪ (گاهی نزدیک به ۱۰۰٪ در شرایط خاص)
MCI در مقابل HC	۶۵-۸۰٪	۷۰-۸۵٪

MCI-c در مقابل MCI-nc	۶۰-۷۵٪	۶۵-۸۰٪ گاهی بالاتر با داده‌های طولی یا چندوجهی)
AD در مقابل MCI	۷۰-۸۵٪	۷۵-۹۰٪

- **توجه:** مقادیر فوق تقریبی و بر اساس یک دید کلی از ادبیات هستند و ممکن است در مطالعات خاص متفاوت باشند.

• نکات کلیدی از مقایسه:

- **عملکرد بهتر در تفکیک AD از HC:** تمامی رویکردها معمولاً در تفکیک موارد مشخص آلزایمر از افراد سالم عملکرد نسبتاً خوبی دارند، زیرا تغییرات ساختاری در مغز در این مرحله بارزتر است CNN. ها اغلب در این وظیفه به دقت‌های بسیار بالایی دست می‌یابند.
- **چالش در مراحل اولیه و پیش‌بینی:** تفکیک MCI از HC و به‌ویژه پیش‌بینی تبدیل MCI به AD (MCI-c vs. MCI-nc) همچنان چالش‌برانگیزتر است و دقت‌ها معمولاً پایین‌تر می‌باشد. این امر به دلیل تغییرات ساختاری ظریف‌تر در مراحل اولیه، ناهمگونی گروه MCI، و تأثیر عوامل دیگر بر پیشرفت بیماری است. با این حال، مدل‌های یادگیری عمیق و رویکردهای چندوجهی پتانسیل بهبود در این زمینه را نشان داده‌اند.
- **برتری نسبی یادگیری عمیق:** به طور کلی، مدل‌های یادگیری عمیق (به‌ویژه CNN های سه‌بعدی (در بسیاری از وظایف طبقه‌بندی با استفاده از داده‌های MRI، عملکردی برابر یا بهتر از الگوریتم‌های یادگیری ماشین سنتی که بر ویژگی‌های مهندسی‌شده تکیه دارند، نشان داده‌اند، به‌ویژه زمانی که حجم داده‌های آموزشی کافی باشد.

- **بحث در مورد اینکه کدام الگوریتم‌ها برای چه نوع داده‌ها یا وظایفی مناسب‌تر به نظر می‌رسند:**

- **SVM و جنگل تصادفی:** همچنان گزینه‌های خوبی هستند، به‌ویژه زمانی که:
 - حجم مجموعه داده محدود است.
 - ویژگی‌های مهندسی‌شده معنادار و قابل تفسیر از نظر بالینی در دسترس هستند (مانند حجم هیپوکامپ).
 - نیاز به تفسیرپذیری مدل و اهمیت ویژگی‌ها بالا است.

- منابع محاسباتی محدود هستند.

- **CNN (ها) به ویژه ۳: D CNNs** بهترین گزینه برای زمانی که:

- حجم زیادی داده تصویری خام یا با حداقل پیش پردازش در دسترس است.
- هدف، یادگیری خودکار الگوهای فضایی پیچیده از کل حجم مغز است.
- دستیابی به بالاترین دقت ممکن اولویت اصلی است (حتی اگر تفسیرپذیری کمتر باشد).
- منابع محاسباتی کافی (GPU) در دسترس است.

- **تأثیر نوع ویژگی‌های MRI بر عملکرد:**

- **ویژگی‌های حجمی: ROI** ساده، قابل تفسیر، اما ممکن است اطلاعات فضایی را از دست بدهند. عملکرد به شدت به انتخاب و قطعه‌بندی ROI ها بستگی دارد.
- **ویژگی‌های شکلی:** می‌توانند اطلاعات ظریف‌تری نسبت به حجم ارائه دهند اما استخراج آن‌ها پیچیده‌تر است.
- **ویژگی‌های بافتی:** پتانسیل تشخیص تغییرات میکرو ساختاری را دارند اما ممکن است به نویز حساس باشند و تفسیر آن‌ها دشوارتر باشد.
- **ویژگی‌های مبتنی بر وکسل (VBM):** اطلاعات فضایی دقیقی ارائه می‌دهند اما منجر به فضای ویژگی با ابعاد بسیار بالا می‌شوند و نیاز به کاهش ابعاد یا انتخاب ویژگی دارند.
- **ویژگی‌های DTI:** اطلاعات منحصربه‌فردی در مورد یکپارچگی ماده سفید و اتصال‌پذیری ساختاری ارائه می‌دهند که مکمل اطلاعات MRI ساختاری است. ترکیب این ویژگی‌ها اغلب مفید است.
- **ویژگی‌های یادگرفته شده توسط CNN:** به طور خودکار و سلسله‌مراتبی از داده‌ها استخراج می‌شوند و پتانسیل ثبت الگوهای بسیار پیچیده و نامحسوس را دارند.

- **نقش یادگیری عمیق در بهبود نتایج و چالش‌های آن:**

یادگیری عمیق بدون شک یک پیشرفت بزرگ در تحلیل داده‌های MRI برای آلزایمر بوده و به دستیابی به نتایج پیشرفته کمک کرده است. توانایی آن در یادگیری از داده‌های خام و کشف الگوهای پیچیده، پتانسیل زیادی برای شناسایی بیومارکرهای جدید و بهبود تشخیص زودهنگام دارد. با این

حال، چالش‌هایی مانند نیاز به داده‌های بزرگ و متنوع، هزینه محاسباتی، و مشکل تفسیرپذیری همچنان باید مورد توجه قرار گیرند. تحقیقات آتی احتمالاً بر روی توسعه معماری‌های کارآمدتر، روش‌های تفسیرپذیری بهتر، و تکنیک‌هایی برای آموزش مؤثر با داده‌های محدود (مانند یادگیری انتقالی، یادگیری خودنظارتی، و افزایش داده) تمرکز خواهند کرد.

در نهایت، انتخاب بهترین رویکرد بستگی به تعادل بین دقت مورد نیاز، تفسیرپذیری، حجم داده‌های موجود، منابع محاسباتی، و سؤال خاص تحقیق دارد. هیچ الگوریتم یا مجموعه‌ای از ویژگی‌ها وجود ندارد که در تمامی شرایط بهترین عملکرد را داشته باشد.

۴-۲. کاربرد الگوریتم‌های یادگیری ماشین در تحلیل داده‌های EEG برای تشخیص آلزایمر

الکتروانسفالوگرافی (EEG) به عنوان یک روش غیرتهاجمی، ارزان قیمت و با رزولوشن زمانی بالا، پتانسیل قابل توجهی برای ارزیابی تغییرات عملکردی مغز در بیماری آلزایمر ارائه می‌دهد. همانطور که در فصل دوم اشاره شد، آلزایمر با الگوهای مشخصی از تغییرات در فعالیت الکتریکی مغز، مانند کند شدن عمومی سیگنال، کاهش هم‌نوسانی و اختلال در اتصال‌پذیری عملکردی، همراه است. الگوریتم‌های یادگیری ماشین (ML) و یادگیری عمیق (DL) به طور فزاینده‌ای برای تحلیل خودکار این الگوهای پیچیده در سیگنال EEG و توسعه ابزارهای کمکی برای تشخیص زودهنگام و طبقه‌بندی آلزایمر به کار گرفته شده‌اند. این بخش به بررسی کاربردهای این الگوریتم‌ها در تحلیل داده‌های EEG می‌پردازد.

۴-۲-۱. مطالعه موردی ۱: استفاده از جنگل تصادفی (Random Forest) با ویژگی‌های طیفی و اتصال‌پذیری EEG

در بسیاری از مطالعات اولیه و حتی اخیر، الگوریتم‌های یادگیری ماشین سنتی مانند جنگل تصادفی (Random Forest - RF) یا ماشین بردار پشتیبان (SVM)، به دلیل کارایی خوب با داده‌های با ابعاد متوسط و توانایی در مدیریت ویژگی‌های متنوع، برای تحلیل EEG در آلزایمر مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این الگوریتم‌ها معمولاً با ویژگی‌هایی ترکیب می‌شوند که از تحلیل کمی (qEEG) EEG در حوزه‌های مختلف (به‌ویژه فرکانس و اتصال‌پذیری) استخراج می‌شوند.

• انتخاب و شرح مختصر روش‌شناسی مطالعه(های) موردی: مطالعات متعددی از این رویکرد استفاده کرده‌اند. به عنوان مثال، مطالعه‌ای فرضی (یا ترکیبی از یافته‌های رایج در ادبیات) می‌تواند شامل مراحل زیر باشد:

۱. پایگاه داده: استفاده از داده‌های EEG حالت استراحت (resting-state EEG)، معمولاً با چشمان بسته (از گروه‌های بیماران آلزایمر (AD)، افراد با اختلال شناختی خفیف (MCI) و

افراد کنترل سالم (HC) پایگاه‌های داده ممکن است عمومی باشند) هرچند کمتر از MRI در دسترس هستند (یا به صورت محلی جمع‌آوری شده باشند).

۲. پیش‌پردازش: EEG شامل مراحل استاندارد مانند فیلترینگ (بالاگذر، پایین‌گذر، میان‌گذر)، تغییر مرجع (مثلاً به مرجع میانگین)، قطعه‌بندی سیگنال به اپک‌های کوتاه (مثلاً ۲ تا ۵ ثانیه)، و حذف آرتیفکت) با استفاده از ICA یا رد اپک‌های آلوده).

۳. استخراج ویژگی:

▪ ویژگی‌های طیفی: محاسبه توان مطلق و نسبی در باندهای فرکانسی استاندارد (دلتا، تتا، آلفا، بتا، گاما) برای هر کانال EEG. همچنین، فرکانس پیک آلفا و نسبت توان بین باندهای مختلف (مانند (دلتا+تتا)/(آلفا+بتا)).

▪ ویژگی‌های اتصال‌پذیری عملکردی (اختیاری): محاسبه معیارهای هم‌نوسانی (مانند magnitude squared coherence یا phase lag index - PLI) بین تمامی جفت کانال‌های EEG در باندهای فرکانسی مختلف. از ماتریس اتصال‌پذیری حاصل، می‌توان ویژگی‌های مبتنی بر نظریه گراف (مانند ضریب خوشه‌بندی یا طول مسیر) را نیز استخراج کرد.

▪ سایر ویژگی‌ها (اختیاری): ممکن است ویژگی‌های غیرخطی (مانند آنتروپی نمونه) یا ویژگی‌های حوزه زمان (مانند پارامترهای هجورت) نیز استخراج و به مجموعه ویژگی‌ها اضافه شوند.

۴. پیاده‌سازی جنگل تصادفی: یک طبقه‌بند جنگل تصادفی بر روی این مجموعه از ویژگی‌های استخراج شده آموزش داده می‌شود. هایپرپارامترهای RF (مانند تعداد درختان در جنگل، حداکثر عمق هر درخت، و حداقل تعداد نمونه برای تقسیم) معمولاً با استفاده از اعتبارسنجی متقابل k-لایه بر روی مجموعه آموزش تنظیم می‌شوند.

۵. ارزیابی عملکرد: عملکرد مدل با استفاده از معیارهای استاندارد طبقه‌بندی (دقت، حساسیت، ویژگی، AUC) ارزیابی می‌شود. همچنین، جنگل تصادفی امکان ارزیابی اهمیت ویژگی‌ها (feature importance) را فراهم می‌کند که می‌تواند نشان دهد کدام ویژگی‌های EEG (مثلاً توان در کدام باند یا اتصال‌پذیری بین کدام نواحی) بیشترین نقش را در تفکیک گروه‌ها داشته‌اند.

• تحلیل و تفسیر نتایج مطالعه(های) موردی:

مطالعاتی که از این رویکرد استفاده کرده‌اند، به نتایج متفاوتی دست یافته‌اند، اما به طور کلی نشان داده‌اند که ویژگی‌های EEG، به‌ویژه ویژگی‌های طیفی و اتصال‌پذیری، حاوی اطلاعات مفیدی برای تشخیص آلزایمر هستند. دقت طبقه‌بندی برای تفکیک AD از HC معمولاً در محدوده ۷۵٪ تا ۹۰٪ گزارش شده است، در حالی که برای وظایف چالش‌برانگیزتر مانند تفکیک MCI از HC یا پیش‌بینی تبدیل MCI، دقت‌ها ممکن است پایین‌تر باشد.

○ نقاط قوت:

- غیرتهاجمی، ارزان و در دسترس بودن EEG: این ویژگی‌ها EEG را به یک ابزار بالقوه جذاب برای غربالگری و تشخیص در مقیاس وسیع تبدیل می‌کنند.
- حساسیت به تغییرات عملکردی EEG: مستقیماً فعالیت الکتریکی و عملکردی مغز را اندازه‌گیری می‌کند و می‌تواند تغییرات ظریفی را که ممکن است در MRI ساختاری هنوز آشکار نشده باشند، تشخیص دهد.
- تفسیرپذیری نسبی ویژگی‌ها: بسیاری از ویژگی‌های qEEG (مانند کند شدن آلفا یا کاهش هم‌نوسانی) با یافته‌های پاتوفیزیولوژیک شناخته‌شده در آلزایمر همخوانی دارند. ارزیابی اهمیت ویژگی‌ها توسط جنگل تصادفی نیز می‌تواند به درک بهتر کمک کند.

• محدودیت‌ها:

- حساسیت به آرتیفکت‌ها: سیگنال EEG به شدت به آرتیفکت‌های فیزیولوژیک (مانند حرکت چشم، پلک زدن، فعالیت عضلانی) و آرتیفکت‌های محیطی (مانند نویز برق شهر) حساس است. اگرچه روش‌های پیش‌پردازش برای حذف یا کاهش این آرتیفکت‌ها وجود دارد، اما ممکن است به طور کامل موفقیت‌آمیز نباشند یا منجر به از دست رفتن بخشی از سیگنال مفید مغزی شوند. باقی‌ماندن آرتیفکت‌ها می‌تواند منجر به استخراج ویژگی‌های نادرست و کاهش عملکرد مدل شود.

○ تنوع بین فردی و درون فردی بالا (High Inter- and Intra-individual Variability):

حتی در افراد سالم نیز تنوع زیادی دارند و تحت تأثیر عواملی مانند سن، سطح هوشیاری، وضعیت روانی، و حتی زمان روز قرار می‌گیرند. این تنوع می‌تواند تشخیص الگوهای ظریف مرتبط با بیماری را دشوار کرده و نیاز به مجموعه داده‌های بزرگتر و روش‌های نرمال‌سازی مؤثرتر را افزایش دهد.

○ **رزولوشن فضایی پایین EEG:** ثبت شده از سطح جمجمه، رزولوشن فضایی پایینی دارد و نمی‌تواند منابع فعالیت در ساختارهای عمقی مغز را به دقت مکان‌یابی کند. این امر ممکن است توانایی در تشخیص تغییرات در نواحی خاصی که در مراحل اولیه آلزایمر درگیر می‌شوند (مانند هیپوکامپ) را محدود کند.

○ **عدم اختصاصیت کامل ویژگی‌ها:** بسیاری از تغییرات EEG مشاهده شده در آلزایمر (مانند کند شدن عمومی سیگنال) غیراختصاصی هستند و ممکن است در سایر دمانس‌ها، آنسفالوپاتی‌ها، یا حتی در پیری طبیعی (به میزان کمتر) نیز دیده شوند. این امر تشخیص افتراقی را دشوار می‌کند.

○ **وابستگی به انتخاب ویژگی:** عملکرد مدل‌های یادگیری ماشین سنتی به شدت به کیفیت و مرتبط بودن ویژگی‌های استخراج شده بستگی دارد. انتخاب مجموعه بهینه از ویژگی‌های EEG که بیشترین اطلاعات تشخیصی را داشته باشند، خود یک چالش تحقیقاتی است و ممکن است نیاز به دانش دامنه و آزمایش‌های متعدد داشته باشد.

با وجود این محدودیت‌ها، رویکردهای مبتنی بر یادگیری ماشین سنتی و ویژگی‌های EEG، نقش مهمی در نشان دادن پتانسیل EEG به عنوان یک بیومارکر غیرتهاجمی و مقرون‌به‌صرفه برای آلزایمر داشته‌اند و زمینه را برای توسعه روش‌های پیشرفته‌تر مبتنی بر یادگیری عمیق فراهم کرده‌اند.

۲-۲-۴. مطالعه موردی ۲: استفاده از شبکه‌های عصبی بازگشتی (LSTM) یا CNN برای تشخیص الگوهای زمانی یا فضایی-زمانی در EEG

با پیشرفت یادگیری عمیق، محققان شروع به استفاده از معماری‌های شبکه‌های عصبی پیشرفته‌تر، مانند شبکه‌های عصبی بازگشتی (Recurrent Neural Networks - RNNs)، به‌ویژه حافظه طولانی کوتاه مدت (Long Short-Term Memory - LSTM) و واحدهای بازگشتی دروازه‌دار (Gated Recurrent Unit - GRU)، و همچنین شبکه‌های عصبی کانولوشنی (Convolutional Neural Networks - CNNs)، برای تحلیل داده‌های EEG در بیماری آلزایمر کرده‌اند. این رویکردها پتانسیل یادگیری خودکار الگوهای پیچیده زمانی و فضایی-زمانی را مستقیماً از داده‌های خام یا با حداقل پیش‌پردازش EEG دارند.

• **انتخاب و شرح مختصر روش‌شناسی مطالعه(های) موردی:**
مطالعات متعددی در این زمینه انجام شده است. به عنوان یک نمونه فرضی (یا ترکیبی از رویکردهای رایج):

۱. **پایگاه داده:** مشابه مطالعه موردی اول، استفاده از داده‌های EEG حالت استراحت یا EEG ثبت شده در طول یک وظیفه شناختی از گروه‌های AD، MCI و HC.

۲. **پیش‌پردازش EEG:** مراحل اولیه پیش‌پردازش مانند فیلترینگ و حذف آرتیفکتهای عمده ممکن است همچنان انجام شود. با این حال، برخی از مدل‌های یادگیری عمیق ممکن است قادر به یادگیری و نادیده گرفتن برخی از آرتیفکتهای باشند، یا حتی از آنها به عنوان بخشی از الگو استفاده کنند (اگرچه این مورد نیاز به بررسی دقیق دارد).

۳. **آماده‌سازی داده برای ورودی به شبکه:**

- **برای LSTM/GRU:** سیگنال EEG از هر کانال (یا مجموعه‌ای از کانال‌ها) به صورت یک سری زمانی (توالی از نمونه‌ها در طول زمان) به ورودی شبکه داده می‌شود. قطعات (epochs) سیگنال معمولاً ورودی‌های شبکه را تشکیل می‌دهند.
- **برای CNN ها:**

- **1D CNNs:** می‌توانند مستقیماً بر روی سیگنال زمانی یک‌بعدی هر کانال یا ترکیبی از کانال‌ها اعمال شوند تا الگوهای محلی در زمان را یاد بگیرند.
- **2D CNNs:** سیگنال EEG اغلب به یک نمایش تصویرمانند دوبعدی تبدیل می‌شود، مانند:

- **طیف‌نگاره (Spectrogram):** که تغییرات توان طیفی را در طول زمان برای هر کانال یا ترکیبی از کانال‌ها نشان می‌دهد.
- **نقشه‌های توپوگرافیک:** که توزیع فضایی فعالیت EEG را در یک لحظه یا یک بازه زمانی کوتاه به صورت یک تصویر نشان می‌دهند.
- گاهی اوقات، خود داده‌های خام چندکاناله EEG (با کانال‌ها به عنوان یک بعد و زمان به عنوان بعد دیگر) نیز به عنوان ورودی به ۲D CNN داده می‌شوند.

۴. **معماری شبکه:**

▪ **LSTM/GRU:** معماری معمولاً شامل یک یا چند لایه LSTM یا GRU است که به دنبال آن یک یا چند لایه تماماً متصل برای طبقه‌بندی قرار می‌گیرد. ممکن است از لایه‌های Dropout برای جلوگیری از بیش‌برازش استفاده شود.

▪ **CNN:** معماری شامل چندین لایه کانولوشنی (۱ بعدی یا ۲ بعدی)، لایه‌های فعال‌سازی (مانند ReLU)، لایه‌های تجمعی، و در انتها لایه‌های تماماً متصل برای طبقه‌بندی است.

▪ **معماری‌های ترکیبی: CNN-LSTM:** گاهی از ترکیب CNN (برای استخراج ویژگی‌های فضایی یا فضایی-زمانی محلی) و LSTM (برای مدل‌سازی وابستگی‌های زمانی در این ویژگی‌ها) استفاده می‌شود.

۵. **روش آموزش و تنظیم هایپرپارامترها:** مشابه آنچه در مطالعه موردی CNN برای MRI توضیح داده شد، با استفاده از الگوریتم‌های بهینه‌سازی مبتنی بر گرادیان و تابع هزینه آنتروپی متقاطع. هایپرپارامترها (مانند نرخ یادگیری، اندازه دسته، تعداد لایه‌ها و واحدها در هر لایه) با استفاده از مجموعه اعتبارسنجی تنظیم می‌شوند.

۶. **ارزیابی عملکرد:** با استفاده از معیارهای استاندارد طبقه‌بندی.

• **تحلیل و تفسیر نتایج مطالعه(های) موردی:** مطالعات مبتنی بر یادگیری عمیق برای تحلیل EEG در آزمایش‌های نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند و در برخی موارد به دقت‌هایی بالاتر از روش‌های سنتی دست یافته‌اند، به‌ویژه در وظایف پیچیده‌تر یا زمانی که الگوهای ظریف زمانی یا فضایی-زمانی اهمیت دارند.

○ **نقاط قوت:**

▪ **یادگیری خودکار ویژگی‌ها:** توانایی در یادگیری الگوهای پیچیده مستقیماً از داده‌های EEG، بدون نیاز به استخراج دستی و مهندسی ویژگی‌های گسترده. این امر می‌تواند منجر به کشف نشانگرهای جدید و غیرمنتظره شود.

▪ **مدل‌سازی وابستگی‌های زمانی:** برای (LSTM/GRU) این شبکه‌ها به طور خاص برای داده‌های ترتیبی طراحی شده‌اند و می‌توانند دینامیک و وابستگی‌های زمانی در سیگنال EEG را که ممکن است با روش‌های ایستا از دست بروند، به خوبی ثبت کنند.

- **ثبت الگوهای فضایی-زمانی) برای CNN: CNN** ها می توانند الگوهای همزمان در چندین کانال و همچنین تغییرات این الگوها در طول زمان را یاد بگیرند.
- **پتانسیل برای عملکرد بالاتر:** در صورت وجود داده های کافی و طراحی مناسب معماری، مدل های یادگیری عمیق پتانسیل دستیابی به دقت های طبقه بندی بالاتری را دارند.

○ محدودیت ها:

- **نیاز به داده های بیشتر:** مشابه سایر کاربردهای یادگیری عمیق، این مدل ها معمولاً برای آموزش مؤثر به حجم زیادی داده EEG با کیفیت بالا نیاز دارند، که ممکن است همیشه در دسترس نباشد.
- **پیچیدگی مدل و محاسباتی:** معماری های یادگیری عمیق می توانند بسیار پیچیده باشند و آموزش آن ها نیاز به منابع محاسباتی قابل توجه (GPU) و زمان زیادی داشته باشد.
- **تفسیرپذیری ("جعبه سیاه"):** درک اینکه دقیقاً چه ویژگی هایی توسط لایه های پنهان این شبکه ها یاد گرفته شده و چگونه به تصمیم نهایی منجر می شوند، دشوار است، اگرچه تحقیقات در زمینه روش های تفسیرپذیری برای مدل های EEG مانند تحلیل اهمیت ورودی ها یا استفاده از تکنیک های مشابه (CAM) در حال انجام است.
- **حساسیت به هایپرپارامترها و معماری:** عملکرد مدل های یادگیری عمیق به شدت به انتخاب معماری شبکه و تنظیم هایپرپارامترها بستگی دارد، که خود می تواند یک فرآیند چالش برانگیز باشد.
- **پتانسیل برای شناسایی نشانگرهای دینامیکی جدید:** با توانایی در مدل سازی دینامیک سیگنال EEG، این رویکردها پتانسیل شناسایی نشانگرهای زیستی دینامیکی جدیدی را دارند که منعکس کننده تغییرات در عملکرد شبکه های مغزی در طول زمان در بیماری آلزایمر هستند.

در مجموع، استفاده از یادگیری عمیق برای تحلیل EEG در آلزایمر یک حوزه تحقیقاتی در حال رشد است که با وجود چالش ها، نویدبخش توسعه ابزارهای تشخیصی دقیق تر و حساس تر در آینده می باشد.

مقایسه عملکرد الگوریتم‌های مختلف یادگیری ماشین (سنتی و یادگیری عمیق) در تحلیل داده‌های EEG برای تشخیص و طبقه‌بندی بیماری آلزایمر، مشابه تحلیل MRI، به دلیل تنوع در پایگاه‌های داده، روش‌های پیش‌پردازش، ویژگی‌های استخراج شده، و پروتکل‌های ارزیابی، می‌تواند دشوار باشد. با این حال، با بررسی ادبیات می‌توان به روندهای کلی دست یافت.

• جمع‌بندی نتایج از مطالعات متعدد:

به طور کلی، دقت‌های گزارش شده برای طبقه‌بندی AD از HC با استفاده از EEG و یادگیری ماشین، بسته به روش و پایگاه داده، معمولاً در محدوده ۷۰٪ تا ۹۵٪ متغیر است. برای وظایف دشوارتر مانند تفکیک MCI از HC یا پیش‌بینی تبدیل MCI، دقت‌ها عموماً پایین‌تر و با تنوع بیشتری همراه است (مثلاً ۶۰٪ تا ۸۵٪).

○ **الگوریتم‌های سنتی (SVM)، RF، و غیره (با ویژگی‌های qEEG):** این روش‌ها، به‌ویژه زمانی که با مجموعه غنی از ویژگی‌های طیفی، اتصال‌پذیری و غیرخطی ترکیب شوند، می‌توانند به عملکرد قابل قبولی دست یابند. مزیت آن‌ها سادگی نسبی، نیاز کمتر به داده، و تفسیرپذیری بهتر ویژگی‌ها است.

○ **الگوریتم‌های یادگیری عمیق (CNN)، (LSTM):** این روش‌ها پتانسیل دستیابی به عملکرد بالاتر را دارند، به‌ویژه زمانی که الگوهای پیچیده زمانی یا فضایی-زمانی در داده‌ها وجود داشته باشد که با استخراج دستی ویژگی قابل ثبت نباشند. با این حال، عملکرد آن‌ها به شدت به حجم و کیفیت داده‌ها و همچنین به طراحی معماری شبکه بستگی دارد. در برخی مطالعات، مدل‌های یادگیری عمیق برتری قابل توجهی نسبت به روش‌های سنتی نشان داده‌اند، در حالی که در برخی دیگر، تفاوت عملکرد کمتر بوده یا حتی روش‌های سنتی با مهندسی ویژگی دقیق، عملکرد بهتری داشته‌اند.

• بحث در مورد اینکه کدام ویژگی‌های EEG و کدام الگوریتم‌ها امیدوارکننده‌تر بوده‌اند:

○ **ویژگی‌های طیفی:** تغییرات در توان باندهای فرکانسی (به‌ویژه افزایش توان در باندهای آهسته و کاهش در آلفا) به طور مداوم به عنوان نشانگرهای مهم آلزایمر گزارش شده‌اند.

○ **ویژگی‌های اتصال‌پذیری عملکردی:** اختلال در الگوهای اتصال‌پذیری بین نواحی مختلف مغز (مانند کاهش هم‌نوسانی آلفا) نیز اطلاعات تشخیصی ارزشمندی ارائه می‌دهد.

○ **ویژگی‌های غیرخطی و پیچیدگی:** کاهش پیچیدگی سیگنال EEG نیز یک یافته نسبتاً پایدار است.

○ ترکیب ویژگی‌ها: استفاده از ترکیبی از ویژگی‌ها از حوزه‌های مختلف معمولاً منجر به عملکرد بهتر می‌شود.

○ از نظر الگوریتم‌ها:

▪ برای مجموعه داده‌های کوچکتر یا زمانی که تفسیرپذیری در اولویت است، جنگل تصادفی و SVM با ویژگی‌های خوب مهندسی‌شده، گزینه‌های مناسبی هستند.

▪ برای مجموعه داده‌های بزرگتر و برای کشف الگوهای پیچیده‌تر، LSTMها (برای تحلیل زمانی) و CNNها (برای تحلیل فضایی-زمانی یا با نمایش‌های تصویرمانند) پتانسیل بالایی دارند. معماری‌های ترکیبی نیز ممکن است مفید باشند.

• چالش‌های خاص تحلیل EEG با یادگیری ماشین:

○ آرتیفکت‌ها: همچنان یک چالش بزرگ است. توسعه روش‌های قوی‌تر و خودکارتر برای حذف آرتیفکت بدون از دست دادن اطلاعات مفید، ضروری است.

○ عدم ایستایی سیگنال (Non-stationarity): خصوصیات سیگنال EEG در طول زمان تغییر می‌کند، که تحلیل آن را دشوار می‌سازد. روش‌هایی که این عدم ایستایی را در نظر می‌گیرند (مانند تحلیل زمان-فرکانس یا مدل‌های بازگشتی) می‌توانند مفید باشند.

○ تنوع پایگاه‌های داده و پروتکل‌های ثبت: عدم وجود پایگاه‌های داده EEG بزرگ و استاندارد شده برای آلزایمر (مشابه ADNI برای MRI و تنوع در پروتکل‌های ثبت و پیش‌پردازش، مقایسه نتایج بین مطالعات مختلف را دشوار می‌کند).

○ نیاز به اعتبارسنجی بر روی مجموعه داده‌های مستقل و در محیط‌های بالینی واقعی.

در نتیجه، اگرچه تحلیل EEG با یادگیری ماشین برای آلزایمر با چالش‌هایی روبروست، اما پتانسیل آن به عنوان یک ابزار تشخیصی غیرتهاجمی، مقرون‌به‌صرفه و حساس به تغییرات عملکردی، بسیار قابل توجه است و تحقیقات در این زمینه به سرعت در حال پیشرفت می‌باشد.

۳-۴. رویکردهای ترکیبی و چندوجهی (Multimodal Approaches)

بیماری آلزایمر یک اختلال پیچیده و چندوجهی است که بر جنبه‌های مختلف ساختاری، عملکردی، متابولیکی و شناختی مغز تأثیر می‌گذارد. هر یک از مدالیته‌های تشخیصی موجود، مانند MRI، EEG، PET، بیومارکرهای

مایع مغزی-نخاعی (CSF)، ارزیابی‌های بالینی و شناختی، و اطلاعات ژنتیکی، تنها بخشی از این تصویر پیچیده را منعکس می‌کنند و دارای نقاط قوت و ضعف خاص خود هستند. به عنوان مثال، MRI ساختاری اطلاعات دقیقی در مورد آتروفی و تغییرات مورفولوژیک ارائه می‌دهد، اما ممکن است به تغییرات عملکردی اولیه حساس نباشد. از سوی دیگر، EEG با رزولوشن زمانی بالای خود، تغییرات در فعالیت الکتریکی و اتصال‌پذیری عملکردی را ثبت می‌کند، اما رزولوشن فضایی محدودی دارد. این درک که هیچ مدالیت‌ای به تنهایی نمی‌تواند تمامی جنبه‌های بیماری را پوشش دهد، منجر به توسعه رویکردهای ترکیبی و چندوجهی (multimodal approaches) شده است. در این رویکردها، اطلاعات از چندین منبع داده با یکدیگر ادغام می‌شوند با این هدف که یک تصویر کامل‌تر و جامع‌تر از وضعیت بیمار به دست آمده و در نتیجه، مدل‌های تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده با دقت، پایایی (robustness) و قابلیت تعمیم‌پذیری بالاتری توسعه یابند.

۱-۳-۴. ادغام ویژگی‌های MRI و EEG

ترکیب اطلاعات از MRI (به عنوان نماینده ساختار مغز) و EEG (به عنوان نماینده عملکرد الکتریکی مغز) یک رویکرد منطقی و جذاب در تحقیقات آلزایمر است، زیرا این دو مدالیت اطلاعات مکملی را در مورد جنبه‌های مختلف پاتولوژی بیماری ارائه می‌دهند.

• **مروری بر مطالعاتی که MRI و EEG را ترکیب کرده‌اند:**
مطالعات متعددی به بررسی پتانسیل ادغام داده‌های MRI و EEG برای بهبود تشخیص آلزایمر پرداخته‌اند. این مطالعات از روش‌های مختلفی برای ادغام داده‌ها استفاده کرده‌اند:

- **ادغام در سطح ویژگی: (Early Fusion)** در این روش، ویژگی‌های استخراج شده از MRI (مانند حجم ROI ها، ضخامت قشر، یا شاخص‌های DTI) و ویژگی‌های استخراج شده از EEG (مانند توان طیفی، معیارهای اتصال‌پذیری، یا ویژگی‌های غیرخطی) با یکدیگر الحاق شده و یک بردار ویژگی چندوجهی بزرگ ایجاد می‌شود که سپس به عنوان ورودی به یک طبقه‌بند یادگیری ماشین (مانند SVM یا جنگل تصادفی) داده می‌شود.
- **ادغام در سطح تصمیم: (Late Fusion)** در این روش، مدل‌های جداگانه‌ای برای هر مدالیت (یکی برای MRI و دیگری برای EEG آموزش داده شده و سپس پیش‌بینی‌های این دو مدل با استفاده از یک قانون ترکیب (مانند رأی‌گیری یا میانگین وزنی) یا یک متا-طبقه‌بند با هم ادغام می‌شوند.
- **ادغام میانی یا با استفاده از یادگیری عمیق چندورودی:** معماری‌های یادگیری عمیق که دارای شاخه‌های جداگانه‌ای برای پردازش هر مدالیت هستند و سپس نمایش‌های

یادگرفته شده از این شاخه‌ها را در لایه‌های میانی با هم ترکیب می‌کنند، نیز برای ادغام MRI و EEG مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

نتایج این مطالعات اغلب نشان داده‌اند که ترکیب MRI و EEG می‌تواند منجر به بهبود عملکرد تشخیصی (افزایش دقت، حساسیت، ویژگی یا AUC نسبت به استفاده از هر یک از این مدالیته‌ها به تنهایی شود، به‌ویژه در وظایف چالش‌برانگیزتر مانند تفکیک MCI از HC یا پیش‌بینی تبدیل MCI به AD. به عنوان مثال، اطلاعات در مورد آتروفی هیپوکامپ) از MRI می‌تواند با اطلاعات در مورد کند شدن فعالیت آلفا یا کاهش اتصال‌پذیری در نواحی تمپورال) از EEG ترکیب شده و یک نشانگر قوی‌تر از بیماری ارائه دهد.

• چالش‌های خاص در ادغام MRI و EEG:

- **تفاوت در ماهیت و مقیاس داده‌ها:** داده‌های MRI معمولاً تصاویر سه‌بعدی با رزولوشن فضایی بالا هستند، در حالی که داده‌های EEG سیگنال‌های زمانی یک‌بعدی با رزولوشن فضایی پایین اما رزولوشن زمانی بالا می‌باشند. این تفاوت در ماهیت و مقیاس داده‌ها، استخراج و ادغام ویژگی‌ها را چالش‌برانگیز می‌کند.
- **هم‌زمانی ثبت (Simultaneous vs. Separate Acquisition):** در حالت ایده‌آل، MRI و EEG باید به طور همزمان ثبت شوند (EEG-fMRI) تا بتوان روابط مستقیم‌تری بین فعالیت الکتریکی و تغییرات همودینامیک یا ساختاری مشاهده کرد. با این حال، ثبت همزمان EEG در محیط MRI با چالش‌های فنی قابل توجهی (مانند آرتیفکت‌های ناشی از میدان مغناطیسی و گرادیان‌ها بر روی سیگنال EEG همراه است. در بسیاری از مطالعات، MRI و EEG به طور جداگانه و در زمان‌های مختلف ثبت می‌شوند که ممکن است تفسیر روابط بین آن‌ها را دشوارتر کند.
- **نیاز به مجموعه داده‌های کامل:** برای مطالعات ادغام، نیاز به مجموعه داده‌هایی است که برای تمامی شرکت‌کنندگان، هم داده‌های MRI با کیفیت و هم داده‌های EEG با کیفیت موجود باشد، که این امر ممکن است همیشه در دسترس نباشد.

۲-۳-۴. استفاده از سایر داده‌ها در ترکیب EEG/MRI

علاوه بر ترکیب MRI و EEG، می‌توان اطلاعات از سایر منابع داده را نیز برای ایجاد مدل‌های چندوجهی جامع‌تر و قدرتمندتر در نظر گرفت:

• اطلاعات دموگرافیک و بالینی:

- ویژگی‌هایی مانند سن، جنس، و سطح تحصیلات به طور معمول در مدل‌های تشخیصی به عنوان کووریت یا ویژگی‌های اضافی در نظر گرفته می‌شوند، زیرا این عوامل می‌توانند بر ساختار و عملکرد مغز و همچنین بر نتایج آزمون‌های شناختی تأثیر بگذارند.

- نتایج آزمون‌های عصب-روان‌شناختی (مانند MMSE، MoCA، ADAS-Cog، یا نمرات آزمون‌های حافظه و عملکردهای اجرایی خاص) اطلاعات بسیار مهمی در مورد وضعیت شناختی فعلی فرد ارائه می‌دهند و ترکیب آن‌ها با بیومارکرهای تصویربرداری یا الکتروفیزیولوژی می‌تواند به طور قابل توجهی دقت تشخیصی و پیش‌بینی را بهبود بخشد.

- **بیومارکرهای مایع مغزی-نخاعی (CSF):**

- اندازه‌گیری سطح پروتئین‌های بتا-آمیلوئید $A\beta_{42}$ ، تاو کل (t-tau)، و تاو فسفریله (p-tau) در CSF، نشانگرهای بسیار معتبری از پاتولوژی اصلی آلزایمر (تجمع آمیلوئید و تاو) هستند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ترکیب این بیومارکرهای CSF با داده‌های MRI به‌ویژه برای پیش‌بینی تبدیل MCI به AD یا حتی با داده‌های EEG می‌تواند منجر به بهبود قابل توجهی در عملکرد مدل شود.

- **داده‌های تصویربرداری: PET (Positron Emission Tomography)**

- PET آمیلوئید: امکان مشاهده مستقیم بار پلاک‌های آمیلوئید در مغز زنده را فراهم می‌کند.
- PET تاو: بار و توزیع کلافه‌های تاو را نشان می‌دهد.
- FDG-PET: متابولیسم گلوکز مغزی را اندازه‌گیری کرده و نواحی با کاهش عملکرد عصبی (هیپومتابولیسم) را مشخص می‌کند.

ترکیب این مدالیته‌های قدرتمند PET با داده‌های MRI و/یا EEG می‌تواند یک تصویر بسیار جامع از جنبه‌های مختلف پاتولوژی آلزایمر ارائه دهد و منجر به توسعه مدل‌های تشخیصی بسیار دقیق شود، اگرچه هزینه و تهاجمی بودن نسبی PET (نیاز به تزریق رادیواکتیو) استفاده گسترده از آن را محدود می‌کند.

- **داده‌های ژنتیکی:**

- اطلاعات در مورد وضعیت آلل $APOE \epsilon 4$ (مهم‌ترین عامل خطر ژنتیکی برای آلزایمر دیررس) و همچنین سایر ژن‌های مرتبط با خطر آلزایمر، می‌تواند به عنوان یک ویژگی اضافی

در مدل‌های پیش‌بینی‌کننده استفاده شود، به‌ویژه برای ارزیابی خطر ابتلا به بیماری در افراد بدون علامت یا در مراحل اولیه.

مروری بر مطالعاتی که از این ترکیب‌های چندوجهی وسیع‌تر استفاده کرده‌اند و نتایج آن‌ها: مطالعاتی که از ترکیب چندین دسته از این مدالیت‌ها (مثلاً $MRI + PET + CSF$) داده‌های بالینی (استفاده کرده‌اند، اغلب به بالاترین سطوح دقت در تشخیص و پیش‌بینی آلزایمر دست یافته‌اند. این مطالعات معمولاً از روش‌های ادغام پیشرفته‌تر یا مدل‌های یادگیری ماشین پیچیده‌تر برای مدیریت این حجم از داده‌های ناهمگون استفاده می‌کنند. به عنوان مثال، در چالش‌هایی مانند TADPOLE (The Alzheimer's Disease Prediction Of Longitudinal Evolution)، مدل‌هایی که از ترکیب گسترده‌ای از داده‌های چندوجهی استفاده کرده‌اند، بهترین عملکرد را در پیش‌بینی پیشرفت بیماری در طول زمان نشان داده‌اند.

۳-۴. مدل‌های یادگیری ماشین برای داده‌های چندوجهی

تحلیل داده‌های چندوجهی چالش‌های خاص خود را دارد، از جمله مدیریت ابعاد بالای داده‌ها، ناهمگونی بین مدالیت‌های مختلف، و نیاز به مدل‌هایی که بتوانند تعاملات پیچیده بین این مدالیت‌ها را یاد بگیرند.

• معماری‌های یادگیری عمیق چندورودی (Multi-input/Multi-modal Deep Learning Architectures):

این معماری‌ها، که اغلب از چندین شاخه پردازشی موازی برای هر مدالیت و سپس لایه‌های ادغام برای ترکیب نمایش‌های یادگرفته شده استفاده می‌کنند، به عنوان یک رویکرد قدرتمند برای ادغام داده‌های چندوجهی در یادگیری عمیق مطرح شده‌اند. به عنوان مثال، یک شبکه می‌تواند یک شاخه CNN سه‌بعدی برای پردازش MRI، یک شاخه LSTM یا DNN برای پردازش EEG، و یک شاخه MLP برای پردازش ویژگی‌های بالینی یا ژنتیکی داشته باشد، و سپس خروجی‌های این شاخه‌ها در لایه‌های بالاتر با هم ترکیب شوند.

• یادگیری چندکرنلی (Multiple Kernel Learning - MKL): برای الگوریتم‌هایی مانند SVM، MKL امکان تعریف کرنل‌های جداگانه برای هر مدالیت و سپس یادگیری یک ترکیب بهینه از این کرنل‌ها را فراهم می‌کند.

• سایر تکنیک‌های ادغام پیشرفته: روش‌های دیگری مانند تجزیه ماتریس مشترک (Joint

Matrix Factorization)، تحلیل همبستگی کانونی (Canonical Correlation

Analysis - CCA) و مدل‌های گرافیکی احتمالی (Probabilistic Graphical

Models) نیز برای مدل‌سازی روابط بین مدالیت‌های مختلف و ادغام اطلاعات آن‌ها استفاده شده‌اند.

چالش‌ها در توسعه و ارزیابی مدل‌های چندوجهی:

- **نیاز به مجموعه داده‌های کامل:** یکی از بزرگترین چالش‌ها، دسترسی به مجموعه داده‌های بزرگی است که برای تمامی شرکت‌کنندگان، تمامی مدالیته‌های مورد نظر با کیفیت خوب موجود باشد. داده‌های گمشده (missing data) در یک یا چند مدالیته می‌تواند تحلیل را پیچیده کند.

- **پیچیدگی مدل:** مدل‌های چندوجهی، به‌ویژه در یادگیری عمیق، می‌توانند بسیار پیچیده باشند و نیاز به داده‌های آموزشی بیشتر، منابع محاسباتی قابل توجه، و تنظیم دقیق هایپرپارامترها داشته باشند.

- **تفسیرپذیری:** درک اینکه هر مدالیته چقدر به تصمیم نهایی کمک کرده و چگونه تعاملات بین مدالیته‌ها بر نتیجه تأثیر گذاشته‌اند، می‌تواند دشوار باشد.

با وجود این چالش‌ها، رویکردهای ترکیبی و چندوجهی پتانسیل بسیار زیادی برای ایجاد یک جهش در دقت و قابلیت اطمینان سیستم‌های هوش مصنوعی برای تشخیص و پیش‌بینی بیماری آلزایمر دارند، زیرا به بهترین نحو از اطلاعات مکمل موجود در منابع مختلف داده بهره می‌برند.

۴-۴. چالش‌ها و محدودیت‌ها در پیاده‌سازی عملی

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر و نتایج امیدوارکننده‌ای که در تحقیقات مربوط به کاربرد هوش مصنوعی (AI) و یادگیری ماشین (ML) برای تشخیص بیماری آلزایمر با استفاده از داده‌های MRI و EEG به دست آمده است، انتقال این فناوری‌ها از محیط آزمایشگاهی و تحقیقاتی به کاربرد بالینی روزمره و در مقیاس وسیع، با چالش‌ها و محدودیت‌های متعددی روبرو است. غلبه بر این موانع برای تحقق کامل پتانسیل AI در بهبود مراقبت از بیماران آلزایمر ضروری است. در این بخش به برخی از مهم‌ترین این چالش‌ها و محدودیت‌ها پرداخته می‌شود.

- **مقدمه‌ای بر شکاف بین تحقیق و عمل: (Research-to-Practice Gap)**

اغلب یک فاصله زمانی و مفهومی قابل توجه بین کشفیات و نوآوری‌های تحقیقاتی و پیاده‌سازی عملی آن‌ها در محیط بالینی وجود دارد. این "شکاف تحقیق تا عمل" در حوزه AI در پزشکی نیز مشهود است. عواملی مانند نیاز به اعتبارسنجی دقیق، ملاحظات قانونی و اخلاقی، و نیاز به ادغام با سیستم‌های موجود، همگی در این شکاف نقش دارند.

۴-۴-۱. کیفیت و کمیت داده‌ها

کیفیت و در دسترس بودن داده‌های مناسب، سنگ بنای هر مدل یادگیری ماشین موفق است و در حوزه پزشکی، این مسئله اهمیت دوچندانی دارد.

- **نیاز به پایگاه داده‌های بزرگ، متنوع و استاندارد شده:**

- مدل‌های یادگیری عمیق، به‌ویژه، برای آموزش مؤثر و جلوگیری از بیش‌برازش به حجم عظیمی از داده‌های برچسب‌دار با کیفیت بالا نیاز دارند. اگرچه پایگاه داده‌هایی مانند ADNI منابع بسیار ارزشمندی هستند، اما ممکن است هنوز از نظر حجم و تنوع (پوشش دادن تمامی زیرگروه‌های جمعیتی و مراحل بیماری) برای آموزش مدل‌های بسیار قوی و قابل تعمیم کافی نباشند.
- نیاز به پایگاه داده‌های چندوجهی که شامل تمامی مدالیته‌های مورد علاقه (MRI, EEG, PET, CSF, ژنتیک، بالینی (برای تعداد زیادی از شرکت‌کنندگان و به صورت طولی باشند، بسیار احساس می‌شود.
- استانداردسازی پروتکل‌های جمع‌آوری داده و فرمت‌های ذخیره‌سازی بین مراکز مختلف برای امکان‌پذیر ساختن تجمیع داده‌ها و مطالعات چندمرکزی بزرگ ضروری است.

• مشکل عدم تعادل کلاس‌ها (Imbalanced Classes) و داده‌های گمشده (Missing Data):

- در بسیاری از مجموعه داده‌های پزشکی، توزیع نمونه‌ها بین کلاس‌های مختلف نامتعادل است (مثلاً تعداد افراد کنترل سالم ممکن است بسیار بیشتر از بیماران در مراحل اولیه آلزایمر یا MCI-converters باشد). (این عدم تعادل می‌تواند منجر به سوگیری مدل به سمت کلاس اکثریت و عملکرد ضعیف در تشخیص کلاس اقلیت (که اغلب از اهمیت بالینی بیشتری برخوردار است) شود. نیاز به استفاده از تکنیک‌های مناسب برای مقابله با عدم تعادل کلاس‌ها (مانند نمونه‌برداری بیش از حد از کلاس اقلیت oversampling - ، نمونه‌برداری کمتر از کلاس اکثریت undersampling - ، یا استفاده از توابع هزینه وزنی (وجود دارد).
- داده‌های گمشده (missing data) در یک یا چند متغیر یا مدالیته برای برخی شرکت‌کنندگان، یک مشکل رایج در مجموعه داده‌های بالینی است. مدیریت صحیح داده‌های گمشده (با استفاده از روش‌های حذف یا imputation برای جلوگیری از سوگیری و از دست رفتن اطلاعات مهم است.

• هماهنگ‌سازی داده‌ها: (Data Harmonization)

- داده‌های MRI و EEG جمع‌آوری شده از مراکز مختلف، با استفاده از دستگاه‌ها، پروتکل‌ها، یا نرم‌افزارهای پیش‌پردازش متفاوت، ممکن است دارای تغییرپذیری سیستماتیک باشند که ارتباطی با وضعیت بیماری ندارد (اثر مرکز یا site effect). این تغییرپذیری می‌تواند عملکرد مدل‌های آموزش‌دیده در یک مرکز را هنگام اعمال بر روی داده‌های مرکز دیگر به

شدت کاهش دهد. نیاز به توسعه و استفاده از روش‌های هماهنگ‌سازی داده‌ها برای حذف این اثرات مرکز و افزایش قابلیت تعمیم‌پذیری مدل‌ها وجود دارد.

- **اهمیت و چالش‌های استفاده از داده‌های طولی: (Longitudinal Data)**

- بیماری‌آل‌زایمر یک فرآیند پیش‌رونده در طول زمان است. داده‌های طولی (جمع‌آوری شده از یک فرد در چندین نقطه زمانی) اطلاعات بسیار ارزشمندی در مورد دینامیک بیماری، نرخ پیشرفت، و پاسخ به درمان ارائه می‌دهند. با این حال، تحلیل داده‌های طولی با استفاده از یادگیری ماشین پیچیده‌تر از داده‌های مقطعی است و نیاز به مدل‌هایی دارد که بتوانند وابستگی‌های زمانی را در نظر بگیرند (مانند RNN ها یا مدل‌های مبتنی بر حالت-فضا). همچنین، مدیریت داده‌های طولی با فواصل زمانی نامنظم یا داده‌های گمشده در نقاط زمانی مختلف، چالش‌برانگیز است.

۲-۴-۴. تعمیم‌پذیری مدل‌ها به جمعیت‌های مختلف (Generalizability)

یکی از بزرگترین چالش‌ها در یادگیری ماشین پزشکی، توسعه مدل‌هایی است که نه تنها بر روی مجموعه داده‌ای که با آن آموزش دیده‌اند عملکرد خوبی داشته باشند، بلکه بتوانند به خوبی به داده‌های جدید و دیده‌نشده از جمعیت‌ها، مراکز، یا شرایط متفاوت نیز تعمیم (generalize) یابند.

- **مشکل بیش‌برازش (Overfitting):** اگر مدل بیش از حد به داده‌های آموزشی خاص (شامل نویز و الگوهای غیرقابل تعمیم) برازش یابد، عملکرد آن بر روی داده‌های جدید ضعیف خواهد بود. استفاده از تکنیک‌های تنظیم (regularization)، اعتبارسنجی متقابل، و مجموعه آزمون جداگانه برای مقابله با بیش‌برازش ضروری است.

- **نیاز به اعتبارسنجی خارجی: (External Validation)** بسیاری از مدل‌های گزارش شده در مقالات، تنها بر روی یک مجموعه آزمون داخلی (از همان پایگاه داده یا جمعیت نمونه‌ای که برای آموزش استفاده شده) ارزیابی می‌شوند. برای ارزیابی واقعی قابلیت تعمیم‌پذیری، مدل باید بر روی مجموعه داده‌های کاملاً مستقل که از نظر ویژگی‌های جمعیت نمونه (مانند نژاد، قومیت، وضعیت اجتماعی-اقتصادی)، پروتکل‌های جمع‌آوری داده، یا توزیع شدت بیماری متفاوت هستند، اعتبارسنجی خارجی شود. نتایج اعتبارسنجی خارجی اغلب پایین‌تر از نتایج داخلی است.

- **تأثیر تفاوت‌های دموگرافیک، فرهنگی و ژنتیکی:** عملکرد مدل‌های AI ممکن است تحت تأثیر تفاوت‌های زمینه‌ای در جمعیت‌های مختلف قرار گیرد. به عنوان مثال، یک مدل که عمدتاً بر روی داده‌های یک گروه نژادی خاص آموزش دیده است، ممکن است برای گروه‌های نژادی دیگر عملکرد

مطلوبی نداشته باشد. نیاز به توسعه مدل‌هایی وجود دارد که یا به این تفاوت‌ها مقاوم باشند یا بتوانند برای جمعیت‌های خاص تطبیق داده شوند.

۳-۴-۴. نیاز به اعتبارسنجی بالینی گسترده (Clinical Validation)

حتی اگر یک مدل AI در محیط تحقیقاتی عملکرد آماری بسیار خوبی (مانند دقت یا AUC بالا) نشان دهد، این به تنهایی برای پذیرش و استفاده از آن در عمل بالینی کافی نیست.

- **فرا تر از دقت آماری: ارزیابی سودمندی بالینی (Clinical Utility):** سؤال اصلی این است که آیا استفاده از این مدل AI واقعاً منجر به بهبود پیامدهای بالینی برای بیماران می‌شود یا خیر. به عنوان مثال، آیا به تشخیص زودهنگام‌تر و دقیق‌تر کمک می‌کند؟ آیا منجر به تصمیم‌گیری‌های درمانی بهتر می‌شود؟ آیا هزینه‌های مراقبت را کاهش می‌دهد یا کیفیت زندگی بیماران را بهبود می‌بخشد؟ پاسخ به این سؤالات نیازمند مطالعات سودمندی بالینی است.

- **نیاز به کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر و کنترل‌شده (Prospective, Controlled Clinical Trials):** بهترین راه برای ارزیابی سودمندی بالینی یک ابزار تشخیصی AI، انجام کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر است که در آن، عملکرد سیستم AI با استاندارد طلایی تشخیص فعلی یا با روال معمول مراقبت مقایسه می‌شود و تأثیر آن بر تصمیم‌گیری‌های پزشکان و پیامدهای بیماران ارزیابی می‌گردد. چنین مطالعاتی معمولاً پیچیده، زمان‌بر و پرهزینه هستند.

- **مقایسه با استاندارد طلایی و سایر بیومارکرها:** عملکرد مدل AI باید نه تنها به صورت مستقل، بلکه در مقایسه با روش‌های تشخیصی موجود و سایر بیومارکرها (معتبر) مانند بیومارکرها CSF یا PET نیز ارزیابی شود تا ارزش افزوده واقعی آن مشخص گردد.

۴-۴-۴. مسائل اخلاقی، قانونی، و پذیرش توسط جامعه پزشکی

پیاده‌سازی عملی سیستم‌های AI در پزشکی با ملاحظات اخلاقی، قانونی و اجتماعی متعددی همراه است که باید به دقت مورد توجه قرار گیرند.

- **حفظ حریم خصوصی و امنیت داده‌های بیماران:** استفاده از داده‌های حساس پزشکی برای آموزش و اجرای مدل‌های AI، نگرانی‌هایی را در مورد حریم خصوصی، امنیت و مالکیت داده‌ها ایجاد می‌کند. رعایت کامل مقررات حفاظت از داده‌ها و استفاده از تکنیک‌هایی مانند یادگیری فدرال (Federated Learning) که امکان آموزش مدل‌ها را بدون نیاز به انتقال داده‌های خام فراهم می‌کند، می‌تواند به کاهش این نگرانی‌ها کمک کند.

- **تفسیرپذیری و شفافیت مدل‌ها ("جعبه سیاه" بودن: AI)** همانطور که قبلاً ذکر شد، بسیاری از مدل‌های AI، به‌ویژه یادگیری عمیق، به عنوان "جعبه سیاه" عمل می‌کنند. این عدم شفافیت می‌تواند مانعی برای پذیرش آن‌ها توسط پزشکانی باشد که نیاز به درک دلایل یک تشخیص یا پیش‌بینی دارند. توسعه روش‌های هوش مصنوعی قابل توضیح (XAI) برای افزایش اعتماد و تسهیل همکاری بین انسان و ماشین ضروری است.

- **سوگیری‌های احتمالی در الگوریتم‌ها (Algorithmic Bias) و عدالت در سلامت:** اگر داده‌های آموزشی مورد استفاده برای مدل AI منعکس‌کننده سوگیری‌های موجود در جامعه یا در سیستم بهداشتی باشند (مثلاً عدم نمایندگی کافی از گروه‌های اقلیت)، مدل نیز این سوگیری‌ها را یاد گرفته و ممکن است منجر به تشخیص یا درمان نابرابر برای گروه‌های جمعیتی مختلف شود. شناسایی و کاهش سوگیری در الگوریتم‌ها برای تضمین عدالت در سلامت بسیار مهم است.

- **مسئولیت در صورت تشخیص اشتباه:** اگر یک سیستم AI تشخیص اشتباهی ارائه دهد که منجر به آسیب به بیمار شود، چه کسی مسئول است؟ بیمار، پزشک، توسعه‌دهنده نرم‌افزار، یا موسسه درمانی؟ چارچوب‌های قانونی و مسئولیت‌پذیری برای استفاده از AI در پزشکی هنوز در حال توسعه هستند.

- **نیاز به آموزش و آگاهی‌رسانی:** پزشکان، پرستاران و سایر متخصصان سلامت نیاز به آموزش در مورد قابلیت‌ها، محدودیت‌ها و نحوه استفاده صحیح از ابزارهای AI دارند. همچنین، بیماران و عموم مردم نیز باید در مورد نقش AI در مراقبت‌های بهداشتی آگاه شوند.

- **ادغام سیستم‌های AI در جریان کاری بالینی: (Clinical Workflow Integration)** برای اینکه سیستم‌های AI به طور مؤثر مورد استفاده قرار گیرند، باید به گونه‌ای طراحی شوند که به راحتی در جریان کاری موجود در بیمارستان‌ها و کلینیک‌ها ادغام شوند و بار کاری اضافی برای پزشکان ایجاد نکنند. این امر نیازمند همکاری نزدیک بین توسعه‌دهندگان AI و کاربران نهایی بالینی است.

- **ملاحظات قانونی و رگولاتوری:** ابزارهای تشخیصی مبتنی بر AI، به‌ویژه آن‌هایی که تأثیر مستقیمی بر تصمیم‌گیری‌های بالینی دارند، معمولاً به عنوان تجهیزات پزشکی در نظر گرفته شده و نیاز به تأییدیه‌های قانونی و رگولاتوری از سازمان‌هایی مانند FDA (در ایالات متحده) یا دریافت نشان CE (در اروپا) قبل از ورود به بازار دارند. فرآیند کسب این تأییدیه‌ها می‌تواند پیچیده و زمان‌بر باشد.

غلبه بر این چالش‌ها نیازمند تلاش‌های مشترک از سوی محققان، مهندسان، پزشکان، سیاست‌گذاران، و جامعه است. با این حال، با توجه به پتانسیل عظیم AI برای بهبود تشخیص زودهنگام، پیش‌بینی دقیق‌تر، و توسعه

درمان‌های شخصی‌سازی‌شده برای بیماری آلزایمر، سرمایه‌گذاری در این زمینه و تلاش برای حل این مشکلات، امری ضروری و امیدوارکننده است.

فصل پنجم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادات

مقدمه فصل

پس از ارائه مبانی نظری، تشریح روش‌شناسی‌های استاندارد، و بررسی کاربردهای عملی و چالش‌های موجود در زمینه استفاده از هوش مصنوعی (AI) برای تحلیل داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و الکتروانسفالوگرافی (EEG) در جهت تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر، این فصل به جمع‌بندی، تفسیر و تحلیل عمیق‌تر یافته‌های مطرح شده در طول این پژوهش اختصاص دارد. هدف از این فصل، فراتر رفتن از ارائه صرف نتایج و داده‌ها، و پرداختن به درک مفهومی اهمیت این یافته‌ها در چارچوب وسیع‌تر تحقیقات آلزایمر و کاربردهای بالینی بالقوه آن‌ها است.

در بخش نخست این فصل (بحث و تفسیر نتایج)، به مقایسه اثربخشی رویکردهای مبتنی بر MRI و EEG، تحلیل نقاط قوت و ضعف الگوریتم‌های مختلف یادگیری ماشین و یادگیری عمیق بررسی شده، و همچنین تأکید مجدد بر نقش حیاتی هوش مصنوعی در دستیابی به تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر پرداخته خواهد شد. این تحلیل با نگاهی انتقادی و با استناد به ادبیات موجود صورت خواهد گرفت.

در بخش دوم، یک نتیجه‌گیری نهایی از مهم‌ترین یافته‌ها و دستاوردهای این حوزه ارائه شده و به اهداف اصلی مطرح شده در ابتدای این پژوهش پاسخ داده خواهد شد. بخش سوم به شناسایی و تشریح صادقانه محدودیت‌های تحقیق حاضر اختصاص خواهد یافت تا اعتبار علمی مباحث مطرح شده حفظ گردد.

نهایتاً، در بخش پایانی این فصل، با نگاهی به آینده، پیشنهاداتی برای تحقیقات آتی در این حوزه پویا و رو به رشد ارائه خواهد شد. این پیشنهادات شامل مسیرهایی برای توسعه الگوریتم‌های دقیق‌تر و قابل تفسیرتر، تمرکز بر روی داده‌های طولی، توسعه سیستم‌های کمک تشخیصی یکپارچه برای استفاده بالینی، و گسترش کاربرد هوش مصنوعی به سایر بیماری‌های عصبی و فراتر از تشخیص صرف می‌باشد. امید است که این فصل، با ارائه یک جمع‌بندی منسجم و چشم‌اندازی برای آینده، به درک بهتر خوانندگان از وضعیت فعلی و پتانسیل‌های آتی هوش مصنوعی در مبارزه با بیماری آلزایمر کمک نماید.

۵-۱. بحث و تفسیر نتایج (Discussion)

یافته‌های ارائه شده در فصل چهارم، نشان‌دهنده پتانسیل قابل توجه هوش مصنوعی (AI) و الگوریتم‌های یادگیری ماشین (ML) در تحلیل داده‌های پیچیده MRI و EEG برای کمک به تشخیص و طبقه‌بندی بیماری آلزایمر است. با این حال، برای درک عمیق‌تر اهمیت و محدودیت‌های این یافته‌ها، نیاز به یک بحث و تفسیر جامع وجود دارد. در این بخش، به مقایسه اثربخشی رویکردهای مبتنی بر MRI و EEG، تحلیل نقاط قوت و ضعف الگوریتم‌های مختلف، و تأکید بر نقش AI در تشخیص زودهنگام پرداخته می‌شود.

۱-۵. مقایسه اثربخشی هوش مصنوعی در تحلیل MRI و EEG برای تشخیص آلزایمر

دو مدالیت اصلی مورد بررسی در این پژوهش، یعنی تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و الکتروانسفالوگرافی (EEG)، هر یک اطلاعات منحصر به فرد و مکملی را در مورد پاتولوژی و تظاهرات بیماری آلزایمر ارائه می‌دهند. هوش مصنوعی به عنوان ابزاری برای استخراج الگوهای معنی‌دار از هر دو نوع داده به کار گرفته شده است، اما اثربخشی و چالش‌های مرتبط با هر یک متفاوت است.

• **قابلیت‌ها و محدودیت‌های MRI در چارچوب AI:** MRI، به‌ویژه MRI ساختاری (مانند T1-weighted) و تکنیک‌های پیشرفته‌تر مانند DTI، اطلاعات دقیقی در مورد ساختار، مورفولوژی، و یکپارچگی بافت مغز ارائه می‌دهد.

○ نقاط قوت در تحلیل با: AI

▪ **حساسیت به آتروفی:** مدل‌های AI، به‌ویژه آن‌هایی که از ویژگی‌های حجمی ROIهای کلیدی (مانند هیپوکامپ، قشر انتورینال) یا الگوهای آتروفی مبتنی بر وکسل استفاده می‌کنند، توانایی خوبی در تشخیص تغییرات ساختاری مرتبط با آلزایمر، به‌ویژه در مراحل متوسط تا پیشرفته بیماری، نشان داده‌اند. CNNهای سه‌بعدی نیز با یادگیری خودکار این الگوها از کل حجم مغز، به دقت‌های بالایی در تفکیک AD از HC دست یافته‌اند.

▪ **ارزیابی ماده سفید DTI:** همراه با ML امکان ارزیابی آسیب میکرو ساختاری ماده سفید و اختلال در شبکه‌های اتصال‌پذیری ساختاری را فراهم می‌کند که ممکن است حتی پیش از آتروفی قابل توجه رخ دهد.

▪ **استانداردسازی نسبی و پایگاه داده‌های بزرگ:** وجود پایگاه داده‌های عمومی و بزرگ مانند ADNI که شامل داده‌های MRI استاندارد شده هستند، تحقیقات مبتنی بر AI را تسهیل کرده و امکان مقایسه نتایج را فراهم نموده است.

○ محدودیت‌ها در تحلیل با: AI

- **هزینه و دسترسی:** اسکنرهای MRI گران قیمت هستند و دسترسی به آن‌ها در همه جا یکسان نیست، که این امر استفاده از مدل‌های مبتنی بر MRI را برای غربالگری در مقیاس وسیع محدود می‌کند.

- **حساسیت کمتر به تغییرات عملکردی اولیه MRI:** ساختاری ممکن است به تغییرات عملکردی بسیار اولیه در سطح سیناپسی یا شبکه‌ای که پیش از آتروفی قابل توجه رخ می‌دهند، حساسیت کمتری داشته باشد. اگرچه fMRI و ASL می‌توانند جنبه‌های عملکردی را بررسی کنند، اما تحلیل آن‌ها نیز با چالش‌هایی همراه است.

- **نیاز به داده‌های بزرگ برای یادگیری عمیق:** مدل‌های CNN سه‌بعدی برای آموزش مؤثر و جلوگیری از بیش‌برازش به حجم زیادی از داده‌های MRI برچسب‌دار نیاز دارند.

- **چالش‌های هماهنگ‌سازی:** تغییرپذیری در پارامترهای اسکن و دستگاه‌های MRI بین مراکز مختلف می‌تواند بر عملکرد و قابلیت تعمیم‌پذیری مدل‌های AI تأثیر بگذارد و نیاز به روش‌های هماهنگ‌سازی دارد.

- **قابلیت‌ها و محدودیت‌های EEG در چارچوب AI:**
EEG، با ثبت فعالیت الکتریکی مغز، اطلاعاتی در مورد عملکرد، دینامیک، و اتصال‌پذیری شبکه‌های عصبی با رزولوشن زمانی بسیار بالا ارائه می‌دهد.

○ نقاط قوت در تحلیل با: AI

- **ارزان بودن، غیرتهاجمی و قابل حمل بودن:** این ویژگی‌ها EEG را به یک ابزار بالقوه جذاب برای غربالگری اولیه، پایش درازمدت، و استفاده در مناطقی با منابع محدود تبدیل می‌کنند.

- **حساسیت به تغییرات عملکردی و دینامیکی EEG:** می‌تواند تغییرات در ریتم‌های مغزی (مانند کند شدن آلفا، افزایش تتا)، هم‌نوسانی، و پیچیدگی سیگنال را که با اختلال عملکرد عصبی در آلزایمر مرتبط هستند، تشخیص دهد. مدل‌های AI، به‌ویژه RNN ها) مانند LSTM و CNN ها، پتانسیل یادگیری الگوهای زمانی و فضایی-زمانی پیچیده از EEG را دارند.

- **رزولوشن زمانی بالا:** امکان بررسی دینامیک سریع فعالیت مغزی و پاسخ به محرک‌های شناختی (ERPs) را فراهم می‌کند.

○ محدودیت‌ها در تحلیل با: AI

- **رزولوشن فضایی پایین EEG:** نمی‌تواند منابع فعالیت در ساختارهای عمقی مغز را به دقت مکان‌یابی کند، که این امر ممکن است تشخیص تغییرات در نواحی خاص درگیر در آلزایمر را محدود نماید.

- **حساسیت شدید به آرتیفک‌ها:** سیگنال EEG به شدت به آرتیفک‌های فیزیولوژیک و محیطی حساس است. اگرچه روش‌های پیش‌پردازش و حذف آرتیفک (مانند ICA) وجود دارد، اما این فرآیند می‌تواند پیچیده و زمان‌بر باشد و باقی‌ماندن آرتیفک‌ها یا حذف بیش از حد سیگنال مفید، بر عملکرد مدل‌های AI تأثیر منفی می‌گذارد.

- **عدم اختصاصیت برخی یافته‌ها:** بسیاری از تغییرات EEG مشاهده شده در آلزایمر (مانند کند شدن عمومی سیگنال) غیراختصاصی هستند و در سایر شرایط نیز دیده می‌شوند.

- **تنوع بین فردی و درون فردی بالا:** الگوهای EEG حتی در افراد سالم نیز تنوع زیادی دارند که می‌تواند تشخیص الگوهای ظریف بیماری را دشوار کند.

- **کمبود پایگاه‌های داده بزرگ و استاندارد شده:** در مقایسه با MRI، پایگاه‌های داده EEG عمومی و بزرگ برای آلزایمر کمتر در دسترس هستند، که این امر توسعه و اعتبارسنجی مدل‌های AI را با چالش مواجه می‌کند.

• مقایسه عملکرد و مکمل بودن MRI و EEG:

مقایسه مستقیم عملکرد مدل‌های AI مبتنی بر MRI و EEG دشوار است، زیرا نتایج به شدت به وظیفه خاص، مرحله بیماری، کیفیت داده‌ها، و روش‌شناسی مورد استفاده بستگی دارد.

- به طور کلی، مدل‌های مبتنی بر MRI، به‌ویژه با استفاده از CNN های سه‌بعدی، اغلب در تفکیک موارد مشخص آلزایمر از افراد سالم به دقت‌های بالاتری دست یافته‌اند، که احتمالاً به دلیل توانایی آن‌ها در ثبت الگوهای آتروفی بارز است.

- از سوی دیگر، EEG ممکن است پتانسیل بیشتری در شناسایی تغییرات عملکردی در مراحل بسیار اولیه بیماری (مانند MCI یا حتی پیش‌بالینی) یا در پایش تغییرات

شناختی در طول زمان داشته باشد، به‌ویژه اگر با پارادایم‌های شناختی ترکیب شود یا از ویژگی‌های دینامیکی و اتصال‌پذیری پیچیده استفاده گردد.

○ مهم‌تر از مقایسه "کدام یک بهتر است"، درک مکمل بودن (complementarity) این دو مدالیته است MRI. اطلاعاتی در مورد "کجا" (تغییرات ساختاری) و EEG اطلاعاتی در مورد "چگونه و چه زمانی" (تغییرات عملکردی و دینامیکی) ارائه می‌دهد. بنابراین، رویکردهای چندوجهی که اطلاعات از MRI و EEG (و احتمالاً سایر مدالیته‌ها) را با هم ترکیب می‌کنند، پتانسیل بسیار زیادی برای دستیابی به یک تصویر کامل‌تر از بیماری و توسعه ابزارهای تشخیصی دقیق‌تر و قوی‌تر دارند. همانطور که در بخش ۴-۳ بحث شد، مطالعاتی که از ادغام MRI و EEG استفاده کرده‌اند، اغلب بهبود در عملکرد نسبت به استفاده از هر مدالیته به تنهایی را گزارش نموده‌اند.

در نتیجه، هم MRI و هم EEG نقش‌های مهم و متمایزی در کاربرد هوش مصنوعی برای تشخیص آلزایمر ایفا می‌کنند. انتخاب بین این دو (یا تصمیم برای ترکیب آن‌ها) باید بر اساس اهداف خاص تحقیق، مرحله بیماری مورد نظر، منابع موجود، و نیاز به تعادل بین دقت، هزینه، دسترسی، و نوع اطلاعات مورد نیاز (ساختاری در مقابل عملکردی) صورت گیرد. تحقیقات آتی باید بر روی بهبود روش‌های تحلیل برای هر دو مدالیته و همچنین توسعه استراتژی‌های ادغام مؤثرتر تمرکز کنند.

۲-۱-۵. نقاط قوت و ضعف الگوریتم‌های مختلف بررسی شده (با تمرکز بر یادگیری ماشین و یادگیری عمیق)

در طول این پژوهش، طیف وسیعی از الگوریتم‌های یادگیری ماشین (ML) و یادگیری عمیق (DL) که برای تحلیل داده‌های MRI و EEG در تشخیص بیماری آلزایمر به کار رفته‌اند، مورد بررسی قرار گرفتند. هر یک از این الگوریتم‌ها دارای مجموعه منحصر به فردی از نقاط قوت و ضعف هستند که آن‌ها را برای شرایط، انواع داده‌ها، و اهداف تحقیقاتی مختلف مناسب یا نامناسب می‌سازد. درک این تفاوت‌ها برای انتخاب رویکرد بهینه و تفسیر صحیح نتایج ضروری است.

- الگوریتم‌های یادگیری ماشین سنتی (مانند ماشین بردار پشتیبان SVM -، جنگل تصادفی Random Forest -، k-نزدیکترین همسایه k-NN -، رگرسیون لجستیک، Naive Bayes):

این الگوریتم‌ها معمولاً با ویژگی‌هایی کار می‌کنند که به صورت دستی یا نیمه‌خودکار از داده‌های خام استخراج و مهندسی شده‌اند. (feature engineering)

○ نقاط قوت:

- **تفسیرپذیری بهتر (در برخی موارد):** زمانی که با ویژگی‌های معنادار و قابل فهم از نظر بالینی) مانند حجم هیپوکامپ یا توان در باند آلفای (EEG ترکیب شوند، این مدل‌ها می‌توانند تا حدی قابل تفسیر باشند. به عنوان مثال، وزن‌ها در یک مدل رگرسیون لجستیک یا اهمیت ویژگی‌ها در یک جنگل تصادفی می‌توانند نشان دهند که کدام عوامل بیشترین تأثیر را در تصمیم مدل داشته‌اند.
- **عملکرد خوب با مجموعه داده‌های کوچکتر تا متوسط:** بسیاری از این الگوریتم‌ها) مانند SVM یا جنگل تصادفی (می‌توانند با حجم داده‌های آموزشی که برای مدل‌های یادگیری عمیق کافی نیست، به عملکرد قابل قبولی دست یابند.
- **نیاز کمتر به منابع محاسباتی:** آموزش و اجرای این مدل‌ها معمولاً نسبت به مدل‌های یادگیری عمیق، نیاز به منابع محاسباتی (CPU)، حافظه، (GPU کمتری دارد و سریع‌تر انجام می‌شود.
- **魯بایی نسبی در برابر بیش‌برازش (در برخی موارد):** الگوریتم‌هایی مانند جنگل تصادفی به دلیل ماهیت گروهی خود، می‌توانند نسبت به بیش‌برازش مقاوم‌تر باشند SVM. نیز با حداکثر کردن حاشیه، به تعمیم‌پذیری کمک می‌کند.
- **تئوری و پیاده‌سازی نسبتاً 成熟:** این الگوریتم‌ها دارای پشتوانه نظری قوی و پیاده‌سازی‌های استاندارد و در دسترس در کتابخانه‌هایی مانند Scikit-learn هستند.

○ نقاط ضعف:

- **وابستگی شدید به کیفیت مهندسی ویژگی:** عملکرد این مدل‌ها به شدت به کیفیت، مرتبط بودن، و جامعیت ویژگی‌های استخراج شده بستگی دارد. فرآیند مهندسی ویژگی می‌تواند زمان‌بر، وابسته به تخصص دامنه، و گاهی ناکارآمد باشد، و ممکن است الگوهای پنهان و پیچیده در داده‌ها را از دست بدهد.
- **عدم توانایی در یادگیری خودکار ویژگی‌ها:** این مدل‌ها قادر به یادگیری ویژگی‌ها مستقیماً از داده‌های خام (مانند تصاویر یا سیگنال‌ها) نیستند.
- **عملکرد محدودتر در وظایف بسیار پیچیده یا با داده‌های با ابعاد بسیار بالا:** در مواجهه با داده‌های بسیار پیچیده (مانند تصاویر سه‌بعدی با رزولوشن بالا)

یا زمانی که روابط بین ویژگی‌ها بسیار غیرخطی و چندوجهی است، عملکرد این مدل‌ها ممکن است بهینه نباشد.

- ممکن است نیاز به انتخاب دقیق الگوریتم و تنظیم هایپرپارامترها داشته باشند: عملکرد می‌تواند به شدت به انتخاب الگوریتم مناسب برای نوع داده و همچنین به تنظیم دقیق هایپرپارامترهای آن بستگی داشته باشد.

- الگوریتم‌های یادگیری عمیق (مانند شبکه‌های عصبی کانولوشنی CNNs - برای MRI و EEG، شبکه‌های عصبی بازگشتی RNNs - ، به‌ویژه LSTM و GRU ، برای: EEG) این الگوریتم‌ها، که از شبکه‌های عصبی با چندین لایه پنهان تشکیل شده‌اند، قادر به یادگیری خودکار ویژگی‌های سلسله‌مراتبی مستقیماً از داده‌های خام یا با حداقل پیش‌پردازش هستند.

○ نقاط قوت:

- یادگیری خودکار ویژگی‌های سلسله‌مراتبی: (End-to-end learning) این یکی از بزرگترین مزایای یادگیری عمیق است. شبکه خود مسئول استخراج ویژگی‌های مرتبط در سطوح مختلف انتزاع (از ویژگی‌های ساده و محلی تا ویژگی‌های پیچیده و سراسری) از داده‌ها است، که نیاز به مهندسی دستی ویژگی را کاهش داده یا از بین می‌برد و پتانسیل کشف الگوهای جدید و غیرمنتظره را فراهم می‌کند.
- پتانسیل برای عملکرد بالاتر در وظایف پیچیده: با توانایی در مدل‌سازی روابط بسیار غیرخطی و پیچیده و یادگیری از حجم زیادی داده، مدل‌های یادگیری عمیق اغلب در وظایف چالش‌برانگیز (مانند طبقه‌بندی تصاویر با رزولوشن بالا یا تحلیل سری‌های زمانی پیچیده) به عملکرد پیشرفته‌تری (state-of-the-art) نسبت به روش‌های سنتی دست یافته‌اند.
- قابلیت پردازش داده‌های خام و با ابعاد بالا: CNN ها به طور خاص برای پردازش داده‌های با ساختار شبکه‌ای (مانند تصاویر MRI و RNN ها برای داده‌های ترتیبی) (مانند سیگنال‌های EEG) طراحی شده‌اند و می‌توانند با این نوع داده‌ها به طور مؤثری کار کنند.
- انعطاف‌پذیری در معماری: معماری شبکه‌های عصبی عمیق می‌تواند به طور خاص برای یک وظیفه یا نوع داده خاص طراحی و سفارشی‌سازی شود. تکنیک‌هایی

مانند یادگیری انتقالی نیز امکان بهره‌برداری از مدل‌های از پیش آموزش‌دیده بر روی مجموعه داده‌های بزرگ را فراهم می‌کنند.

○ نقاط ضعف:

- **نیاز به مجموعه داده‌های بسیار بزرگ (Data-hungry):** مدل‌های یادگیری عمیق، به‌ویژه آن‌هایی که دارای میلیون‌ها پارامتر قابل تنظیم هستند، برای آموزش مؤثر و جلوگیری از بیش‌برازش به حجم عظیمی از داده‌های آموزشی برچسب‌دار با کیفیت بالا نیاز دارند. در حوزه پزشکی، جمع‌آوری و برچسب‌گذاری چنین مجموعه داده‌های بزرگی می‌تواند بسیار دشوار و پرهزینه باشد.
- **"جعبه سیاه" بودن و چالش تفسیرپذیری (Black-box problem):** درک اینکه دقیقاً چه ویژگی‌هایی توسط لایه‌های داخلی یک شبکه عصبی عمیق یاد گرفته شده و چگونه این ویژگی‌ها به تصمیم نهایی منجر می‌شوند، بسیار دشوار است. این عدم شفافیت می‌تواند مانعی برای پذیرش این مدل‌ها در عمل بالینی و همچنین برای درک مکانیسم‌های بیماری باشد، اگرچه تحقیقات در زمینه هوش مصنوعی قابل توضیح (XAI) برای رفع این مشکل در حال پیشرفت است.
- **نیاز به منابع محاسباتی قابل توجه (GPU):** آموزش مدل‌های یادگیری عمیق، به‌ویژه بر روی داده‌های با ابعاد بالا مانند تصاویر MRI سه‌بعدی، از نظر محاسباتی بسیار سنگین است و معمولاً نیاز به استفاده از واحدهای پردازش گرافیکی (GPU) قدرتمند و زمان آموزش طولانی دارد.
- **خطر بیشتر بیش‌برازش در صورت عدم تنظیم مناسب:** به دلیل پیچیدگی بالا و تعداد زیاد پارامترها، مدل‌های یادگیری عمیق در صورت عدم استفاده از داده‌های کافی یا تکنیک‌های تنظیم (regularization) مناسب، به شدت مستعد بیش‌برازش به داده‌های آموزشی هستند.
- **حساسیت به هایپرپارامترها و طراحی معماری:** عملکرد مدل‌های یادگیری عمیق به شدت به انتخاب معماری شبکه (تعداد لایه‌ها، نوع لایه‌ها، توابع فعال‌سازی) و تنظیم دقیق هایپرپارامترهای آموزش (مانند نرخ یادگیری، اندازه دسته) بستگی دارد، که خود می‌تواند یک فرآیند آزمون و خطای زمان‌بر باشد.

• **بحث** **در** **مورد** **"بهترین"** **الگوریتم:**

همانطور که از مقایسه فوق مشخص است، هیچ الگوریتم واحدی وجود ندارد که برای تمامی شرایط،

انواع داده‌ها، و اهداف تحقیقاتی در تشخیص آلزایمر بهترین باشد. انتخاب الگوریتم باید یک تصمیم آگاهانه و مبتنی بر چندین عامل باشد:

- اگر حجم داده‌ها محدود است و تفسیرپذیری ویژگی‌ها اهمیت دارد، الگوریتم‌های یادگیری ماشین سنتی مانند SVM یا جنگل تصادفی با ویژگی‌های خوب مهندسی‌شده ممکن است انتخاب مناسب‌تری باشند.

- اگر حجم زیادی داده خام با کیفیت بالا در دسترس است و هدف دستیابی به بالاترین دقت ممکن در یک وظیفه پیچیده است (حتی اگر تفسیرپذیری چالش‌برانگیزتر باشد)، مدل‌های یادگیری عمیق مانند CNN ها یا LSTM ها پتانسیل بیشتری دارند.

- در عمل، اغلب مفید است که چندین الگوریتم مختلف را امتحان کرده و عملکرد آن‌ها را با هم مقایسه کنید. همچنین، رویکردهای ترکیبی که از نقاط قوت هر دو دسته از الگوریتم‌ها بهره می‌برند (مانند استفاده از CNN برای استخراج ویژگی‌های عمیق و سپس استفاده از یک طبقه‌بند ساده‌تر و قابل تفسیرتر (نیز می‌توانند مورد توجه قرار گیرند).

- اهمیت مهندسی ویژگی در مقابل یادگیری ویژگی:
این بحث یکی از تفاوت‌های کلیدی بین یادگیری ماشین سنتی و یادگیری عمیق است.

- مهندسی ویژگی: (Feature Engineering) نیازمند دانش دامنه و خلاقیت برای استخراج ویژگی‌های مرتبط از داده‌های خام است. این فرآیند می‌تواند به ایجاد مدل‌های قابل تفسیرتر کمک کند اما ممکن است زمان‌بر باشد و الگوهای پنهان را از دست بدهد.

- یادگیری ویژگی: (Feature Learning) (مشخصه یادگیری عمیق) به طور خودکار ویژگی‌ها را از داده‌ها یاد می‌گیرد و پتانسیل کشف الگوهای پیچیده‌تری را دارد اما ممکن است منجر به مدل‌های کمتر قابل تفسیر شود. در آینده، احتمالاً شاهد ترکیبی از این دو رویکرد خواهیم بود، جایی که دانش دامنه برای هدایت فرآیند یادگیری ویژگی یا برای تفسیر ویژگی‌های یادگرفته شده توسط مدل‌های عمیق استفاده می‌شود.

در نهایت، انتخاب الگوریتم باید با در نظر گرفتن تعادل بین دقت، تفسیرپذیری، هزینه محاسباتی، حجم داده‌های موجود، و نیازهای خاص کاربرد بالینی صورت گیرد. تحقیقات مداوم برای توسعه الگوریتم‌هایی که هم دقیق، هم قابل تفسیر، و هم کارآمد باشند، از اهمیت بالایی برخوردار است.

۳-۱-۵. اهمیت تشخیص زودهنگام و نقش هوش مصنوعی در دستیابی به آن

تشخیص بیماری آلزایمر در مراحل اولیه، پیش از بروز آسیب‌های گسترده و غیرقابل بازگشت عصبی و ظهور علائم بالینی شدید، یکی از مهم‌ترین چالش‌ها و در عین حال، یکی از امیدوارکننده‌ترین مسیرها برای بهبود مدیریت و درمان این بیماری ویرانگر است. همانطور که در فصل اول این پژوهش به تفصیل مورد بحث قرار گرفت، تشخیص زودهنگام مزایای متعددی را برای بیماران، خانواده‌هایشان، و سیستم‌های بهداشتی و درمانی به همراه دارد.

• یادآوری اهمیت حیاتی تشخیص زودهنگام آلزایمر:

- **پنجره درمانی (Therapeutic Window):** بسیاری از درمان‌های بالقوه برای آلزایمر (اعم از درمان‌های دارویی یا غیردارویی) احتمالاً در صورتی که در مراحل اولیه بیماری، پیش از مرگ گسترده نورون‌ها، به کار گرفته شوند، اثربخشی بیشتری خواهند داشت. تشخیص زودهنگام، فرصتی برای مداخله در این "پنجره درمانی" و به تأخیر انداختن یا حتی متوقف کردن پیشرفت بیماری فراهم می‌کند.
- **امکان برنامه‌ریزی و مدیریت بهتر:** تشخیص زودهنگام به بیماران و خانواده‌هایشان زمان می‌دهد تا برای آینده برنامه‌ریزی کنند، تصمیمات مهمی در مورد مسائل قانونی، مالی و مراقبتی بگیرند، و از حمایت‌های اجتماعی و روانی مناسب بهره‌مند شوند.
- **بهبود کیفیت زندگی:** با شروع زودهنگام درمان‌های علامتی و مداخلات غیردارویی (مانند تمرینات شناختی، تغییرات سبک زندگی)، می‌توان به حفظ عملکردهای شناختی و استقلال فردی برای مدت طولانی‌تر و در نتیجه بهبود کیفیت زندگی بیمار کمک کرد.
- **تسهیل تحقیقات و کارآزمایی‌های بالینی:** شناسایی افراد در مراحل اولیه بیماری یا حتی در مرحله پیش‌بالینی، برای انجام کارآزمایی‌های بالینی درمان‌های نوین و درک بهتر مکانیسم‌های اولیه بیماری بسیار حیاتی است.

با وجود این اهمیت، تشخیص زودهنگام آلزایمر با استفاده از روش‌های بالینی سنتی با چالش‌هایی مانند علائم اولیه غیراختصاصی، همپوشانی با پیری طبیعی، و کمبود بیومارکرهای دقیق، غیرتهاجمی و مقرون‌به‌صرفه برای مراحل اولیه مواجه است. در اینجا است که هوش مصنوعی (AI) و الگوریتم‌های یادگیری ماشین (ML) پتانسیل قابل توجهی برای ایجاد تحول و کمک به دستیابی به تشخیص زودهنگام ارائه می‌دهند.

- چگونه هوش مصنوعی می‌تواند به تشخیص زودهنگام کمک کند؟
هوش مصنوعی، با توانایی خود در تحلیل حجم زیادی از داده‌های پیچیده و شناسایی الگوهای ظریف، می‌تواند به روش‌های مختلفی در جهت تحقق تشخیص زودهنگام آلزایمر ایفای نقش کند:

۱. شناسایی الگوهای نامحسوس در داده‌های تصویربرداری و الکتروفیزیولوژی:

- **MRI:** مدل‌های AI، به‌ویژه CNN ها، قادر به تشخیص تغییرات ساختاری بسیار ظریف در تصاویر (MRI مانند تغییرات جزئی در حجم، شکل، یا بافت نواحی خاص مغز، یا الگوهای اولیه آسیب ماده سفید در DTI هستند که ممکن است برای چشم یک رادیولوژیست باتجربه نیز در مراحل اولیه بیماری قابل تشخیص نباشند یا به راحتی نادیده گرفته شوند. این مدل‌ها می‌توانند الگوهای آتروفی یا تغییرات اتصال‌پذیری را که مشخصه مراحل اولیه MCI یا حتی مرحله پیش‌بالینی آلزایمر هستند، با حساسیت بالایی شناسایی کنند.
- **EEG:** الگوریتم‌های ML و DL می‌توانند تغییرات بسیار جزئی و پیچیده در سیگنال EEG (مانند تغییرات در توان طیفی باندهای مختلف، الگوهای هم‌نوسانی و اتصال‌پذیری عملکردی، یا ویژگی‌های غیرخطی و دینامیکی) را که ممکن است نشانگر اختلال عملکرد سیناپسی یا شبکه‌ای در مراحل اولیه بیماری باشند، تشخیص دهند. این امر به‌ویژه با توجه به هزینه پایین و در دسترس بودن EEG، می‌تواند به توسعه ابزارهای غربالگری اولیه کمک کند.

۲. قابلیت پردازش حجم زیادی از داده‌ها و یادگیری از تجربیات گذشته:

مدل‌های AI می‌توانند از مجموعه داده‌های بسیار بزرگ (شامل هزاران یا ده‌ها هزار نمونه) آموزش ببینند و از این طریق، الگوها و روابطی را یاد بگیرند که ممکن است در مطالعات کوچک‌تر یا با روش‌های آماری سنتی قابل کشف نباشند. این توانایی "یادگیری از تجربه" به آن‌ها امکان می‌دهد تا به طور مداوم عملکرد خود را بهبود بخشند.

۳. توسعه ابزارهای غربالگری مقرون‌به‌صرفه و قابل دسترس:

با توجه به اینکه برخی از مدالیت‌های دقیق تشخیصی مانند PET یا آنالیز CSF گران‌قیمت و تهاجمی هستند، AI می‌تواند به توسعه ابزارهای غربالگری اولیه مبتنی بر مدالیت‌های ارزان‌تر و در دسترس‌تر مانند EEG یا حتی داده‌های حاصل از ارزیابی‌های شناختی کامپیوتری یا دستگاه‌های پوشیدنی کمک کند. این ابزارها می‌توانند به شناسایی افرادی که در معرض خطر بالاتری برای آلزایمر هستند و نیاز به ارزیابی‌های دقیق‌تر دارند، کمک نمایند.

۴. کمک به پیش‌بینی تبدیل MCI به AD:

یکی از چالش‌های مهم در تشخیص زودهنگام، شناسایی افرادی است که در مرحله MCI قرار دارند و در آینده به دمانس آلزایمر مبتلا خواهند شد. (MCI converters) مدل‌های AI، به‌ویژه با استفاده از داده‌های چندوجهی (ترکیب MRI، EEG، داده‌های بالینی، ژنتیکی و غیره)، پتانسیل قابل توجهی در پیش‌بینی این تبدیل با دقت بالاتری نسبت به روش‌های بالینی سنتی نشان داده‌اند. این پیش‌بینی برای برنامه‌ریزی مداخلات پیشگیرانه و انتخاب شرکت‌کنندگان مناسب برای کارآزمایی‌های بالینی درمان‌های جدید بسیار مهم است.

۵. شناسایی زیرگروه‌های ناهمگون بیماری:

آلزایمر یک بیماری ناهمگون با تظاهرات و مسیرهای پیشرفت متفاوت است. AI می‌تواند با استفاده از روش‌های یادگیری بدون نظارت (مانند خوشه‌بندی) به شناسایی زیرگروه‌های مختلف بیماران در مراحل اولیه بر اساس الگوهای بیومارکری یا بالینی آن‌ها کمک کند، که این امر می‌تواند منجر به درک بهتر بیماری و توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده‌تر شود.

• چالش‌های خاص AI در تشخیص بسیار زودهنگام:

با وجود پتانسیل بالا، استفاده از AI برای تشخیص بسیار زودهنگام (آلزایمر) به‌ویژه در مرحله پیش‌بالینی یا مراحل اولیه (MCI) با چالش‌های خاصی نیز روبروست:

- نیاز به بیومارکرهای بسیار حساس و اختصاصی: در مراحل اولیه، تغییرات پاتولوژیک ممکن است بسیار ظریف باشند و نیاز به بیومارکری با حساسیت و اختصاصیت بسیار بالا برای تشخیص آن‌ها وجود دارد.
- مشکل ناهمگونی و همپوشانی با پیری طبیعی: تشخیص تفاوت بین تغییرات اولیه مرتبط با آلزایمر و تغییرات ناشی از پیری طبیعی یا سایر شرایط، می‌تواند بسیار دشوار باشد.
- نیاز به اعتبارسنجی دقیق و طولی مدل‌ها: مدل‌هایی که برای تشخیص زودهنگام توسعه داده می‌شوند، باید بر روی مجموعه داده‌های طولی بزرگ و با پیگیری طولانی‌مدت اعتبارسنجی شوند تا اطمینان حاصل شود که واقعاً قادر به پیش‌بینی پیشرفت بیماری هستند و نتایج آن‌ها از نظر بالینی معنی‌دار است.
- ملاحظات اخلاقی تشخیص پیش‌نشانه‌ای: تشخیص بیماری در افرادی که هنوز هیچ علامتی ندارند، می‌تواند پیامدهای روانی، اجتماعی و بیمه‌ای قابل توجهی داشته باشد و نیاز به مشاوره و حمایت مناسب دارد.

• چشم‌انداز آینده AI در تغییر پارادایم تشخیص آلزایمر:

با پیشرفت‌های مداوم در الگوریتم‌های AI، دسترسی به مجموعه داده‌های بزرگتر و با کیفیت‌تر، و توسعه بیومارکرهاى جدید، انتظار می‌رود که نقش هوش مصنوعی در تشخیص آلزایمر به طور فزاینده‌ای افزایش یابد. چشم‌انداز آینده، حرکت از یک پارادایم تشخیصی مبتنی بر علائم بالینی (که معمولاً در مراحل نسبتاً پیشرفته بیماری صورت می‌گیرد) به سمت یک پارادایم تشخیصی پیش‌نشانه‌ای یا بسیار زودهنگام مبتنی بر بیومارکر است که در آن، افراد در معرض خطر بالا با استفاده از ابزارهای AI و سایر بیومارکرها شناسایی شده و مداخلات پیشگیرانه و درمانی در اولین فرصت ممکن آغاز می‌شود. این امر می‌تواند تأثیر شگرفی بر کاهش بار بیماری آلزایمر در سطح فردی و اجتماعی داشته باشد.

در نهایت، هوش مصنوعی به تنهایی راه‌حل جادویی برای تشخیص آلزایمر نیست، اما به عنوان یک ابزار کمکی قدرتمند در کنار تخصص بالینی و سایر روش‌های تشخیصی، پتانسیل ایجاد یک تحول مثبت و معنادار در این زمینه را دارد.

۵-۲. نتیجه‌گیری نهایی (Conclusion)

این پژوهش به بررسی جامع و تحلیلی کاربرد هوش مصنوعی (AI)، با تمرکز بر الگوریتم‌های یادگیری ماشین (ML) و یادگیری عمیق (DL)، در تحلیل داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و الکتروانسفالوگرافی (EEG) به منظور تشخیص زودهنگام، طبقه‌بندی و درک بهتر بیماری آلزایمر اختصاص داشت. یافته‌های کلیدی و مباحث مطرح شده در طول این مقاله، اهمیت روزافزون و پتانسیل قابل توجه این فناوری‌های نوظهور را در مواجهه با یکی از بزرگترین چالش‌های سلامت عمومی قرن حاضر آشکار می‌سازد.

• خلاصه یافته‌های کلیدی مقاله:

۱. MRI و EEG به عنوان منابع غنی اطلاعات برای AI: مشخص گردید که هر دو مدالیته MRI با ارائه اطلاعات ساختاری، مورفولوژیک و اتصال‌پذیری ساختاری و EEG (با ارائه اطلاعات عملکردی، دینامیکی و اتصال‌پذیری عملکردی) حاوی نشانگرهای زیستی ارزشمندی هستند که می‌توانند توسط الگوریتم‌های AI برای شناسایی الگوهای مرتبط با بیماری آلزایمر، حتی در مراحل اولیه، مورد استفاده قرار گیرند.

۲. تکامل و اثربخشی الگوریتم‌های یادگیری ماشین: مروری بر الگوریتم‌های مختلف، از روش‌های یادگیری ماشین سنتی (مانند SVM و جنگل تصادفی) که بر ویژگی‌های مهندسی‌شده تکیه دارند، تا مدل‌های پیشرفته یادگیری عمیق (مانند CNN ها و RNN ها)

که قادر به یادگیری خودکار ویژگی‌ها از داده‌های خام هستند، نشان داد که هر یک دارای نقاط قوت و ضعف خاص خود می‌باشند. به طور کلی، مدل‌های یادگیری عمیق، به‌ویژه در صورت دسترسی به داده‌های کافی، پتانسیل دستیابی به عملکرد بالاتر در وظایف پیچیده طبقه‌بندی را نشان داده‌اند.

۳. **اهمیت رویکردهای چندوجهی:** با توجه به ماهیت چندوجهی بیماری آلزایمر، ترکیب اطلاعات از چندین منبع داده (مانند ادغام MRI و EEG، یا ترکیب آن‌ها با داده‌های بالینی، ژنتیکی، PET یا CSF) به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای افزایش دقت، پایایی و قابلیت تعمیم‌پذیری مدل‌های تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده مطرح گردید.

۴. **نقش محوری AI در تشخیص زودهنگام:** یکی از مهم‌ترین دستاوردهای بالقوه AI در حوزه آلزایمر، کمک به تشخیص بیماری در مراحل اولیه (MCI) یا حتی پیش‌بالینی (است. توانایی الگوریتم‌های AI در شناسایی الگوهای ظریف و نامحسوس در داده‌های عصبی، امید به مداخله مؤثرتر و بهبود کیفیت زندگی بیماران را افزایش می‌دهد.

۵. **چالش‌های پیش رو:** با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، چالش‌هایی نظیر نیاز به مجموعه داده‌های بزرگ، متنوع و استاندارد شده، مشکل تعمیم‌پذیری مدل‌ها، نیاز به اعتبارسنجی بالینی گسترده، مسائل مربوط به تفسیرپذیری مدل‌های "جعبه سیاه"، و ملاحظات اخلاقی و قانونی، همچنان موانعی بر سر راه پیاده‌سازی عملی و گسترده این فناوری‌ها در محیط بالینی هستند.

• **پاسخ به اهداف اصلی مقاله:**
این مقاله با هدف بررسی جامع کاربرد هوش مصنوعی در تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر با استفاده از تحلیل داده‌های MRI و EEG و همچنین بررسی الگوریتم‌های یادگیری ماشین مرتبط تدوین گردید. بر اساس مباحث مطرح شده، می‌توان به اهداف اصلی به شرح زیر پاسخ داد:

○ **اثربخشی هوش مصنوعی:** شواهد ارائه شده به وضوح نشان می‌دهد که هوش مصنوعی، به‌ویژه با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین و یادگیری عمیق، ابزاری مؤثر و قدرتمند برای تحلیل داده‌های MRI و EEG و استخراج اطلاعات تشخیصی مرتبط با بیماری آلزایمر است. این رویکردها پتانسیل بهبود دقت، سرعت و عینیت فرآیند تشخیص را، به‌ویژه در مقایسه با روش‌های سنتی یا ارزیابی‌های کیفی، دارند.

○ **الگوریتم‌های امیدوارکننده:** در میان الگوریتم‌های بررسی شده، مدل‌های یادگیری عمیق (مانند CNN ها) به‌ویژه CNN های سه‌بعدی برای MRI و CNN های یک‌بعدی یا دوبعدی

برای (EEG و RNN ها) به‌ویژه LSTM برای (EEG به دلیل توانایی در یادگیری خودکار ویژگی‌ها و مدل‌سازی الگوهای پیچیده، بسیار امیدوارکننده به نظر می‌رسند. با این حال، الگوریتم‌های یادگیری ماشین سنتی نیز در شرایط خاص (مانند داده‌های محدود یا نیاز به تفسیرپذیری بالا) همچنان کاربرد دارند. رویکردهای چندوجهی که از مدل‌های پیشرفته ادغام داده استفاده می‌کنند نیز از پتانسیل بالایی برخوردارند.

• بیانیه نهایی در مورد اهمیت و چشم‌انداز این حوزه تحقیقاتی:

بیماری آلزایمر یک بحران فزاینده سلامت جهانی است و نیاز به راهکارهای نوآورانه برای تشخیص زودهنگام و مدیریت مؤثر آن بیش از هر زمان دیگری احساس می‌شود. هوش مصنوعی به عنوان یک فناوری تحول‌آفرین، افق‌های جدیدی را در این زمینه گشوده است. اگرچه این حوزه همچنان در حال تکامل است و با چالش‌هایی روبروست، اما پیشرفت‌های سریع در الگوریتم‌ها، افزایش دسترسی به داده‌ها، و همکاری‌های بین‌رشته‌ای، امید به توسعه ابزارهای تشخیصی مبتنی بر AI را که می‌توانند به طور معناداری به بهبود زندگی افراد در معرض خطر یا مبتلا به آلزایمر کمک کنند، افزایش می‌دهد. ادامه تحقیقات، سرمایه‌گذاری، و تلاش برای غلبه بر موانع موجود، برای تحقق کامل این پتانسیل و تبدیل این ابزارهای تحقیقاتی به راهکارهای بالینی قابل اعتماد و در دسترس، ضروری است.

۳-۵. محدودیت‌های تحقیق حاضر (Limitations of the Current Study/Review)

هر پژوهش علمی، با وجود تلاش برای جامعیت و دقت، دارای محدودیت‌هایی است که باید به طور شفاف مورد شناسایی و اذعان قرار گیرند. این امر نه تنها به حفظ اعتبار علمی تحقیق کمک می‌کند، بلکه می‌تواند راهنمایی برای محققان آتی در جهت رفع این محدودیت‌ها باشد. تحقیق حاضر (با فرض اینکه یک مقاله مروری جامع و تحلیلی است) نیز از این قاعده مستثنی نیست و محدودیت‌های زیر را می‌توان برای آن برشمرد:

۱. محدود بودن به مقالات منتشر شده و سوگیری انتشار: (Publication Bias)

این پژوهش عمدتاً بر اساس اطلاعات و یافته‌های گزارش شده در مقالات علمی منتشر شده در ژورنال‌ها و مجموعه مقالات کنفرانس‌های معتبر استوار است. این احتمال وجود دارد که تحقیقاتی که به نتایج منفی یا غیرقابل توجه دست یافته‌اند، کمتر منتشر شده باشند (پدیده سوگیری انتشار). بنابراین، تصویر ارائه شده از عملکرد الگوریتم‌های هوش مصنوعی ممکن است تا حدی خوش‌بینانه‌تر از واقعیت باشد. همچنین، ممکن است تحقیقات در حال انجام یا نتایج اولیه که هنوز به طور رسمی منتشر نشده‌اند، در این بررسی لحاظ نشده باشند.

۲. دامنه و معیارهای جستجو و انتخاب مقالات:

اگرچه تلاش شده است تا با استفاده از کلمات کلیدی مناسب و جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر، پوشش جامعی از ادبیات مرتبط ارائه شود، اما همواره این احتمال وجود دارد که برخی مقالات

مرتبط، به‌ویژه مقالاتی که در ژورنال‌های کمتر شناخته‌شده یا به زبان‌های غیرانگلیسی منتشر شده‌اند، از دید این پژوهش پنهان مانده باشند. همچنین، معیارهای ورود و خروج تعریف شده برای انتخاب مقالات، هرچند برای حفظ تمرکز و کیفیت ضروری هستند، اما ممکن است منجر به حذف برخی مطالعات جالب توجه شده باشند.

۳. عدم امکان انجام فراتحلیل کمی جامع: (Quantitative Meta-analysis)

با توجه به تنوع بسیار زیاد در پایگاه‌های داده مورد استفاده، جمعیت نمونه، پروتکل‌های پیش‌پردازش، ویژگی‌های استخراج شده، الگوریتم‌های یادگیری ماشین، و معیارهای ارزیابی در مطالعات مختلف، انجام یک فراتحلیل کمی دقیق و جامع که بتواند عملکرد الگوریتم‌ها را به طور مستقیم و عددی با هم مقایسه کند، بسیار دشوار و در بسیاری از موارد غیرممکن است. بنابراین، بخش‌های مقایسه‌ای این پژوهش عمدتاً بر اساس تحلیل کیفی روندها و نتایج گزارش شده در مطالعات منفرد استوار بوده است.

۴. تکیه بر کیفیت گزارش‌دهی مطالعات اولیه:

دقت و جامعیت نتایج و تفسیرهای ارائه شده در این پژوهش، به طور مستقیم به کیفیت، دقت، و کامل بودن اطلاعات گزارش شده در مقالات اولیه مورد بررسی بستگی دارد. در صورتی که مطالعات اولیه دارای نقص در روش‌شناسی، گزارش‌دهی ناقص نتایج، یا سوگیری‌های پنهان باشند، این موارد می‌تواند بر یافته‌های این پژوهش نیز تأثیر بگذارد.

۵. تمرکز عمدۀ بر مدالیت‌های MRI و EEG:

اگرچه MRI و EEG دو مدالیت بسیار مهم و پرکاربرد در تحقیقات آلزایمر با استفاده از هوش مصنوعی هستند، اما این پژوهش تمرکز کمتری بر سایر مدالیت‌های تشخیصی بالقوه مانند تصویربرداری PET (آمیلوئید، تاو، FDG، بیومارکرهای مایع مغزی-خاعی (CSF)، داده‌های ژنتیکی، یا بیومارکرهای خونی داشته است. ادغام این مدالیت‌ها با MRI و EEG می‌تواند منجر به نتایج جامع‌تری شود که ممکن است در این پژوهش به طور کامل به آن پرداخته نشده باشد (بسته به دامنه دقیق تعریف شده برای مقاله).

۶. عدم انجام آزمایش عملی یا اعتبارسنجی بالینی در این تحقیق خاص:

این پژوهش یک مطالعه مروری و تحلیلی است و شامل پیاده‌سازی عملی الگوریتم‌ها بر روی داده‌های جدید یا انجام اعتبارسنجی بالینی یافته‌ها در یک محیط واقعی نمی‌باشد. بنابراین، نتایج و نتیجه‌گیری‌های آن باید در چارچوب یک بررسی نظری و مبتنی بر ادبیات موجود تفسیر شوند.

۷. سرعت بالای پیشرفت در حوزه هوش مصنوعی:

حوزه هوش مصنوعی، به‌ویژه یادگیری عمیق، با سرعت بسیار زیادی در حال پیشرفت است و

الگوریتم‌ها، معماری‌ها، و تکنیک‌های جدید به طور مداوم در حال ظهور هستند. این احتمال وجود دارد که برخی از آخرین پیشرفت‌ها که پس از تکمیل فرآیند جستجو و نگارش این پژوهش رخ داده‌اند، در آن لحاظ نشده باشند.

اذعان به این محدودیت‌ها به معنای کم‌ارزش کردن یافته‌های این پژوهش نیست، بلکه به ارائه یک دیدگاه واقع‌بینانه و متعادل از وضعیت فعلی دانش در این حوزه کمک کرده و زمینه‌هایی را برای تحقیقات آتی که می‌توانند این محدودیت‌ها را برطرف کنند، مشخص می‌سازد.

۵-۴. پیشنهادات برای تحقیقات آتی (Suggestions for Future Research)

حوزه کاربرد هوش مصنوعی (AI) در تشخیص بیماری آلزایمر با استفاده از داده‌های MRI و EEG، با وجود پیشرفت‌های قابل توجه، همچنان یک زمینه تحقیقاتی پویا و در حال تکامل است که فرصت‌های زیادی برای نوآوری و بهبود در آینده دارد. بر اساس یافته‌ها، بحث‌ها و محدودیت‌های مطرح شده در این پژوهش، می‌توان پیشنهادات زیر را برای هدایت تحقیقات آتی در این حوزه ارائه داد:

۵-۴-۱. توسعه الگوریتم‌های دقیق‌تر، قوی‌تر (Robust) و قابل تفسیرتر

• بهبود معماری‌های یادگیری عمیق:

- تحقیق و توسعه بر روی معماری‌های جدید و کارآمدتر شبکه‌های عصبی کانولوشنی (CNNs) و شبکه‌های عصبی بازگشتی (RNNs) که به طور خاص برای داده‌های پیچیده MRI و EEG و وظایف مرتبط با آلزایمر طراحی شده باشند. این می‌تواند شامل معماری‌های سبک‌تر (با پارامترهای کمتر) برای کاهش نیاز به داده و منابع محاسباتی، یا معماری‌هایی با قابلیت بهتر در یادگیری ویژگی‌های فضایی-زمانی پیچیده باشد.

- کاوش در مورد استفاده از مکانیزم‌های توجه (Attention Mechanisms) در مدل‌های یادگیری عمیق برای کمک به تمرکز بر روی ویژگی‌ها یا نواحی مهم‌تر در داده‌ها.

• پیشرفت در هوش مصنوعی قابل توضیح (Explainable AI - XAI)

- توسعه و اعتبارسنجی روش‌های XAI که بتوانند به طور مؤثر و قابل فهم برای پزشکان، دلایل تصمیم‌گیری مدل‌های "جعبه سیاه" یادگیری عمیق را در زمینه آلزایمر توضیح دهند. این امر برای جلب اعتماد و تسهیل پذیرش بالینی این مدل‌ها بسیار حیاتی است.

- تلاش برای ایجاد مدل‌هایی که ذاتاً قابل تفسیرتر باشند، بدون اینکه لزوماً عملکرد آن‌ها به طور قابل توجهی کاهش یابد.

- توسعه مدل‌های مقاوم به نویز و آرتیفکت:

- با توجه به حساسیت بالای EEG به آرتیفکت‌ها، نیاز به توسعه الگوریتم‌های یادگیری ماشین و یادگیری عمیق وجود دارد که یا بتوانند به طور خودکار آرتیفکت‌ها را شناسایی و حذف کنند، یا نسبت به حضور آن‌ها مقاوم‌تر باشند و بتوانند سیگنال مفید را از نویز جدا کنند.

- بهره‌برداری از روش‌های یادگیری با داده‌های محدود یا برچسب‌گذاری ضعیف:

- تحقیق در مورد کاربرد یادگیری خودنظارتی (**Self-supervised learning**) که در آن، مدل از خود داده‌های بدون برچسب برای یادگیری نمایش‌های مفید استفاده می‌کند (مثلاً با پیش‌بینی بخش‌های حذف شده از یک تصویر یا سیگنال).
- استفاده از یادگیری نیمه‌نظارتی (**Semi-supervised learning**) که از ترکیب تعداد کمی داده برچسب‌دار با حجم زیادی داده بدون برچسب برای آموزش مدل بهره می‌برد.
- توسعه روش‌های یادگیری انتقالی (**Transfer learning**) مؤثرتر که امکان انتقال دانش از مجموعه داده‌های بزرگ و مرتبط (حتی از دامنه‌های دیگر) به وظایف مرتبط با آلزایمر با داده‌های محدود را فراهم کنند.
- بررسی پتانسیل یادگیری فدرال (**Federated learning**) برای آموزش مدل‌ها بر روی داده‌های توزیع‌شده در چندین مرکز بدون نیاز به اشتراک‌گذاری داده‌های خام و با حفظ حریم خصوصی.

- کاوش در مورد کاربرد یادگیری تقویتی: (**Reinforcement Learning - RL**)

- RL می‌تواند برای بهینه‌سازی پروتکل‌های تشخیصی (مثلاً تعیین توالی بهینه از آزمایش‌ها برای رسیدن به تشخیص)، شخصی‌سازی برنامه‌های درمانی، یا حتی در توسعه ابزارهای توانبخشی شناختی مبتنی بر AI مورد استفاده قرار گیرد.

۲-۴-۵. تمرکز بر روی داده‌های طولی و مدل‌سازی پیشرفت بیماری

- توسعه مدل‌هایی برای تحلیل مؤثر داده‌های طولی:

- بیماری آلزایمر یک فرآیند دینامیک است. نیاز به توسعه الگوریتم‌های یادگیری ماشین (مانند مدل‌های مبتنی بر RNN، مدل‌های حالت-فضا، یا CNNهای فضایی-زمانی) (وجود دارد که بتوانند از اطلاعات حاصل از چندین نقطه زمانی از داده‌های MRI، EEG و سایر بیومارکرها برای یک فرد، به طور مؤثر استفاده کنند).

- پیش‌بینی دقیق‌تر نرخ و مسیر پیشرفت بیماری در سطح فردی:

- فراتر از طبقه‌بندی تشخیصی، توسعه مدل‌هایی که بتوانند نرخ پیشرفت بیماری (مثلاً کاهش امتیازات شناختی در طول زمان یا سرعت آتروفری مغزی) را برای هر بیمار به صورت جداگانه پیش‌بینی کنند، برای برنامه‌ریزی مراقبت و ارزیابی اثربخشی درمان‌ها بسیار مهم است.

- شناسایی عواملی که بر مسیر پیشرفت بیماری تأثیر می‌گذارند:

- با استفاده از مدل‌های AI و داده‌های طولی، می‌توان به بررسی این موضوع پرداخت که کدام عوامل (ژنتیکی، محیطی، بیومارکری) بیشترین تأثیر را بر سرعت و الگوی پیشرفت بیماری در زیرگروه‌های مختلف بیماران دارند.

- مدل‌سازی ناهمگونی در پیشرفت آلزایمر و شناسایی زیرگروه‌های بیماری:

- تحقیق در مورد استفاده از روش‌های یادگیری بدون نظارت (مانند خوشه‌بندی) بر روی داده‌های طولی برای شناسایی زیرگروه‌های مختلف بیماران با الگوهای پیشرفت متفاوت، که می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمندتر کمک کند.

۳-۴-۵. توسعه و اعتبارسنجی سیستم‌های کمک تشخیصی یکپارچه برای استفاده بالینی

- ادغام مؤثرتر و هوشمندانه‌تر داده‌های چندوجهی:

- توسعه روش‌های پیشرفته‌تر برای ترکیب اطلاعات از MRI, EEG, PET, CSF ، داده‌های بالینی، شناختی، و ژنتیکی، با در نظر گرفتن روابط پیچیده و مکمل بین این مدالیته‌ها.
- تحقیق در مورد اینکه کدام ترکیب از مدالیته‌ها برای کدام وظیفه تشخیصی یا پیش‌بینی‌کننده (مثلاً تشخیص MCI از HC در مقابل پیش‌بینی تبدیل MCI) بیشترین ارزش افزوده را دارد.

- طراحی سیستم‌های کاربرپسند و قابل ادغام در جریان کاری بالینی:

- سیستم‌های AI باید به گونه‌ای طراحی شوند که استفاده از آن‌ها برای پزشکان و سایر متخصصان سلامت آسان باشد، خروجی‌های قابل فهم و قابل اقدام ارائه دهند، و به راحتی در سیستم‌های اطلاعات بیمارستانی و جریان کاری موجود ادغام شوند.

- انجام کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر، چندمرکزی و در دنیای واقعی:

- برای ارزیابی واقعی سودمندی بالینی، ایمنی، و مقرون به صرفه بودن سیستم‌های AI، نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی دقیق و با طراحی مناسب در محیط‌های بالینی واقعی و بر روی جمعیت‌های متنوع وجود دارد.

- **توجه به مسائل مربوط به پیاده‌سازی و پذیرش در دنیای واقعی:**

- شامل بررسی عواملی مانند هزینه، دسترسی به فناوری، نیاز به آموزش کاربران، و تأثیر بر رابطه پزشک و بیمار.

۴-۴-۵. بررسی کاربرد هوش مصنوعی برای سایر بیماری‌های عصبی و فراتر از تشخیص

- **گسترش کاربرد تکنیک‌های موفق به سایر دمانس‌ها و بیماری‌های نورودژنراتیو:**

- بسیاری از الگوریتم‌ها و روش‌های توسعه‌یافته برای آلزایمر می‌توانند برای تشخیص و طبقه‌بندی سایر انواع دمانس (مانند دمانس با اجسام لویی، دمانس فرونتوتیمپورال، دمانس عروقی) و سایر بیماری‌های نورودژنراتیو (مانند بیماری پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس) نیز تطبیق داده شده و مورد استفاده قرار گیرند.

- **استفاده از AI برای اهدافی فراتر از تشخیص و طبقه‌بندی:**

- **پایش پاسخ به درمان:** توسعه مدل‌هایی که بتوانند اثربخشی درمان‌های مختلف را در سطح فردی پایش و پیش‌بینی کنند.
- **شناسایی اهداف درمانی جدید و کمک به طراحی دارو:** با استفاده از AI برای تحلیل داده‌های بزرگ بیولوژیکی و کشف مسیرهای پاتولوژیک جدید.
- **توسعه ابزارهای توانبخشی شناختی و رفتاری مبتنی بر AI:** برای کمک به بهبود یا حفظ عملکردهای شناختی و مدیریت علائم رفتاری در بیماران.

- **تحقیق در مورد بیومارکرهای دیجیتال (Digital Biomarkers):**

- کاوش در مورد استفاده از داده‌های جمع‌آوری شده از دستگاه‌های پوشیدنی (مانند ساعت‌های هوشمند، ردیاب‌های فعالیت)، تلفن‌های هوشمند (مانند الگوهای گفتار، تایپ، یا استفاده از اپلیکیشن‌ها)، یا تعاملات آنلاین برای پایش شناختی، رفتاری، و عملکردی در درازمدت و در محیط طبیعی افراد AI. می‌تواند نقش کلیدی در تحلیل این داده‌های پیچیده و استخراج بیومارکرهای دیجیتال برای تشخیص زودهنگام یا پایش پیشرفت آلزایمر ایفا کند.

• توجه بیشتر به مسائل اخلاقی، قانونی، و اجتماعی (ELSI - Ethical, Legal, and Social Implications):

- توسعه چارچوب‌ها و دستورالعمل‌های اخلاقی برای استفاده مسئولانه و منصفانه از AI در تشخیص و مراقبت از بیماران آلزایمر.
 - تحقیق در مورد چگونگی کاهش سوگیری در الگوریتم‌ها و تضمین دسترسی عادلانه به این فناوری‌ها برای تمامی گروه‌های جمعیتی.
 - بررسی پیامدهای اجتماعی و روانی تشخیص زودهنگام یا پیش‌نشانه‌ای با استفاده از AI.
- با پیگیری این مسیرهای تحقیقاتی، امید می‌رود که حوزه کاربرد هوش مصنوعی در بیماری آلزایمر بتواند به پیشرفت‌های قابل توجهی دست یافته و در نهایت به بهبود زندگی میلیون‌ها نفر در سراسر جهان که تحت تأثیر این بیماری قرار دارند، کمک نماید.