

Αυτόματη ανάλυση λειτουργίας εγκεφάλου σε άτομα με τη νόσο Alzheimer  
βασισμένη στον αλγόριθμο τυχαίων δασών

Η  
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Υποβάλλεται στην

ορισθείσα από την Γενική Συνέλευση Ειδικής Σύνθεσης  
του Τμήματος Πληροφορικής  
Εξεταστική Επιτροπή

από την

Ευανθία Τριπολίτη

ως μέρος των Υποχρεώσεων

για τη λήψη

του

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

Μάρτιος 2012

## Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Γεώργιος Μανής

Επίκουρος Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
(επιβλέπων)

Δημήτρης Φωτιάδης

Καθηγητής του Τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αριστείδης Λύκας

Αναπληρωτής Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνα Νικήτα

Καθηγήτρια της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του  
Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου

Ηλίας Μαγκλογιάννης

Επίκουρος Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στην Βιοϊατρική του  
Πανεπιστημίου Στερεάς Ελλάδας

Χριστόφορος Νίκου

Επίκουρος Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωνσταντίνος Μπλέκας

Επίκουρος Καθηγητής του Τμήματος Πληροφορικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

## **ΑΦΙΕΡΩΣΗ**

---

Αφιερώνω την παρούσα εργασία στην οικογένειά μου και εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου για την υλική και την ηθική υποστήριξη που μου έχει προσφέρει καθώς και την ανεκτίμητη συμβολή της στις προσπάθειες, την εξέλιξη και τις επιλογές μου.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

---

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους βοήθησαν για να υλοποιηθεί αυτή η εργασία και ιδιαίτερα τον κ. Δημήτριο Ι. Φωτιάδη, Καθηγητή του Τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και τον κ. Γεώργιο Μανή, Επίκουρο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για τις οδηγίες και τις κατευθύνσεις που μου έδωσαν και τη συνεχή καθοδήγησή τους πάνω στο θέμα. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστώ τον κ. Αριστείδη Λύκα, Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την υποστήριξη και τη συνεργασία, καθώς επίσης και την κα. Μαρία Αργυροπούλου, Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής για τις ιατρικές πληροφορίες που απαιτήθηκαν.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συνεργάτες του εργαστηρίου για την συνεχή τους υποστήριξη και κυρίως τους αγαπημένους μου φίλους Γιάννη Γκανιάτσα, Γιώργο & Μαρίνα Γκανιάτσα, Δημήτρη & Νικολέτα Βακατσά, Θοδωρή Γουβιά και Μαργαρίτα Παπασσάβα που ήταν δίπλα μου σε όλες τις όμορφες και δύσκολες στιγμές.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

	Σελ
ΑΦΙΕΡΩΣΗ	ii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	iii
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	iv
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	vii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	ix
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	xi
EXTENDED ABSTRACT IN ENGLISH	xiv
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Ορισμός άνοιας	1
1.2 Η νόσος Alzheimer	2
1.3 Συνεισφορά της παρούσας διατριβής	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ	11
2.1 Λειτουργικές μελέτες εγκεφάλου	12
2.2 Εγκεφαλική ενεργοποίηση	13
2.2.1 Ακολουθίες τύπου BOLD	13
2.2.2 Αντίδραση BOLD	14
2.3 Διαδικασία λήψης εικόνων – Τύποι fMRI πειραμάτων	17
2.3.1 Σχεδιασμός block	18
2.3.2 Σχεδιασμός event related	18
2.4 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της απεικόνισης fMRI	20
2.5 Χωρική και χρονική ανάλυση της απεικόνισης fMRI	20
2.5.1 fMRI χρονοσειρές	20
2.6 Εφαρμογές της τεχνικής fMRI	21
2.6.1 Γνωσιακή νευροεπιστήμη	21
2.6.2 Κλινικές εφαρμογές της fMRI	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	25
3.1 Μέθοδοι ανάλυσης εικόνων fMR για τον εντοπισμό διαφορών μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων	25
3.2 Μέθοδοι ανάλυσης εικόνων fMR για τη δημιουργία δείκτη διάγνωσης της νόσου Alzheimer	36
3.3 Περιληπτική αναφορά στις μεθόδους της βιβλιογραφίας	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER	57
4.1 Προεπεξεργασία των εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού	59
4.1.1 Διόρθωση στο χρόνο λήψης των τομών των 3D εικόνων fMR	60

4.1.2. Διόρθωση της κίνησης	61
4.1.3. Χωρική κανονικοποίηση	63
4.1.4. Φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου	64
4.2 Μοντελοποίηση των χρονοσειρών fMRI	65
4.2.1. Μέθοδοι ανάλυσης εικόνων fMR	66
4.2.2. Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα	67
4.2.3. Χρονικές συσχετίσεις	68
4.2.4. Χωρικές συσχετίσεις	70
4.2.5. Χωρο-χρονικές συσχετίσεις	72
4.2.6. Εκτίμηση της δομής συσχέτισης και της διακύμανσης	73
4.2.7. Δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης	74
4.3. Εξαγωγή χαρακτηριστικών	77
4.3.1. Χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer	77
4.3.2. Χαρακτηριστικά που εξήχθηκαν για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer	90
4.4. Επιλογή χαρακτηριστικών	100
4.4.1. Επιλογή χαρακτηριστικών βασισμένη στη συσχέτιση	105
4.5. Ταξινόμηση με χρήση των τυχαίων δασών και μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης	110
4.5.1. Ταξινόμηση με χρήση του αλγορίθμου τυχαίων δασών	110
4.5.2. Ταξινόμηση με χρήση τροποποιήσεων του αλγορίθμου τυχαίων δασών	120
4.5.3. Ταξινόμηση με χρήση των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης	128
4.6. Εξαγωγή κανόνων από τα δέντρα που συνθέτουν το τυχαίο δάσος	131
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗΣ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER</b>	135
5.1 Περιγραφή της βάσης δεδομένων	135
5.2 Αποτελέσματα προτεινόμενης μεθοδολογίας	141
5.2.1 Αποτελέσματα επιλογής χαρακτηριστικών	141
5.2.2 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση του αλγορίθμου τυχαίων δασών	143
5.2.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των τροποποιήσεων του αλγορίθμου τυχαίων δασών.	144
5.2.4 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης	147
5.2.5 Σύγκριση των αλγορίθμων ταξινόμησης	149
5.2.6 Αποτελέσματα εφαρμογής των κανόνων που εξήχθηκαν	151
5.2.7 Σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τη βιβλιογραφία	154
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ ΤΥΧΑΙΩΝ ΔΑΣΩΝ</b>	161
6.1 Τροποποιήσεις του μηχανισμού κατασκευής των ταξινομητών των τυχαίων δασών	165
6.2 Τροποποιήσεις του μηχανισμού ψηφοφορίας των τυχαίων δασών	168
6.2.1 Τροποποιήσεις που αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων	169
6.2.2 Τροποποιήσεις που επιλέγουν υποσύνολα δέντρων των τυχαίων δασών	169
6.3 Τροποποιήσεις του μηχανισμού κατασκευής και ψηφοφορίας των τυχαίων δασών	178
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΤΥΧΑΙΩΝ ΔΑΣΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	181
7.1 Περιγραφή των συνόλων δεδομένων	181

7.2 Αποτελέσματα τροποποιήσεων που επηρεάζουν το μηχανισμό κατασκευής του δάσους	184
7.3 Αποτελέσματα τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους	189
7.4 Αποτελέσματα τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό κατασκευής και ψηφοφορίας του δάσους	199
7.5 Στατιστική σύγκριση όλων των τροποποιήσεων	203
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. καθορισμός του μεγέθους του συλλογικού ταξινομητή	209
8.1 Μέθοδοι καθορισμού του μεγέθους του συλλογικού ταξινομητή	210
8.2 Προτεινόμενη μεθοδολογία για το δυναμικό καθορισμό του μεγέθους του τυχαίου δάσους	215
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΟΥ ΣΥΛΛΟΓΙΚΟΥ ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	223
9.1 Περιγραφή των συνόλων δεδομένων	223
9.2 Αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας	223
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ	237
10.1 Συμπεράσματα	237
10.2 Μελλοντική εργασία	239
ΟΡΟΛΟΓΙΑ	241
ΛΙΣΤΑ ΣΥΜΒΟΛΩΝ	245
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	257
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ	281
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ	285

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

---

Πίνακας	Σελ
4.1 Χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer	88
4.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά - Ηλικία	91
4.3 Δημογραφικά χαρακτηριστικά - Φύλο	91
4.4 Χαρακτηριστικά συμπεριφοράς – Αριθμός χαμένων αντιδράσεων	92
4.5 Δημογραφικά χαρακτηριστικά – Χρόνος αντίδρασης	92
4.6 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μοντέλων αναζήτησης [240].	104
4.7 Δείγμα εξαγόμενων κανόνων.	133
5.1 Υποσύνολα δεδομένων προτού εφαρμοσθεί η διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών.	140
5.2 Υποσύνολα δεδομένων μετά την επιλογή χαρακτηριστικών.	142
5.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης χρησιμοποιώντας τον κλασσικό αλγόριθμο τυχαίων δασών.	143
5.4 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των τροποποιήσεων RF with ReliefF και RF with me.	145
5.5 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των τροποποιήσεων ανάθεσης βαρών στις ψήφους των δέντρων.	146
5.6 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των τροποποιήσεων me with wv-1 και me with wv-3.	147
5.7 Αποτελέσματα ταξινόμησης χρησιμοποιώντας SVM και 10FSCV.	148
5.8 Αποτελέσματα ταξινόμησης χρησιμοποιώντας SVM και LOO.	149
5.9 Σύγκριση SVM και κλασσικού αλγορίθμου τυχαίων δασών.	150
5.10 Σύγκριση two-stage SVM με τα τυχαία δάση και κανόνες.	151
5.11 Αποτελέσματα εφαρμογής κανόνων για το πρόβλημα των 2 ομάδων.	152
5.12 Αποτελέσματα εφαρμογής κανόνων για το πρόβλημα των 3 ομάδων.	153
5.13 Αποτελέσματα εφαρμογής κανόνων για το πρόβλημα των 4 ομάδων.	153
5.14 Αποτελέσματα εφαρμογής του τελικού συνόλου κανόνων.	154
5.15 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία.	155
6.1 Τροποποιήσεις του αλγορίθμου τυχαίων δασών.	165
6.2 Μέτρα ποικιλομορφίας.	174
6.3 Δείκτες εύρεσης του βέλτιστου αριθμού ομάδων.	178
7.1 Συνοπτική περιγραφή των συνόλων δεδομένων.	182
7.2 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον αριθμό των χαρακτηριστικών που συμμετέχουν στη διάσπαση των κόμβων των δέντρων.	185
7.3 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον εκτιμητή των χαρακτηριστικών σε κάθε κόμβο των δέντρων.	186
7.4 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επηρεάζουν και τον αριθμό και τον εκτιμητή των χαρακτηριστικών.	186
7.5 Win/Loss/Tie ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν την κατασκευή των δέντρων του τυχαίου δάσους.	187



7.6 Two tail paired t test ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν την κατασκευή των δέντρων του τυχαίου δάσους.	187
7.7 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων.	190
7.8 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επιλέγουν δέντρα.	192
7.9 Win/Loss/Tie ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας – Ανάθεση βαρών.	194
7.10 Two tail paired t test ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας – Ανάθεση βαρών.	194
7.11 Win/Loss/Tie ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας – Επιλογή δέντρων.	195
7.12 Two tail paired t test ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας – Επιλογή δέντρων.	195
7.13 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό κατασκευής και τον μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους.	200
7.14 Win/Loss/Tie ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν και τον μηχανισμό κατασκευής και τον μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους.	202
7.15 Two tail paired t test ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν και τον μηχανισμό κατασκευής και τον μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους.	203
7.16 Αποτελέσματα Friedman test και Iman and Davenport test.	204
7.17 Average Macro και Micro accuracy, average rank και συνολική Win/Loss/Tie ανάλυση.	207
9.1 Περιγραφή των συνόλων δεδομένων.	224
9.2 Βέλτιστο μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή.	224
9.3 Μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή το οποίο προέκυψε από την εφαρμογή του πρώτου κριτηρίου.	225
9.4 Μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή το οποίο προέκυψε από την εφαρμογή του δεύτερου κριτηρίου και την καμπύλη της ακρίβειας.	228
9.5 Μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή το οποίο προέκυψε από την εφαρμογή του δεύτερου κριτηρίου και την καμπύλη της συσχέτισης.	229
9.6 Μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή το οποίο προέκυψε από την εφαρμογή του τρίτου κριτηρίου.	230
9.7 Σύγκριση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τα βέλτιστα αποτελέσματα στα σημεία που παρουσιάστηκε διαφωνία. Χρήση του πρώτου κριτηρίου.	231
9.8 Σύγκριση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τα βέλτιστα αποτελέσματα στα σημεία που παρουσιάστηκε διαφωνία. Χρήση του δεύτερου κριτηρίου και της καμπύλης της ακρίβειας.	232
9.9 Σύγκριση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τα βέλτιστα αποτελέσματα στα σημεία που παρουσιάστηκε διαφωνία. Χρήση του δεύτερου κριτηρίου και της καμπύλης της συσχέτισης.	233
9.10 Σύγκριση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τα βέλτιστα αποτελέσματα στα σημεία που παρουσιάστηκε διαφωνία. Χρήση του τρίτου κριτηρίου.	234
9.11 Διαστήματα στο οποία κυμαίνονται οι διαφορές της ακρίβειας, του Brier Score και της συσχέτισης στα σημεία διαφωνίας.	235
9.12 Σημείο τερματισμού της προτεινόμενης μεθοδολογίας όταν χρησιμοποιείται το τρίτο κριτήριο.	235

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

---

Σχήμα	Σελ
1.1 Ποσοστά εμφάνισης γνωστών μορφών άνοιας.	2
1.2 Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer [4].	3
1.3 Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer [5,6].	3
1.4 Επίπτωση και επιπολασμός της νόσου Alzheimer.	4
4.1 Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας.	58
4.2 Διόρθωση του χρόνου λήψης των τομών.	60
4.3 Διόρθωση κίνησης [54].	62
4.4 Εύρος Gaussian πυρήνα [30].	65
4.5 Κατηγοριοποίηση μεθόδων ανάλυσης εικόνων fMR.	67
4.6 Εντοπισμός ενεργοποιημένων περιοχών.	77
4.7 Περιοχές ενδιαφέροντος (BA6, BA7, BA8, BA9, BA10, BA17, BA18, BA19, BA39, BA 40).	96
4.8 Γειτονικά εικονοστοιχεία.	96
4.9 Σχήμα καμπύλης BOLD.	97
4.10 Αιμοδυναμικό μοντέλο [234].	99
4.11 Μοντέλο Balloon [234].	99
4.12 Αποτελέσματα του αιμοδυναμικού μοντέλου.	100
4.13 Τεχνική φίλτρου για την επιλογή χαρακτηριστικών [235].	103
4.14 Wrapper τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών [235].	103
4.15 Διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών βασισμένη στη συσχέτιση [235].	109
4.16 Ο αλγόριθμος τυχαίων δασών [236].	113
4.17 Γραμμικά διαχωρίσιμο πρόβλημα με χρήση SVM [276].	130
4.18 Ένα από τα επιλεγμένα δέντρα του δάσους. Με κόκκινο οι κανόνες που εξήχθησαν από το δέντρο.	132
5.1 Πληροφορίες οι οποίες λήφθηκαν κατά τη διάρκεια του πειράματος fMRI.	136
5.2 Στοιχεία μαγνητικού τομογράφου.	137
5.3 Πρωτόκολλο λήψης ανατομικών και λειτουργικών δεδομένων.	137
5.4 Τρόπος εναλλαγής συνθηκών διέγερσης σε κάθε επανάληψη.	139
6.1 Κατηγοριοποίηση τροποποιήσεων του αλγορίθμου τυχαίων δασών.	164
7.1 Σύγκριση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον τρόπο κατασκευής του δάσους.	188
7.2 Σύγκριση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον τρόπο ψηφοφορίας του δάσους και βασίζονται στους κοντινότερους γείτονες.	196
7.3 Σύγκριση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον τρόπο ψηφοφορίας του δάσους και βασίζονται σε τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών.	197
7.4 Σύγκριση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον τρόπο ψηφοφορίας του δάσους και βασίζονται σε τεχνικές ομαδοποίησης. (α) Σύγκριση Clustering RF με όλες τις τροποποιήσεις της ίδιας κατηγορίας, (β) Σύγκριση Clustering RF με	

- τροποποιήσεις που βασίζονται σε τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών, (γ)  
Σύγκριση Clustering RF με τροποποιήσεις που βασίζονται στους κοντινότερους  
γείτονες. 198
- 7.5 Σύγκριση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν και τον τρόπο κατασκευής και τον  
τρόπο ψηφοφορίας. 201
- 7.6 Αποτελέσματα του Bonferroni-Dunn test. 205
- 8.1 Διάγραμμα προτεινόμενης μεθοδολογίας. 217
- 8.2 Γραφική απεικόνιση του αποτελέσματος της προτεινόμενης μεθοδολογίας. Το  
σημείο στον κύκλο δηλώνει το βέλτιστο αριθμό δέντρων τον οποίο δίνει ως  
έξοδο η μεθοδολογία. 219
- 8.3 Γραφική απεικόνιση του αποτελέσματος της προτεινόμενης μεθοδολογίας  
χρησιμοποιώντας το τρίτο κριτήριο. Το σημείο στον κύκλο δηλώνει το  
βέλτιστο αριθμό δέντρων τον οποίο δίνει ως έξοδο η μεθοδολογία. Το σημείο  
στο ορθογώνιο δείχνει το σημείο όπου τερματίζει η μέθοδος. 221

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

Ευανθία Τριπολίτη του Ελευθερίου και της Δέσποινας. PhD, Τμήμα Πληροφορικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Μάρτιος 2012, Αυτόματη Ανάλυση Λειτουργίας Εγκεφάλου σε Άτομα με τη νόσο Alzheimer βασισμένη στον Αλγόριθμο Τυχαίων Δασών. Επιβλέπωντας: Γεώργιος Μανής.

Αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η ανάπτυξη αυτόματης μεθόδου για την ανάλυση της λειτουργίας του εγκεφάλου σε άτομα με τη νόσο Alzheimer και πιο συγκεκριμένα για τη διάγνωση της νόσου του Alzheimer και τον διαχωρισμό των σταδίων εξέλιξης αυτής. Η μέθοδος βασίζεται στην επεξεργασία και ανάλυση εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) καθώς επίσης και σε τεχνικές μηχανικής μάθησης (αλγόριθμοι ταξινόμησης).

Η προτεινόμενη μέθοδος αποτελείται από έξι βήματα. Αρχικά οι εικόνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού επεξεργάζονται τόσο ως προς το χρόνο όσο και ως προς το χώρο προκειμένου να απομακρυνθούν τα τεχνικά σφάλματα και η μετέπειτα ανάλυση να επιτρέψει τη λήψη αποτελεσμάτων υψηλής ακρίβειας (βήμα 1<sup>ο</sup>). Στη συνέχεια από τις προεπεξεργασμένες εικόνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού εξάγονται οι χρονοσειρές οι οποίες μοντελοποιούνται με τη χρήση γενικευμένων γραμμικών μοντέλων με σκοπό τη δημιουργία των χαρτών ενεργοποίησης (βήμα 2<sup>ο</sup>). Οι χάρτες ενεργοποίησης χρησιμοποιούνται ώστε να εξαχθούν χαρακτηριστικά τα οποία εκφράζουν την ενεργοποίηση και την αιμοδυναμική απόκριση του εγκεφάλου του ατόμου που δέχεται το ερέθισμα κατά τη λήψη των λειτουργικών απεικονίσεων. Επιπλέον από τις λειτουργικές απεικονίσεις εξάγεται ένας δείκτης για την κίνηση του κρανίου κατά τη διάρκεια εκτέλεσης του πειράματος. Οι ανατομικές εικόνες μαγνητικού συντονισμού αξιοποιούνται για την εξαγωγή χαρακτηριστικών που να εκφράζουν την ατροφία του εγκεφάλου που πιθανά να έχει προκαλέσει η νόσος (βήμα 3<sup>ο</sup>). Τα χαρακτηριστικά αυτά σε συνδυασμό με δημογραφικά στοιχεία (ηλικία και φύλο) και με στοιχεία συμπεριφοράς (χρόνος αντίδρασης στο ερέθισμα) αξιολογούνται ως προς την συνεισφορά τους στη διάγνωση της νόσου και στο προσδιορισμό του σταδίου εξέλιξης αυτής. Σε μια διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών (βήμα 4<sup>ο</sup>), βασισμένη σε μέτρα της θεωρίας της πληροφορίας, μόνο τα χαρακτηριστικά με την μεγαλύτερη συνεισφορά στη διάγνωση της νόσου χρησιμοποιούνται στο επόμενο βήμα της ταξινόμησης (βήμα 5<sup>ο</sup>). Αξιολογούνται δύο διαφορετικοί ταξινομητές ως προς την ακρίβεια της ταξινόμησης, την ευαισθησία και την εξειδίκευση. Οι ταξινομητές αυτοί είναι τα τυχαία δάση (Random Forests - RF) και οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines - SVM). Στην συνέχεια (βήμα 6<sup>ο</sup>), τα δέντρα απόφασης τα οποία συνθέτουν το τυχαίο δάσος μετατρέπονται σε κανόνες, οι οποίοι συνδυάζουν τις πληροφορίες που εμπερικλείονται στα χαρακτηριστικά, και παρέχουν

την απόφαση αν ο ασθενής πάσχει από τη νόσο ή όχι και αν πάσχει σε ποιο στάδιο βρίσκεται (πρώιμο ή προχωρημένο).

Η μέθοδος αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα τα οποία προήλθαν από 41 άτομα (14 νεαρά φυσιολογικά άτομα, 14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα, 13 ηλικιωμένα παθολογικά άτομα). Παρατηρήσαμε ότι από τους αλγορίθμους ταξινόμησης τα καλύτερα αποτελέσματα για το πρόβλημα της διάγνωσης της νόσου και των προσδιορισμό των σταδίων εξέλιξης προέκυψαν με τη χρήση του αλγορίθμου τυχαίων δασών, γεγονός το οποίο μπορεί να αποδοθεί στο ότι οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης αποτελούν ένα μεμονωμένο μοντέλο ταξινόμησης ενώ τα τυχαία δάση είναι ένας συλλογικός ταξινομητής. Προς αυτή την κατεύθυνση, προτείνονται τροποποιήσεις του αλγορίθμου τυχαίων δασών οι οποίες βελτιώνουν τη δυνατότητα ταξινόμησης του αλγορίθμου. Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις στοχεύουν στην αύξηση της ισχύος του κάθε ταξινομητή μέλους της συλλογής και στη μείωση της μεταξύ τους συσχέτισης, δεδομένου ότι το σφάλμα γενίκευσης του αλγορίθμου επηρεάζεται από τους δύο αυτούς παράγοντες. Για να το επιτύχουν επεμβαίνουν είτε στη διαδικασία κατασκευής των δέντρων του δάσους, είτε στον τρόπο με τον οποίο συνδυάζονται οι αποφάσεις των δέντρων προκειμένου να προκύψει η τελική απόφαση ταξινόμησης είτε και στο μηχανισμό κατασκευής και στο μηχανισμό ψηφοφορίας, μία προσέγγιση η οποία προτείνεται για πρώτη φορά.

Για την αξιολόγηση των μεθόδων χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά σύνολα δεδομένων τόσο ως προς το πεδίο εφαρμογής όσο και ως προς τον αριθμό χαρακτηριστικών και τον αριθμό των κλάσεων. Η αξιολόγηση των τροποποιήσεων έγινε ως προς την ακρίβεια της ταξινόμησης την οποία παρέχουν. Επιπλέον έγινε στατιστική ανάλυση ώστε να κριθεί αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων που έδωσαν οι παραπάνω τροποποιήσεις. Από τη μελέτη του αλγορίθμου τυχαίων δασών έγινε αντιληπτό ότι μία σημαντική παράμετρος για τα τυχαία δάση και γενικότερα για τους συλλογικούς ταξινομητές είναι ο αριθμός των ταξινομητών που συμμετέχουν στη συλλογή. Για το σκοπό αυτό στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής αναπτύχθηκε μέθοδος καθορισμού του αριθμού των δέντρων του δάσους δυναμικά, δηλαδή κατά τη διάρκεια κατασκευής των τυχαίων δασών. Η μέθοδος βασίζεται σε διαδικασία on-line fitting.

Δεν είναι η πρώτη φορά που το fMRI χρησιμοποιείται για τη μελέτη ασθενών με νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως η νόσο Alzheimer. Πολλές από τις μελέτες είναι ενδεικτικές για το πώς η συγκεκριμένη τεχνική μπορεί να αποτελέσει εργαλείο για τη διάγνωση νευρολογικών ανωμαλιών. Ωστόσο, όλες οι εργασίες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία εστιάζονται στο να εντοπίσουν τις διαφορές μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων με χρήση εικόνων fMR. Μόνο κάποιες από αυτές παρουσιάζουν ένα δείκτη για τη διάγνωση της νόσου του Alzheimer. Οι εργασίες επικεντρώνονται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου και κατ'επέκταση εξαρτώνται και από τον τύπο του ερεθίσματος ή της διαδικασίας που εκτελούν προκειμένου να ενεργοποιηθούν οι συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Επιπλέον, προϋποθέτουν ένα συγκεκριμένο σχεδιασμό του fMRI πειράματος (block design, event related) και βασίζονται σε ένα μόνο χαρακτηριστικό, κατά κύριο λόγο της ενεργοποίησης.

Σε αντίθεση με τις μελέτες αυτές στην παρούσα διδακτορική διατριβή προτείνουμε μία μέθοδο η οποία α) διαγιγνώσκει αν ο ασθενής πάσχει από τη νόσο

Alzheimer ή όχι, β) προσδιορίζει το στάδιο εξέλιξης της νόσου σε περίπτωση που αυτή υφίσταται, παρέχει ερμηνεία του αποτελέσματος μέσω των κανόνων που εξάγονται για τη διάγνωση της νόσου και τον προσδιορισμό του σταδίου της, γ) δεν περιορίζεται στο να εντοπίσει τι διαφοροποιείται στη λειτουργία του εγκεφάλου αλλά ποσοτικοποιεί τις διαφορές μέσω χαρακτηριστικών, δ) είναι ανεξάρτητη από τον τύπο του fMRI πειράματος και το είδος της διέγερσης, ε) αξιοποιεί όλες τις πληροφορίες του πειράματος, ζ) μπορεί εύκολα να προσαρμοστεί στη διάγνωση μίας νέας μορφή άνοιας ή στη διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων μορφών άνοιας.

## **EXTENDED ABSTRACT IN ENGLISH**

---

Evanthia Tripoliti, PhD. Automated Analysis of Brain Function in Patients with Alzheimer's Disease based on Random Forests Algorithm, Computer Science Department, University of Ioannina, Greece. March, 2012. Thesis Supervisor: George Manis.

The aim of this thesis is the development of an automated method for the analysis of the brain function in patients with Alzheimer's disease (AD). Based on the processing and analysis of functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) and on the utilization and improvement of machine learning techniques, we propose a method for the diagnosis of AD and the separation of stages of the disease progression.

The proposed method consists of six steps. First, the functional Magnetic Resonance Images were preprocessed, in spatial and time domain, to remove artefacts and the subsequent analysis to lead to reliable results (Step 1). The voxel time courses were extracted from the preprocessed images and they were modeled using a generalized linear model (Step 2). The result of the second step is the formation of a statistical parametric map for each subject. The activation maps were analyzed permitting thus the extraction of features describing the activation patterns and the hemodynamic response of the brain. The functional images were also used for the calculation of an index expressing the head movement during the conduction of the fMRI experiment. Additionally, the anatomic MRI images were exploited to extract features describing the atrophy of gray matter (Step 3). Those features, as well as, demographic details (age and sex) and behavioral data (median and average reaction time) were evaluated for their contribution to the diagnosis of AD and the monitoring of its progression. For this purpose a feature selection approach, based on information theory measures, was applied (Step 4). The selected features were supplied as input to the classification step (Step 5). The Random Forests algorithm and Support Vector Machines (SVMs) were evaluated for their classification accuracy, sensitivity and specificity. Finally, the trees that consist of the forest were converted to rules (Step 6). The rules combine the information, which is

encompassed to the features, and they provide the decision if the subject is suffering from AD. In case of positive diagnosis the rules determine the stage of progression (very mild or mild).

The method was evaluated using data from 41 subjects (14 healthy young, 14 healthy old, 13 demented old subjects). The data were made available at the fMRI Data Center (fMRIDC) by Buckner and his colleagues. The classification results, for the diagnosis of the disease and the progression of its stages, indicated that the Random Forests algorithm outperforms the Support Vector Machines. This can be attributed to the fact that Support Vector Machines are a single classification model while Random Forests is an ensemble classifier. Several authors, in the literature, have demonstrated the advantage of the ensemble methods over the individual classifier models and have noted that they significantly improve the performance of the learning. Taking into consideration the above issues we propose modifications of the Random Forests algorithm which improve its prediction performance. The suggested modifications intend to increase the strength and decrease the correlation of individual trees (two factors that affect the generalization error of the algorithm) and to improve the function which determines how the output of the base classifiers is combined. This is achieved by modifying the node splitting and the voting mechanisms. The novel feature of this thesis is that proposes modifications, not only for the improvement of the construction or the voting procedure but, for the first time, it examines the overall improvement of the Random Forests algorithm (a combination of construction and voting).

For the evaluation of the proposed modifications 14 datasets were used. Thirteen of them are publicly available at the UCI Machine Learning Repository. The datasets cover different areas of science and they consist of a different number of features and classes. We compare the proposed modifications in terms of accuracy and other heuristics reported in the literature. Also, a statistical comparison was conducted to examine if there is a statistical significant difference between the results of the above modifications. The study of the Random Forests algorithm revealed that a significant parameter of the algorithm and for the ensemble classifier in general, is the number of base classifiers which consist of the ensemble. In this thesis we develop a method for the dynamic determination (during the construction of the forest) of the number of base classifiers. The method is based on an on-line fitting procedure.

The fMRI technique has been employed in many studies in the literature concerning patients with neurodegenerative diseases such as AD. Most of the studies are indicative of how the specific technique can be used as a diagnostic tool for different neurological abnormalities. However, the studies reported in the literature focus on detecting differences between different healthy and demented subjects using fMRI. Only few of them present an index for the diagnosis of AD. They are concentrated on a specific anatomical region depending thus on the presentation of a



specific task for the activation of this region. In addition, they presuppose a specific type of fMRI experiment (block design, event related, resting-state) and they are using only one feature, activation, in order to extract conclusions.

On the contrary, the method proposed in this thesis not only diagnoses the AD but it specifies the stage of progression. It provides an explanation of the results through the rules that are extracted and it does not limited to detect differences between group of subjects but quantifies these differences through a number of features expressing a big part of the medical knowledge about AD. This is achieved by exploiting all the information provided by the fMRI experiment. Finally, it is independent form all the factors mentioned above and it can be easily adapted to the diagnosis of a new type or the differentiation between different types of dementia.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

---

- 1.1 Ορισμός της άνοιας
  - 1.2 Η νόσος Alzheimer
  - 1.3 Συνεισφορά της παρούσας διατριβής
- 

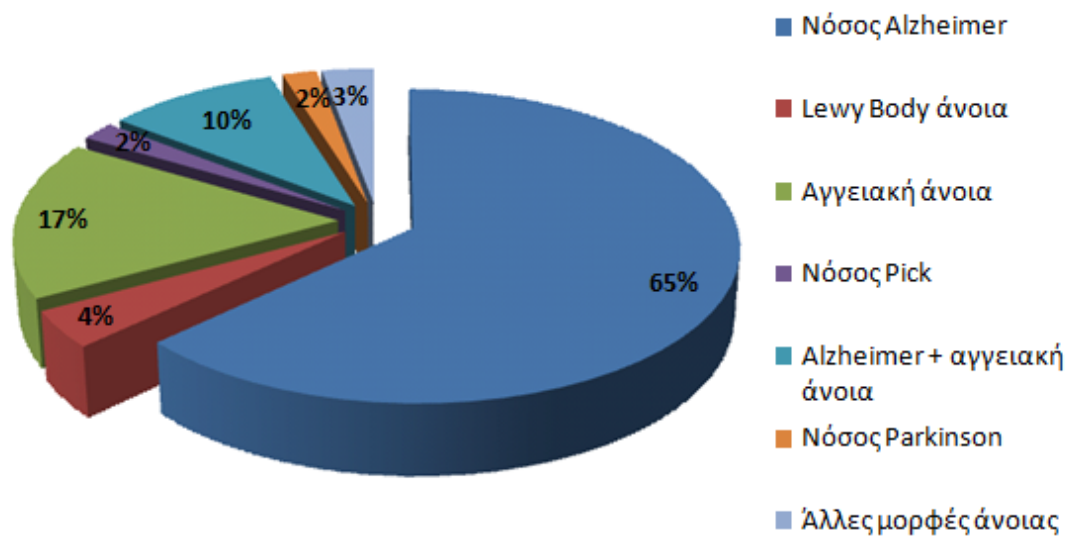
### 1.1 Ορισμός άνοιας

Η άνοια αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας, τα οποία αντιμετωπίζει σήμερα ο ανεπτυγμένος κυρίως κόσμος. Ο όρος «άνοια» αναφέρεται σε μια σειρά συμπτωμάτων που παρουσιάζουν συνήθως άτομα με νοσήματα του εγκεφάλου, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την καταστροφή και την απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων. Η απώλεια των κυττάρων αυτών είναι μια φυσιολογική διαδικασία, αλλά στα νοσήματα που οδηγούν σε άνοια αυτό εμφανίζεται με ταχύτερο ρυθμό και οδηγεί στη μη φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου[1].

Τα συμπτώματα της άνοιας περιλαμβάνουν σταδιακή και αργή επιδείνωση της ικανότητας του ατόμου να λειτουργεί, που δεν διορθώνεται. Η εγκεφαλική βλάβη προσβάλλει τη νοητική λειτουργία του ατόμου (μνήμη, προσοχή, συγκέντρωση, ομιλία, σκέψη κ.λ.π) και αυτό, με τη σειρά του, έχει αντίκτυπο στη συμπεριφορά και στην καθημερινή δραστηριότητα του ατόμου. Η άνοια δεν περιορίζεται μόνο στους εκφυλιστικούς τύπους της νόσου. Αναφέρεται σε ένα σύνδρομο που δεν ακολουθεί πάντα την ίδια πορεία εξέλιξης. Σε μερικές περιπτώσεις, η κατάσταση του ασθενούς μπορεί να βελτιωθεί ή να παραμείνει σταθερή για ορισμένο χρονικό διάστημα. Ένα μικρό ποσοστό περιπτώσεων άνοιας είναι θεραπεύσιμες ή δυνητικά αναστρέψιμες, αλλά η πλειονότητα των περιπτώσεων οδηγεί σε θάνατο [1].

Υπάρχουν διάφορες μορφές άνοιας οι οποίες διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: α) αυτές που επηρεάζουν τις περιοχές του φλοιού (φλοιϊκές άνοιες) και

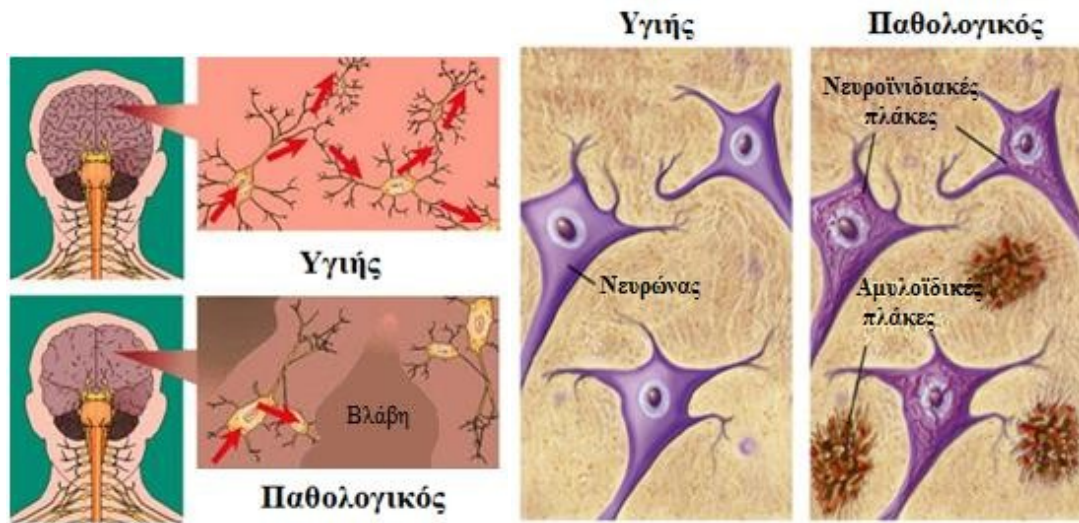
β) αυτές που επηρεάζουν περιοχές που βρίσκονται κάτω από το φλοιό (υποφλοιϊκές άνοιες). Στην πρώτη κατηγορία ανήκει η νόσος Alzheimer, η νόσος Pick και η νόσος Creutzfeldt-Jakob. Χαρακτηριστικά παραδείγματα της δεύτερης κατηγορίας είναι η νόσος Huntington και η νόσος Parkinson [1]. Στο Σχήμα 1.1 τα ποσοστά εμφάνισης των γνωστών μορφών άνοιας.



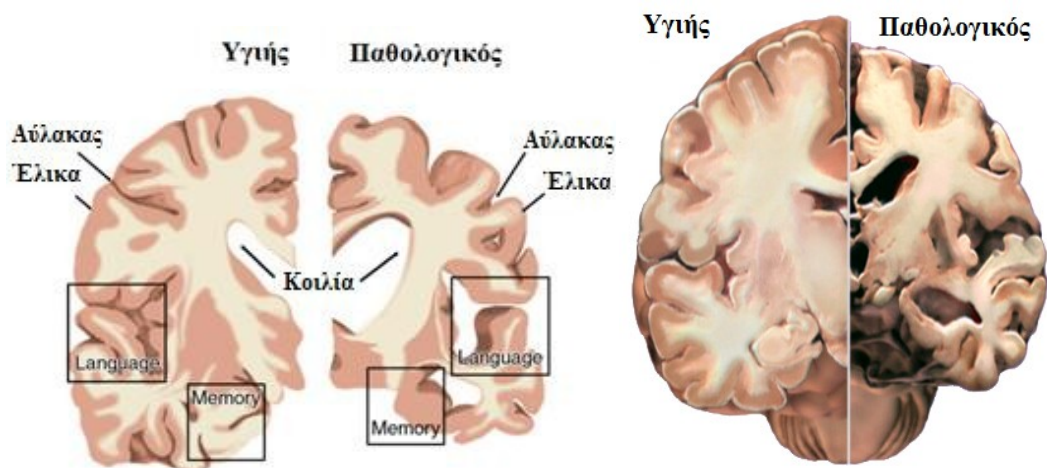
Σχήμα 1.1 Ποσοστά εμφάνισης γνωστών μορφών άνοιας.

## 1.2 Η νόσος Alzheimer

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι μια εκφυλιστική νόσος τους εγκεφάλου, η οποία αργά και προοδευτικά καταστρέφει εγκεφαλικά κύτταρα. Πήρε το όνομά της από τον Alois Alzheimer, Γερμανό νευρολόγο, ο οποίος το 1906 πρώτος περιέγραψε τα συμπτώματα και τα νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου, όπως είναι οι αμυλοειδικές γεροντικές πλάκες και οι νευροϊνιδιακές εκφυλίσεις στον εγκέφαλο, που εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές υπεύθυνες για τη μνήμη και τη μάθηση (Σχήμα 1.2). Η άνοια της νόσου Alzheimer κατατάσσεται ως ψυχική και συμπεφορική διαταραχή σύμφωνα με το ICD-10 [2]. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, όπως μνήμης, σκέψης, αντίληψης, υπολογισμού, ομιλίας, ικανότητας μάθησης και κρίσης, αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει και σε άλλα προβλήματα, όπως σε σύγχυση, αλλαγές στη διάθεση και αποπροσανατολισμό σε χρόνο και χώρο (Σχήμα 1.3) [3].



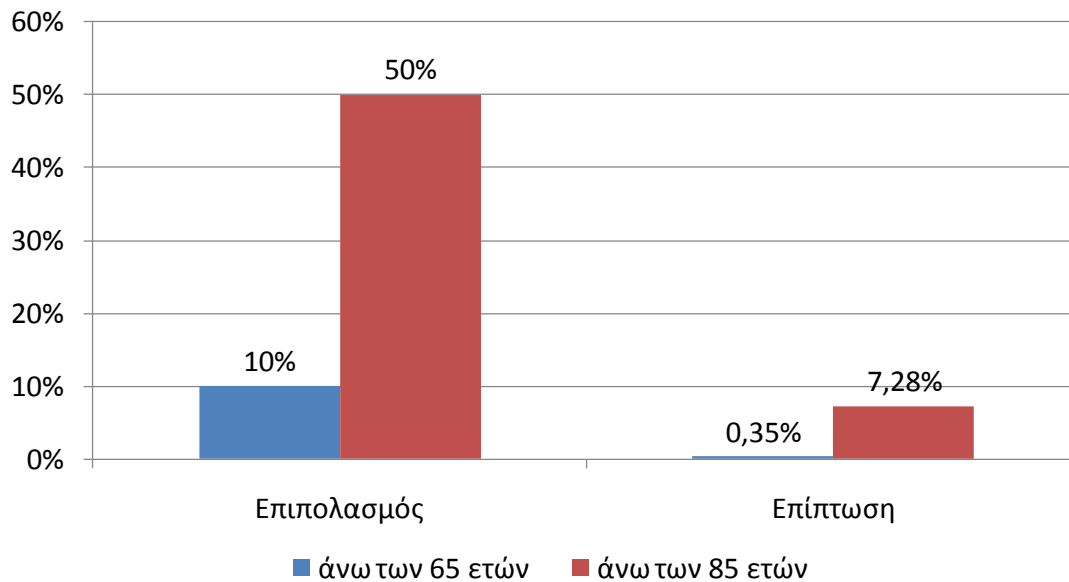
Σχήμα 1.2 Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer [4].



Σχήμα 1.3 Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer [5,6].

Η ΝΑ έχει ύπουλη έναρξη και βραδεία επιδείνωση. Η ασθένεια πρέπει να διαφοροποιηθεί σαφώς από την φυσιολογική έκπτωση των νοητικών λειτουργιών λόγω ηλικίας. Η φυσιολογική έκπτωση είναι πολύ μικρότερη, πιο σταδιακή και προκαλεί μικρότερη αναπηρία. Η ΝΑ συχνά αρχίζει μετά τα 65 έτη, αλλά πολλές φορές και νωρίτερα. Στις μεγαλύτερες ηλικίες, η επίπτωση αυξάνεται ταχέως (διπλασιάζεται κάθε 5 έτη). Αυτό έχει προφανή επακόλουθα ως προς τον συνολικό αριθμό των ατόμων με αυτή τη διαταραχή, καθώς το προσδόκιμο ζωής του πληθυσμού μεγαλώνει [7].

Ο επιπολασμός της ΝΑ φθάνει σε ποσοστό 10% σε άτομα άνω των 65 ετών και 50% σε άτομα άνω των 85 ετών. Η επίπτωση της νόσου αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας και είναι 3.5/1000/έτος στις ηλικίες 65-69 ετών και 72.8/1000/έτος στις ηλικίες 85-89 ετών (Σχήμα 1.4) [8].



Σχήμα 1.4 Επίπτωση και επιπολασμός της νόσου Alzheimer.

Η ΝΑ είναι μια εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου από την οποία πάσχουν 150.000 άνθρωποι στην Ελλάδα, 6.000.000 στην Ευρώπη και 26.000.000 σε όλο τον κόσμο. Οι αριθμοί αυτοί αναμένεται να τετραπλασιαστούν μέχρι το 2040 [8, 9].

Στα αρχικά στάδια της νόσου, τα συμπτώματα, όπως η διαταραχή στη μνήμη και η απώλεια των νοητικών λειτουργιών, είναι ιδιαίτερα ελαφρά ώστε να περνούν απαρατήρητα, τόσο από το ίδιο το άτομο όσο και από την οικογένεια και τους φίλους του. Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα συμπτώματα γίνονται ολοένα και πιο εμφανή [10].

Η παθολογική διεργασία στον εγκέφαλο των ασθενών με τη ΝΑ αρχίζει δεκαετίες πριν από την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων. Η αιτιολογία της ασθένειας παραμένει άγνωστη, αν και έχει μελετηθεί ένας αριθμός αιτιολογικών παραγόντων. Η φυλή, το επάγγελμα, το επίπεδο της μόρφωσης, το φύλλο, η γεωγραφική θέση, ο τρόπος ζωής, η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου αλλά δεν θεωρούνται καθοριστικοί. Για παράδειγμα, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα άτομα με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο

κινδυνεύουν λιγότερο, υπάρχουν περισσότερες γυναίκες με τη νόσο Alzheimer από ότι άνδρες [9, 11].

Σημαντικοί παράγοντες εμφάνισης της νόσου θεωρούνται, η αυξημένη ηλικία, η οικογενειακή προδιάθεση, τα τραύματα στον εγκέφαλο, οι διαταραχές του μεταβολισμού και ρύθμισης της πρόδρομης αμυλοειδούς πρωτεΐνης και της tau πρωτεΐνης καθώς και οι γενετικές συνιστώσες [11, 12].

Την εμφάνιση της νόσου «πυροδοτεί» η επανατοποθέτηση στον εγκέφαλο της παθολογικής πρωτεΐνης β-αμυλοειδούς. Το β-αμυλοειδές τοποθετείται ανάμεσα στους νευρώνες, μέσα στα αγγεία και μέσα στα ίδια τα νευρικά κύτταρα και καταστρέφει τον εγκέφαλο, δημιουργώντας τις χαρακτηριστικές πλάκες που εμφανίζονται στον εγκέφαλο των ασθενών με τη ΝΑ. Παράλληλα, η τ-πρωτεΐνη αρχίζει να εμφανίζει υπερφωσφορυλίωση, να λαμβάνει δηλαδή παραπάνω μόρια φωσφόρου από όσα συνήθως έχει. Έτσι, ενώ αποτελεί πολύ χρήσιμη πρωτεΐνη προκειμένου να διατηρείται η δομή των νευρικών κυττάρων σε φυσιολογική κατάσταση, όταν υπερφωσφορυλιώνεται «χαλαίει» τη δομή των μικροσωληναρίων που υπάρχουν εντός των νευρικών κυττάρων με αποτέλεσμα να μην υπάρχει δυνατότητα κίνησης των διαφόρων ιόντων και πρωτεϊνών μέσα στα κύτταρα και αυτά τελικά να πεθαίνουν [12-18].

Έχει ανακαλυφθεί ότι υπάρχει κληρονομική προδιάθεση για την εμφάνιση της ΝΑ. Όσοι έχουν οικογενειακό ιστορικό αντιμετωπίζουν τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν τη νόσο. Υπάρχουν περίπου 200 μεταλλάξεις που αν κάποιος φέρει μία από αυτές σε ένα από τα χρωμοσώματα 1, 14 ή 21 τότε είναι σίγουρο ότι θα εμφανίσει τη νόσο. Ωστόσο, αυτές οι περιπτώσεις δεν αποτελούν ποσοστό μεγαλύτερο του 5% επί του συνόλου των κρουσμάτων [12-18].

Η απιλοποπρωτεΐνη Ε-έψιλον είναι μια πρωτεΐνη η οποία βοηθάει τη μεταφορά της χοληστερόλης και του λίπους στο αίμα. Οι τρεις πιο κοινές μορφές αυτής της πρωτεΐνης είναι οι ApoE2, ApoE3 και ApoE4. Η παρουσία της ApoE4 στο χρωμόσωμα 19 είναι ενδεικτική της αύξησης της πιθανότητας να πάθει κάποιος τη ΝΑ από 2 μέχρι 10 φορές. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η ApoE4 παίζει ρόλο στα 2/3 των περιπτώσεων των ασθενών με τη ΝΑ. Ωστόσο, το συγκεκριμένο εύρημα δεν επηρεάζει άμεσα τη διάγνωση ή την θεραπεία της νόσου [12-18].

Δύο ομάδες κριτηρίων χρησιμοποιούνται διεθνώς για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer. Αυτές είναι οι ακόλουθες: τα κριτήρια του Εθνικού Ινστιτούτου

Νευρολογίας και Αποπληκτικών Διαταραχών των ΗΠΑ και της Εταιρείας της Νόσου Alzheimer – National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [19-21] και τα κριτήρια Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας [22]. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κανένας ειδικός βιολογικός δείκτης για την ακριβή και πρώιμη διάγνωση της νόσου Alzheimer. Στις αρχικές μελέτες το ποσοστό σωστής διάγνωσης κυμαινόταν από 50-60%. Με τη βοήθεια των προαναφερθέντων διαγνωστικών κριτηρίων το ποσοστό ορθής διάγνωσης ανέρχεται από 85-95% [3, 9, 10, 23, 24].

Ο μόνος τρόπος να διαγνωσθεί με ακρίβεια η νόσος Alzheimer είναι μετά θάνατον με εξέταση του εγκεφαλικού ιστού. Οι γιατροί χρησιμοποιούν διάφορες τεχνικές για να διαγνώσουν πιθανή νόσο Alzheimer. Στις τεχνικές αυτές συμπεριλαμβάνονται το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, η φυσική εξέταση και τα τεστ που μετρούν την μνήμη, την γλωσσολογική επιδεξιότητα και άλλες ικανότητες που σχετίζονται με την λειτουργία του εγκεφάλου. Επιπλέον, βοηθούν αιματολογικοί, βιοχημικοί και γενετικοί έλεγχοι. Σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση των ασθενών με υποψία της νόσου Alzheimer παίζει η απεικόνιση τόσο της ανατομίας (MRI, Computed Tomography) όσο και της λειτουργίας του εγκεφάλου (PET, SPECT, fMRI). Σημαντικό ρόλο, ιδιαίτερα στην πρώιμη διάγνωση της νόσου Alzheimer, παίζουν οι απεικονιστικές μέθοδοι (CT, PET, SPECT, MRI και fMRI) [24-28].

Η υπολογιστική τομογραφία (CT) και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη προκειμένου, να απεικονίσουν την ατροφία που προκαλεί η ΝΑ σε περιοχές του εγκεφάλου όπως στον ιππόκαμπο (hippocampus) και να αποκλείσουν άλλες αιτίες άνοιας όπως ο ιδιοπαθής φυσιολογικής πίεσης υδροκέφαλος, αγγειακή άνοια, ενδοκρανιακή μάζα [24-28].

Οι μέθοδοι λειτουργικής απεικόνισης, όπως η ηλεκτρονική τομογραφία εκπομπής φωτονίων (SPECT) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) στοχεύουν στην διαφοροποίηση της νόσου Alzheimer από τις άλλες μορφές άνοιας. Αυτό το πετυχαίνουν απεικονίζοντας την συμμετρική ή άσυμμετρη ελάττωση της αιματικής ροής και του μεταβολισμού στις οπίσθιες κροταφοβρεγματικές περιοχές, στο οπίσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγού και στην πρόσθια μετωπιαία περιοχή

με μικρότερη συμμετοχή του οπτικού φλοιού και του αισθητικοκινητικού φλοιού [24-28].

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) αποτελεί την μοναδική μη επεμβατική μέθοδο που επιτρέπει την κατανόηση της ανθρώπινης εγκεφαλικής δραστηριότητας. Αναδεικνύει τα εγκεφαλικά κέντρα που είναι υπεύθυνα για το λόγο, την κίνηση, την όραση, την όσφρηση, τη μνήμη και τα συναισθήματα. Ουσιαστικά απεικονίζει τις νευρικές διεγέρσεις που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες λειτουργίες επιτρέποντας στους επιστήμονες να εντοπίσουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην λειτουργία του εγκεφάλου και να σχηματίσουν δείκτες για την διάγνωση ασθενειών όπως η νόσος Alzheimer. Το πλεονέκτημα της χρήσης της fMRI τεχνικής σε σχέση με τη νόσο Alzheimer είναι ότι συμβάλλει στη διάγνωση της νόσου όταν αυτή βρίσκεται στα πρώιμα στάδια [24-28].

### 1.3 Συνεισφορά της παρούσας διατριβής

Τα τελευταία χρόνια η ΝΑ διαγιγνώσκεται σε όλο και περισσότερους ασθενείς. Δύο είναι οι αιτίες αυτού του φαινομένου:

- η αύξηση του μέσου όρου ζωής, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες,
- η ευαισθητοποίηση του κοινού, των συγγενών των ασθενών και των ιατρών σχετικά με το μεγάλο αυτό ιατρικό και κοινωνικό πρόβλημα.

Δεν υπάρχει μία και μοναδική εξέταση που θα καθορίσει εάν κάποιος πάσχει από τη νόσο Alzheimer. Διαγιγνώσκεται περισσότερο μέσω μιας διαδικασίας αποκλεισμού, από μια προσεκτική εξέταση της φυσικής και διανοητικής κατάστασης του ατόμου, παρά από την ανεύρεση ενδεικτικών στοιχείων υπέρ της νόσου.

Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου Alzheimer έχει μεγάλη σημασία. Καθώς η νόσος αυτή επηρεάζει όχι μόνο τον ασθενή, αλλά και ευρύτερα την οικογένεια του, η πρώιμη διάγνωση δίνει τα χρονικά περιθώρια αποδοχής της κατάστασης, διατήρησης της ποιότητας ζωής και προγραμματισμού για το μέλλον όλων αυτών των ατόμων. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει ριζική θεραπεία, υπάρχουν φάρμακα που ανακόπτουν την εξέλιξη της νόσου. Όσο νωρίτερα γίνει η διάγνωση και χορηγηθούν τα σκευάσματα αυτά, τόσο ουσιαστικότερα είναι τα αποτελέσματά τους. Όχι σπάνια, συμπτώματα όπως αυτά της νόσου Alzheimer προκαλούνται και από άλλες σωματικές ή ψυχικές παθήσεις. Για παράδειγμα, από άλλα είδη ανοϊκών συνδρόμων, κατάθλιψη, νόσους του θυροειδούς ή από την επίδραση φαρμάκων στον εγκέφαλο.



Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση έχει σημασία, καθώς η κατάσταση είναι αναστρέψιμη.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η αυτόματη διάγνωση της νόσου Alzheimer και ο προσδιορισμός του σταδίου εξέλιξης της νόσου. Για την επίτευξη το σκοπού αυτού αναπτύχθηκαν τεχνικές επεξεργασίας και ανάλυσης εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού καθώς επίσης και τεχνικές μηχανικής μάθησης για την διάγνωση της νόσου και τον καθορισμό της σοβαρότητας της ασθένειας.

Δεν είναι η πρώτη φορά που γίνεται προσπάθεια να εξαχθούν κάποια συμπεράσματα για τη νόσο Alzheimer μέσω της χρησιμοποίησης της τεχνικής fMRI. Στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί αρκετές μελέτες οι οποίες αξιοποιούν την τεχνική fMRI ώστε να μελετήσουν τη νόσο Alzheimer. Οι περισσότερες από αυτές εστιάζονται στον να εντοπίσουν τις επιπτώσεις της νόσου στη λειτουργία του εγκεφάλου. Τις επιπτώσεις αυτές τις εκφράζουν μέσω διαφορών οι οποίες προκύπτουν στην ένταση και την έκταση των ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων του εγκεφάλου, στο μεταβολισμό και τη συνεκτικότητα των εγκεφαλικών περιοχών. Μόνο κάποιες από αυτές παρουσιάζουν ένα δείκτη για τη διάγνωση της νόσου του Alzheimer. Η εφαρμογή των δεικτών αυτών περιορίζεται από το γεγονός ότι λειτουργούν για συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, για συγκεκριμένους σχεδιασμούς fMRI πειραμάτων (συγκεκριμένο τύπο πειράματος και συγκεκριμένο ερέθισμα).

Σε αντίθεση με τις παραπάνω μελέτες στην παρούσα διδακτορική διατριβή προτείνεται μία μεθοδολογία έξι βημάτων, ανεξάρτητη από τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν προηγουμένως, μέσω της οποίας επιτυγχάνεται όχι μόνο η διάγνωση της νόσου αλλά και ο προσδιορισμός του σταδίου εξέλιξης αυτής. Επιπλέον, παρέχεται ερμηνεία της απόφασης μέσω κανόνων που εξάγονται στο τελευταίο βήμα της μεθοδολογίας οι οποίοι δεν βασίζονται σε ένα μόνο χαρακτηριστικό αλλά συνδυάζουν χαρακτηριστικά που εκφράζουν ένα μεγάλο ποσοστό της ιατρικής γνώσης σχετικά με τη νόσο. Πιο συγκεκριμένα τα βήματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας είναι τα εξής: 1) προεπεξεργασία των εικόνων fMR, τόσο στο χώρο όσο και στο χρόνο, 2) μοντελοποίηση των fMRI χρονοσειρών με χρήση γενικευμένων γραμμικών μοντέλων, 3) εξαγωγή χαρακτηριστικών, 4) επιλογή χαρακτηριστικών αξιοποιώντας μέτρα θεωρίας της πληροφορίας, 5) ταξινόμηση με

χρήση τυχαίων δασών δέντρων απόφασης (Random Forests) και μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines) και 6) εξαγωγή κανόνων από τα δέντρα απόφασης.

Η επιλογή των χαρακτηριστικών είναι ανεξάρτητη από τον ταξινομητή ο οποίος θα χρησιμοποιηθεί παρέχοντας στους γιατρούς ένα σύνολο χαρακτηριστικών ενδεικτικών για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer. Επιπλέον, οι κανόνες που εξάγονται, πέρα από εξήγηση του αποτελέσματος της διάγνωσης και του προσδιορισμού του σταδίου εξέλιξης, παρέχουν ένα όριο στο οποίο κυμαίνονται τα χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα ασθενών (φυσιολογικοί, παθολογικοί σε πρώιμο στάδιο και παθολογικοί σε προχωρημένο στάδιο).

Η συνεισφορά της παρούσας διατριβής δεν εστιάζεται μόνο στη βελτίωση της διαδικασίας της διάγνωσης της νόσου Alzheimer αλλά και στη βελτίωση του αλγορίθμου ταξινόμησης τυχαίων δασών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω των 24 τροποποιήσεων οι οποίες μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή. Από τις 24 εκδοχές του αλγορίθμου των τυχαίων δασών 14 προτείνονται στην παρούσα διατριβή και αποτελούν είτε βελτιώσεις των τροποποιήσεων που έχουν ήδη προταθεί στη βιβλιογραφία είτε προτείνονται για πρώτη φορά στην παρούσα διατριβή. Οι τροποποιήσεις αντιμετωπίζουν όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν την απόδοση του αλγορίθμου είτε μεμονωμένα είτε συνδυαστικά (ισχύς ταξινομητών, συσχέτιση ταξινομητών, τρόπος ψηφοφορίας). Οι παραπάνω τροποποιήσεις σε συνδυασμό με τη μεθοδολογία εύρεσης του αριθμού των δέντρων που συνθέτουν το τυχαίο δάσος, η οποία προτείνεται στη παρούσα διατριβή, παρέχουν μια εις βάθος ανάλυση του αλγορίθμου Random Forests.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

- 
- 2.1 Λειτουργικές μελέτες εγκεφάλου
  - 2.2 Εγκεφαλική ενεργοποίηση
  - 2.3 Διαδικασία λήψης εικόνων – Τύποι fMRI πειραμάτων
  - 2.4 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της απεικόνισης fMRI
  - 2.5 Χωρική και χρονική ανάλυση της απεικόνισης fMRI
  - 2.6 Εφαρμογές της απεικόνισης fMRI
- 

Ένα από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του εγκεφάλου, είναι η λειτουργική εξειδίκευση ανατομικών περιοχών του φλοιού, για την επεξεργασία ποικίλου τύπου πληροφοριών. Ήδη από τα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα, έχει διαπιστωθεί ότι, συγκεκριμένης τοπολογίας βλάβες του εγκεφάλου, αντιστοιχούν σε συγκεκριμένα αισθητηριακά, κινητικά ή γνωσιακά ελλείμματα. Ακόμη και σήμερα, λίγα είναι τα διαθέσιμα μέσα για την κατανόηση των δραστηριοτήτων περιοχών συγκεκριμένης νευρωνικής διαδικασίας και το πώς αυτές συνεισφέρουν έτσι ώστε να επιτελεσθούν σύνθετες λειτουργίες, όπως η ανάγνωση, η μνήμη ή η οπτική αντίληψη του χώρου.

Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging-MRI), αφού έχει δυνατότητα υψηλής διακριτικής ικανότητας ανατομικών δεδομένων, έχει καθιερωθεί πλέον σαν η πιο αξιόπιστη μέθοδος απεικόνισης της ανατομίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Μέχρι πρόσφατα, η λειτουργική διερεύνηση του εγκεφάλου, ήταν περιορισμένη στα ευρήματα των χαμηλής διακριτικής ικανότητας μεθόδων, όπως το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ή την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση ραδιοφαρμάκων, που δεν επιτρέπουν ανάλυση παρά μέχρι 5-10mm.

Ως αποτέλεσμα της ραγδαίας εξέλιξης του MRI, ιδιαίτερα σε τομείς που αφορούσαν την λεγόμενη «υπερταχεία» απεικόνιση, κατέστη δυνατό, με τη χρήση νέων τεχνικών, να παρατηρήσουμε με μη επεμβατικό τρόπο, την ενεργοποίηση του φλοιού, με χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα ελαχίστων mm και μικρότερης του ενός δευτερολέπτου, αντίστοιχα.

Η προσέγγιση αυτή με την χρήση MRI είναι σχετικά πρόσφατη και θα έλεγε κανείς ότι αποτελεί μια τεχνολογική «πρόκληση». Παρά ταύτα αφορά μια σειρά μελετών, τόσο για τις μεθόδους που χρησιμοποιεί, όσο και για τα αποτελέσματά της, ήδη αρκετά εκτεταμένων για να συμπεριληφθούν σε μια σύντομη ανασκόπηση.

Οι νέες αυτές τεχνικές, με τον γενικό όρο Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional MRI), έχουν ήδη βελτιώσει σημαντικά την κατανόηση της λειτουργικής εξειδίκευσης των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου. Διαφαίνεται επίσης ήδη, ότι θα βελτιωθεί η δυνατότητα των νευρο-επιστημόνων να διερευνήσουν τις υψηλότερου επιπέδου διαδικασίες της ανθρώπινης νόησης *in vivo* [29-31].

## **2.1 Λειτουργικές μελέτες εγκεφάλου**

Οι λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες του εγκεφάλου συνθέτουν μια από τις πιο σημαντικές σύγχρονες εφαρμογές της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιούνται τεχνικές, οι οποίες παρέχουν πληροφορίες που αφορούν βασικές λειτουργίες του εγκεφάλου ( λειτουργικές πληροφορίες). Με άλλα λόγια, εκτός από τη μορφολογική απεικόνιση των ανατομικών δομών, οι τεχνικές αυτές αναδεικνύουν περιοχές ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια ενός ερεθίσματος ή κατά τη διάρκεια πραγματοποίησης κάποιας άσκησης. Οι παραπάνω μελέτες δίνουν νέες προοπτικές στην κλινική εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας [29-31].

Μέχρι πρόσφατα, η μοναδική μέθοδος που είχε τη δυνατότητα παροχής λειτουργικών πληροφοριών του εγκεφάλου ήταν η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού, με την οποία ήταν δυνατή η μελέτη του μεταβολισμού σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Ένα από τα σημαντικά μειονεκτήματα της φασματοσκοπίας είναι η περιορισμένη χωρική διακριτική ικανότητα λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης των μεταβολιτών στον εγκέφαλο, οι οποίοι αποτελούν την πηγή του σήματος. Στην περίπτωση των τεχνικών λειτουργικής απεικόνισης, το σήμα προέρχεται από τα πρωτόνια, όπως και στη συμβατική μαγνητική τομογραφία, με τη

διαφορά ότι η αντίθεση δεν οφείλεται αποκλειστικά στις παραμέτρους αντίθεσης που ήδη γνωρίζουμε, αλλά και σε άλλες φυσιολογικές διαδικασίες, που περιγράφονται στη συνέχεια [32-34].

Οι τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης περιλαμβάνουν τρεις κύριες κατηγορίες μελετών:

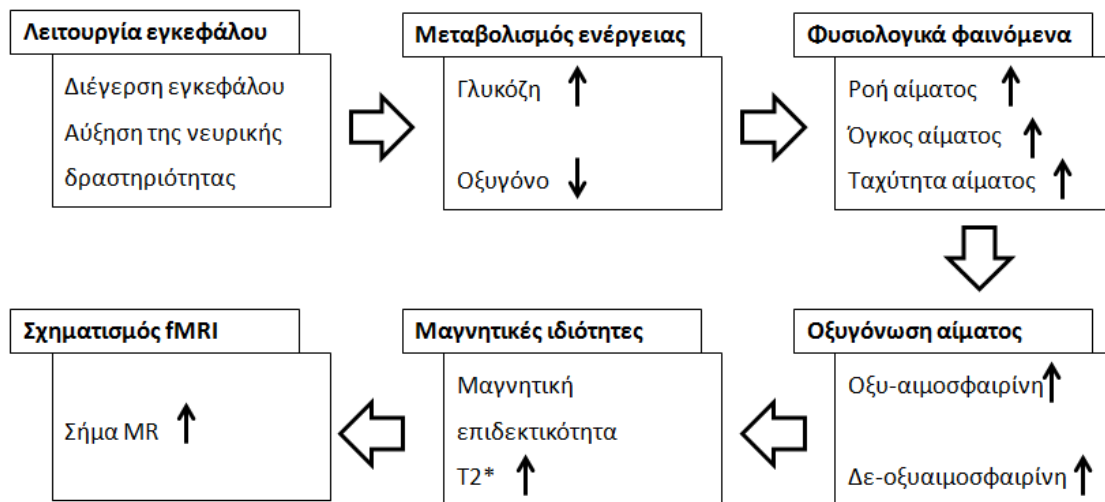
- Εγκεφαλική ενεργοποίηση,
- Αιμάτωση σε μικροσκοπικό επίπεδο,
- Διάχυση.

## 2.2 Εγκεφαλική ενεργοποίηση

Η άμεση παρατήρηση των ενεργοποιούμενων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού χωρίς τη χρήση σκιαγραφικών ουσιών, αποτελεί σημαντική κλινική εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας [35, 36]. Η δραστηριότητα του εγκεφάλου αντανακλάται στις τοπικές μεταβολές του μεταβολισμού και των αιμοδυναμικών συνθηκών. Δύο είναι κυρίως οι μηχανισμοί αντίθεσης που ερμηνεύουν το φαινόμενο κατά το οποίο παρατηρείται αύξηση της έντασης του σήματος στις περιοχές της ενεργοποίησης του φλοιού. Ο πρώτος σχετίζεται με τις αλλαγές σε τοπικό επίπεδο της οξυγόνωσης του αίματος που τροφοδοτεί την ενεργοποιημένη περιοχή και αντιπροσωπεύεται από τις τεχνικές με το ακρωνύμιο BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Ο δεύτερος σχετίζεται με τα φαινόμενα εισροής [30, 31].

### 2.2.1 Ακολουθίες τύπου BOLD

Κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης του εγκεφάλου, όπου έχουμε αύξηση του μεταβολισμού, η αιματική ροή στην περιοχή αυξάνεται σε ποσοστό 20-40%, ενώ η αντίστοιχη κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται μόνο κατά 5%. Η παραπάνω δυσαναλογία τοπικής αιμάτωσης και αύξησης κατανάλωσης οξυγόνου, αυξάνει το ποσοστό του οξυγόνου στην ενεργοποιημένη περιοχή. Λόγω της αυξημένης επιδεκτικότητας του οξυγονωμένου αίματος (εστιακή αύξηση ενδοαγγειακής οξυαιμοσφαιρίνης), η ενεργοποιημένη περιοχή του εγκεφάλου χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη σταθερά T2\* συγκριτικά με το μη ενεργοποιημένο εγκέφαλο. Αν λοιπόν εφαρμοσθούν ακολουθίες με T2\* προσανατολισμό, οι ενεργοποιημένες περιοχές αποδίδουν ισχυρότερο σήμα (Σχήμα 2.1) [37-41].



Σχήμα 2.1 Σχηματισμός του σήματος fMRI [13].

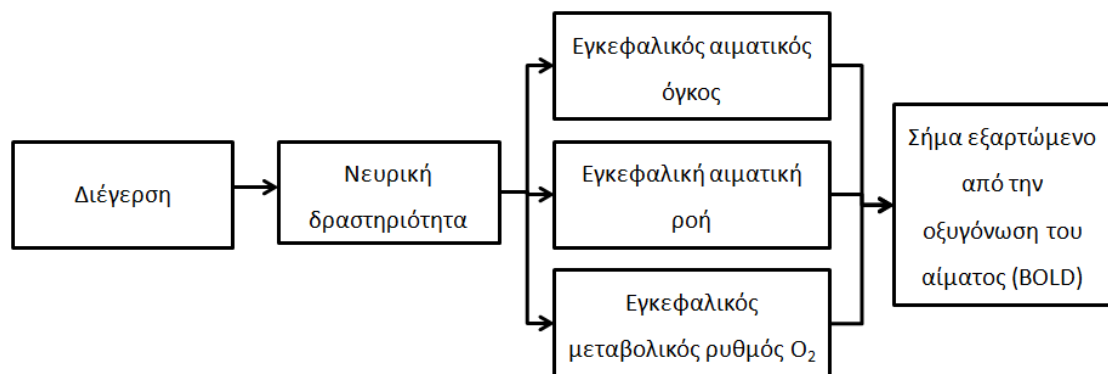
Ο παραπάνω τύπος απεικόνισης ονομάζεται BOLD και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ένταση του στατικού μαγνητικού πεδίου, επειδή τα φαινόμενα μαγνητικής επιδεκτικότητας αυξάνονται αναλογικά με την ένταση του πεδίου. Συνεπώς απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της ακολουθίας τύπου BOLD είναι η χρήση μαγνητικού πεδίου υψηλής έντασης (>1.5T). Οι μεταβολές στο σήμα λόγω των παραπάνω φαινομένων στις ακολουθίες τύπου BOLD σε πεδίο 1.5T είναι από 1-3%. Η συμμετοχή των φαινομένων εισροής στις μελέτες ενεργοποίησης του εγκεφάλου μπορεί να ελαχιστοποιηθεί προγραμματίζοντας με τέτοιο τρόπο την ακολουθία που εφαρμόζεται, ώστε να ελαχιστοποιείται η αντίθεση T1 [36-41].

### 2.2.2 Αντίδραση BOLD

Όπως αναφέρθηκε η μελέτη της εγκεφαλικής λειτουργίας βασίζεται στην οξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης (οξυγονωμένος σίδηρος). Όταν το αρτηριακό αίμα περιέχει οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη, η οποία είναι διαμαγνητική, δεν επηρεάζει σημαντικά το τοπικό μαγνητικό πεδίο και δεν επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το χρόνο T2\* στους ιστούς. Η εξαγωγή οξυγόνου από το αίμα παράγει δεοξυ-αιμοσφαιρίνη (απ-οξυγονωμένη) αιμοσφαιρίνη, που χαρακτηρίζεται από παραμαγνητικές ιδιότητες χάρη στα τέσσερα αδέσμευτα ηλεκτρόνια που διαθέτει. Η δεοξυ-αιμοσφαιρίνη (απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη) μπορεί επομένως να διαταράξει το τοπικό μαγνητικό πεδίο σε μια περιοχή ιστών. Η ισορροπία των χωρικών και χρονικών μεταβολών στις

τοπικές συγκεντρώσεις οξυγονωμένου και απ-οξυγονωμένου σιδήρου επηρεάζει τον τοπικά παρατηρούμενο χρόνο  $T2^*$  προκαλώντας αυξομειώσεις στη μαγνητική επιδεκτικότητα [30].

Συνολικά, η ισορροπία μεταξύ οξυ-αιμοσφαιρίνης (οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης) και δεοξυ-αιμοσφαιρίνης (απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης) εντός κάποιων εικονοστοιχείων ενδιαφέροντος αποτελεί συνάρτηση τοπικής αρτηριακής αυτό-ρύθμισης και αγγειοδιαστολής. Η νευρωνική ενεργοποίηση μπορεί να αυξάνει τοπικά την εγκεφαλική αιματική ροή (CBF), τον εγκεφαλικό αιματικό όγκο (CBV) και τη μεταφορά οξυγόνου. Καθώς η CBF αυξάνεται περισσότερο από τον CBV, η μεταφορά οξυγόνου υπερβαίνει τις μικρές αυξήσεις στις τοπικές ανάγκες οξυγόνου λόγω της ενεργοποίησης. Θεωρείται πως η τοπική αύξηση της CBF στις μικρές αρτηρίες που προκύπτει ραγδαία δεν ταιριάζει με τον τοπικό μεταβολισμό. Καθώς το μεταφερόμενο οξυγόνο υπερβαίνει τις τοπικές ανάγκες, το φλεβικό και τριχοειδικό δίκτυο γεμίζουν με σαφώς μεγαλύτερη ποσότητα διαμαγνητικής οξυ-αιμοσφαιρίνης ( $HbO_2$ ) σε σύγκριση με την αντίστοιχη ποσότητα σε κατάσταση ηρεμίας του εγκεφάλου. Η αυξημένη αυτή ποσότητα μειώνει το βαθμό επίδρασης της παραμαγνητικής αιμοσφαιρίνης (Hb) στην ομοιογένεια του πεδίου, οδηγεί σε μεγαλύτερο  $T2^*$  και αυξημένο σήμα στις  $T2^*$ -σταθμισμένες εικόνες. Αν και ο πραγματικός όγκος της αιμοσφαιρίνης στον εγκέφαλο είναι μικρός, η αύξηση στην ένταση του σήματος φθάνει το 1-10% διότι η μαγνητική επιδεκτικότητα επηρεάζεται σε ευρεία περιοχή (Σχήμα 2.2) [30, 42, 43].

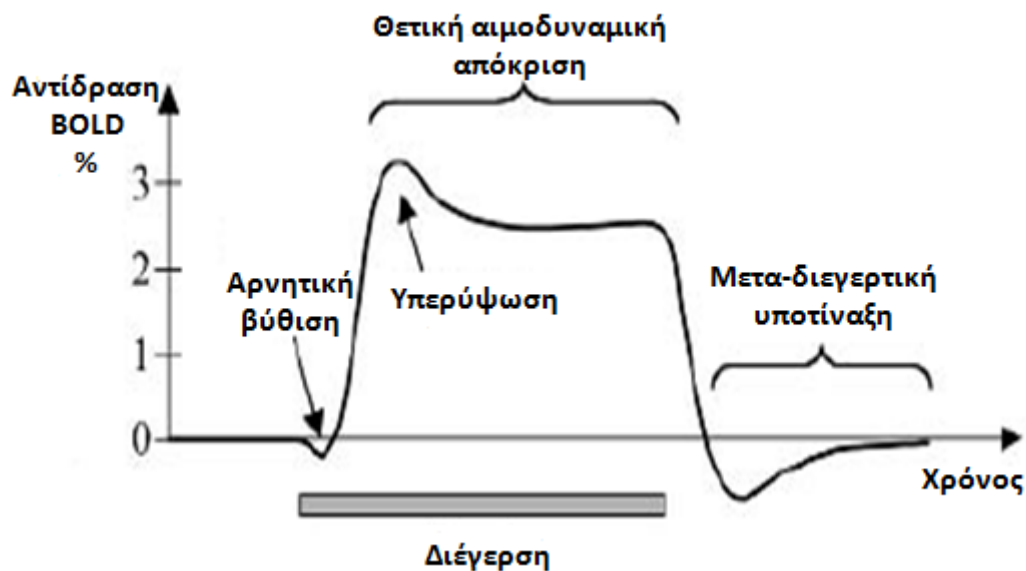


Σχήμα 2.2 Η διαδικασία μετασχηματισμού της διέγερσης σε αντίδραση BOLD [14].

Σύμφωνα με τα παραπάνω, κατά την αναπαράσταση του σήματος BOLD παρατηρείται μια αρχική αρνητική βύθιση η οποία αντιστοιχεί σε πρόσκαιρη αύξηση



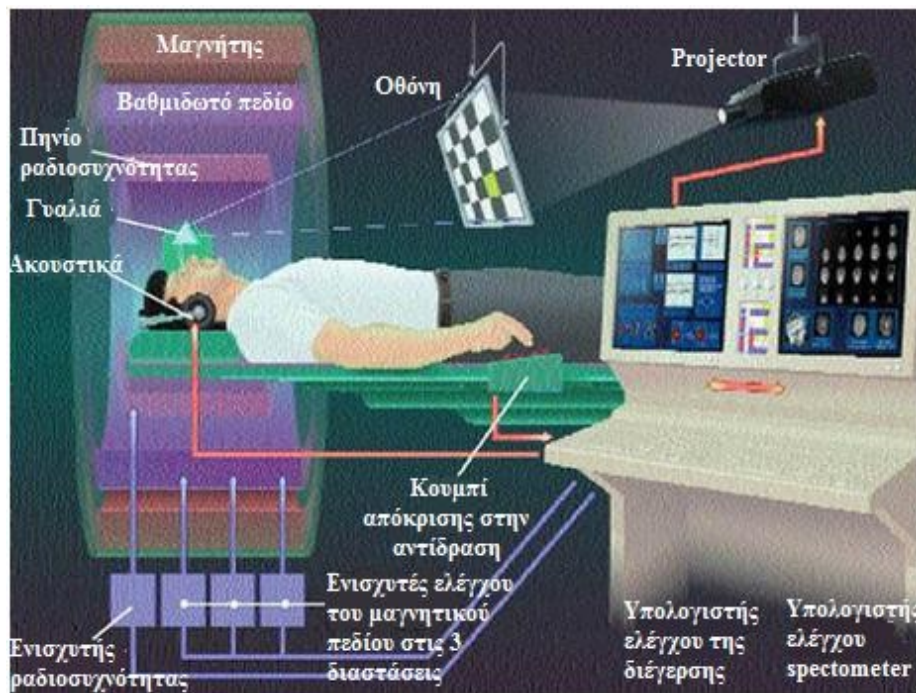
της ποσότητας της δεοξυ-αιμοσφαιρίνης (απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης). Μετά από μια σύντομη λανθάνουσα κατάσταση (μεταξύ ερεθίσματος και αντίδρασης), οι μεταβολικές ανάγκες της αυξημένης νευρωνικής δραστηριότητας (σε σύγκριση με τα επίπεδα ελέγχου) οδηγούν σε αυξημένη εισροή οξυγονωμένου αίματος. Εφόσον παρέχεται στην περιοχή περισσότερο οξυγόνο από όσο εξάγεται, προκαλείται μείωση στην αναλογία δεοξυ-αιμοσφαιρίνη (απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης) στα voxels ενδιαφέροντος. Καταγράφοντας μια τέτοια ενεργοποίηση εικονοστοιχείου με BOLD fMRI, προκύπτει η διαπίστωση πως το σήμα αυξάνεται πάνω από το επίπεδο ελέγχου λίγα δευτερόλεπτα μετά την έναρξη της νευρωνικής δραστηριότητας, φτάνοντας τελικά σε μια μέγιστη τιμή. Αυτό το μέγιστο είναι γνωστό ως κορυφή της αιμοδυναμικής απόκρισης. Αν η νευρωνική δραστηριότητα επεκτείνεται πέρα από μια χρονική περίοδο, η κορυφή μετατρέπεται σε χρονικά πιο σταθεροποιημένη κατάσταση. Αφού φτάσει τη μέγιστη τιμή του, το σήμα BOLD μειώνεται σε πλάτος και φτάνει σε επίπεδο χαμηλότερο του επιπέδου ελέγχου (baseline level) όπου παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως μετα-διεγερτική υποτίναξη (Σχήμα 2.3) [30, 42, 44-46].



Σχήμα 2.3 Η καμπύλη της αντίδρασης BOLD [4].

### 2.3 Διαδικασία λήψης εικόνων – Τύποι fMRI πειραμάτων

Οι εικόνες fMR συλλέγονται χρησιμοποιώντας την ακολουθία βαθμιδοτών πεδίων Echo Planar Imaging (EPI) [47] που είναι γρήγορη και ευαίσθητη στην αντίθεση BOLD. Η λήψη των δεδομένων περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα. Ο ασθενής τοποθετείται στο μαγνήτη και δέχεται μια σειρά ερεθισμάτων ή καλείται να εκτελέσει κάποιες διαδικασίες. Τα ερεθίσματα είναι συνήθως ακουστικά και οπτικά και οι διεγέρσεις αφορούν τον κινητικό φλοιό του εγκεφάλου. Μπορεί βέβαια να περιλαμβάνουν και πιο σύνθετες γνωσιακές διαδικασίες όπως αυτή της μνήμης και της σκέψης. Κάθε μία από τις παραπάνω συνθήκες πειράματος επαναλαμβάνονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και μπορεί να διαχωρίζονται από περιόδους αδράνειας και ξεκούρασης (Σχήμα 2.4) [48].



Σχήμα 2.4 Απαραίτητος εξοπλισμός για τη διεξαγωγή ενός πειράματος fMRI.

Ο τρόπος σχεδιασμού του πειράματος εξαρτάται από το ερευνητικό θέμα ή το ιατρικό πρόβλημα το οποίο μελετάται. Υπάρχουν δύο βασικά είδη σχεδιασμού ενός fMRI πειράματος: ο block σχεδιασμός και ο event related (Σχήμα 2.5). Πολλές φορές έχει χρησιμοποιηθεί και ο συνδυασμός αυτών των δύο [49, 50].

### 2.3.1 Σχεδιασμός *block*

Σύμφωνα με το σχεδιασμό αυτό το ερέθισμα παρουσιάζεται συνεχόμενα για κάποιο χρονικό διάστημα το οποίο ονομάζεται *block*. Τα *blocks* ενεργοποίησης εναλλάσσονται με τα λεγόμενα *baseline* ή *resting blocks* όπου ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας και δεν δέχεται κάποιο ερέθισμα. Ένα *block* ενεργοποίησης μπορεί να αποτελείται από ένα είδος ερεθίσματος το οποίο διαρκεί μεγάλο χρονικό διάστημα ή πολλά παρόμοια ερεθίσματα που εναλλάσσονται με γρήγορο ρυθμό. Επίσης, είναι δυνατόν να μελετηθούν διαφορετικά είδη ερεθισμάτων που το καθένα από αυτά να κατέχει το δικό του *block*, δίνοντας τη δυνατότητα στους ερευνητές να μπορούν να ενσωματώσουν διαφορετικά είδη *block* σε μία μελέτη. Η σειρά των *blocks* εναλλάσσεται με τυχαίο τρόπο και η διάρκεια τους ποικίλει [30].

Ένα βασικό πλεονέκτημα του *block* σχεδιασμού είναι ο καλύτερος λόγος σήματος προς θόρυβο που παρέχει λόγω του μεγαλύτερου όγκου δεδομένων που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του μέσου όρου των αντιδράσεων. Αυτό εξασφαλίζει καλύτερο εντοπισμό των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού. Από την άλλη πλευρά ο συγκεκριμένος σχεδιασμός δεν επιτρέπει την καλή εκτίμηση της αιμοδυναμικής απόκρισης για ένα απλό ερέθισμα διότι το ερέθισμα παρουσιάζεται με γρήγορο ρυθμό με αποτέλεσμα οι αντιδράσεις να επικαλύπτονται. Πιο συγκεκριμένα, η επικάλυψη των αντιδράσεων είναι μη γραμμική, γεγονός το οποίο δυσκολεύει την εκτίμηση του σχήματος της αιμοδυναμικής απόκρισης. Τα πειράματα *block* είναι λιγότερο απαιτητικά και μπορούν να προσαρμοστούν σε περισσότερες περιπτώσεις. Επιπλέον, οι πιθανές ανακρίβειες που υπεισέρχονται στον συγχρονισμό του μαγνήτη με τον εξοπλισμό παροχής των ερεθισμάτων, τον χρονισμό των ερεθισμάτων ή την τυχειότητα των ερεθισμάτων είναι λιγότερο σημαντικές από ότι στα *event related* πειράματα και αυτό λόγω του ότι σε ένα *block* σχεδιασμό οι αντιδράσεις υπολογίζονται με χρήση μέσου όρου [30].

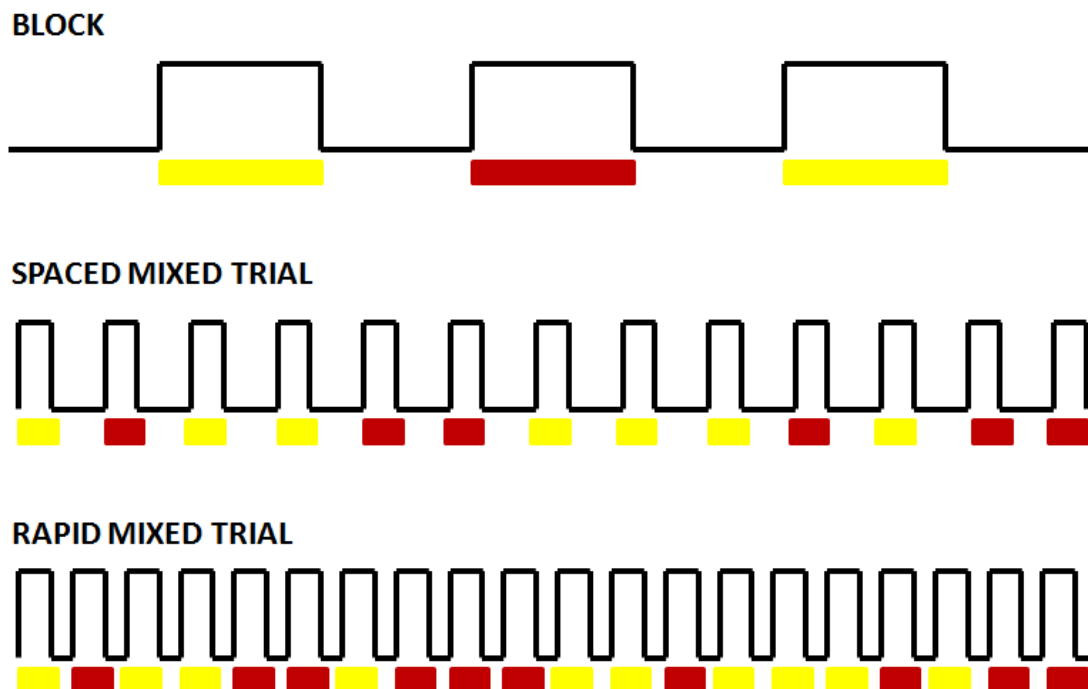
### 2.3.2 Σχεδιασμός *event related*

Ο σχεδιασμός κατά τον οποίο ένα σύντομο ερέθισμα παρουσιάζεται τυχαία καλείται *event related*. Ο όρος *event related* προέρχεται από την ηλεκτροφυσιολογία και μετρά τα προκλητά δυναμικά (ERPs). Ο σχεδιασμός και η παρουσίαση του ερεθίσματος στο fMRI είναι σχεδόν όμοιος με αυτόν που χρησιμοποιείται στην τεχνική για τη μέτρηση των προκλητών δυναμικών. Η διέγερση δεν παρουσιάζεται

υπό μορφή block παρόμοιων ερεθισμάτων αλλά ένα είδος ερεθίσματος παρουσιάζεται τυχαία επιτρέποντας έτσι σε διαφορετικά είδη ερεθισμάτων να εναλλάσσονται μεταξύ τους ακόμη και με καταστάσεις ηρεμίας και αδράνειας. Ο ρυθμός παρουσίασης των ερεθισμάτων μπορεί να ποικίλει [51].

Ο σχεδιασμός event related έχει πολλά προτερήματα σε σχέση με τον σχεδιασμό block. Πιο συγκεκριμένα, όταν η διέγερση παρουσιάζεται σε blocks η γνωσιακή συμπεριφορά του ασθενή μπορεί να διακόψει την αντίδρασή του διότι ο ασθενής μπορεί να αναρωτηθεί πότε θα έρθει το επόμενο ερέθισμα και τι είδους ερέθισμα θα είναι αυτό. Η τυχειότητα με την οποία παρουσιάζονται τα ερεθίσματα στο σχεδιασμό event related δεν επιτρέπει κάτι τέτοιο να συμβεί και επιπλέον αποτρέπει την εξοικείωση του ασθενή με τις συνθήκες του πειράματος.

Οι αντιδράσεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σύμφωνα με την επίδοση του ασθενή και κατά συνέπεια είναι εφικτή η μελέτη των διαφορών μεταξύ διαφορετικών αντιδράσεων για το ίδιο ερέθισμα. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα είναι η ικανότητα χρήσης του λεγόμενου oddball παραδείγματος και η μελέτη απρόβλεπτων ερεθισμάτων [52, 53].



Σχήμα 2.5 Τύποι πειράματος fMRI.

## **2.4 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της απεικόνισης fMRI**

Η τεχνική fMRI προσφέρει λεπτομερή απεικόνιση του εγκεφάλου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους ειδικούς για να βγάλουν συμπεράσματα σχετικά με το ποιες εγκεφαλικές περιοχές σχετίζονται με συγκεκριμένες δραστηριότητες ή δυσλειτουργίες. Παρόλα αυτά δεν παρέχει απεικόνιση σε νευρωνικό επίπεδο. Ο χρόνος λήψης των εικόνων fMR είναι μικρός, ταχύτητα η οποία κρίνεται ικανοποιητική για κλινικές εφαρμογές αλλά είναι μάλλον ανεπαρκής για διάφορα πειράματα τα οποία χρειάζονται μεγαλύτερη χρονική ακρίβεια. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των εικόνων fMR είναι ότι δεν απαιτείται έγχυση ραδιοφαρμάκων στον ασθενή. Στα μειονεκτήματα της τεχνικής fMRI ανήκουν το υψηλό κόστος και το ότι προϋποθέτει ότι ο ασθενής παραμένει ακίνητος κατά την όλη διαδικασία προκειμένου να δώσει «καθαρές» εικόνες [35, 41, 54].

## **2.5 Χωρική και χρονική ανάλυση της απεικόνισης fMRI**

Ένας λόγος που η fMRI είναι δημοφιλής τεχνική είναι η καλή της χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα. Χωρική διακριτική ικανότητα στην fMRI σημαίνει η μικρότερη ενεργοποιημένη περιοχή η οποία μπορεί να εντοπιστεί. Βασικοί περιοριστικοί παράγοντες είναι ο περιορισμένος χρόνος απεικόνισης και ο λόγος σήματος προς θόρυβο. Μικρότερα voxels συνεπάγονται μικρότερο λόγο σήματος προς θόρυβο αλλά βελτιώνουν τη χωρική διακριτική ικανότητα επιτρέποντας κατά αυτό τον τρόπο τον εντοπισμό μικρότερων ανατομικών δομών και μικρότερων ενεργοποιημένων περιοχών. Η χρονική διακριτική ικανότητα ορίζεται ως ο συντομότερος χρόνος μεταξύ δύο ερεθισμάτων στην ίδια εγκεφαλική περιοχή στον οποίο παράγονται διαχωρίσιμες αντιδράσεις. Λόγω του σύντομου χρόνου λήψης επιτυγχάνεται υψηλή χρονική διακριτική ικανότητα στην fMRI. Ωστόσο, περιορίζεται από μία ακαθόριστη ενδογενή αιμοδυναμική απόκριση και από τον περιορισμένο λόγο σήματος προς θόρυβο [55-57].

### *2.5.1 fMRI χρονοσειρές*

Οι εικόνες fMR είναι T2\*-σταθμισμένες εικόνες με μικρότερη χωρική διακριτική ικανότητα από ότι οι ανατομικές εικόνες μαγνητικού συντονισμού. Ωστόσο, δεν αντιμετωπίζονται όπως οι ανατομικές εικόνες. Συλλέγονται με ένα συγκεκριμένο

χρονικό ρυθμό και συνθέτουν ένα σύνολο τρισδιάστατων εικόνων. Η φωτεινότητα κάθε εικονοστοιχείου σε κάθε μία από τις εικόνες του συνόλου συγκεντρώνεται σε ένα διάγραμμα το οποίο καλείται χρονοσειρά (Σχήμα 2.6) [41, 54].

## **2.6 Εφαρμογές της τεχνικής fMRI**

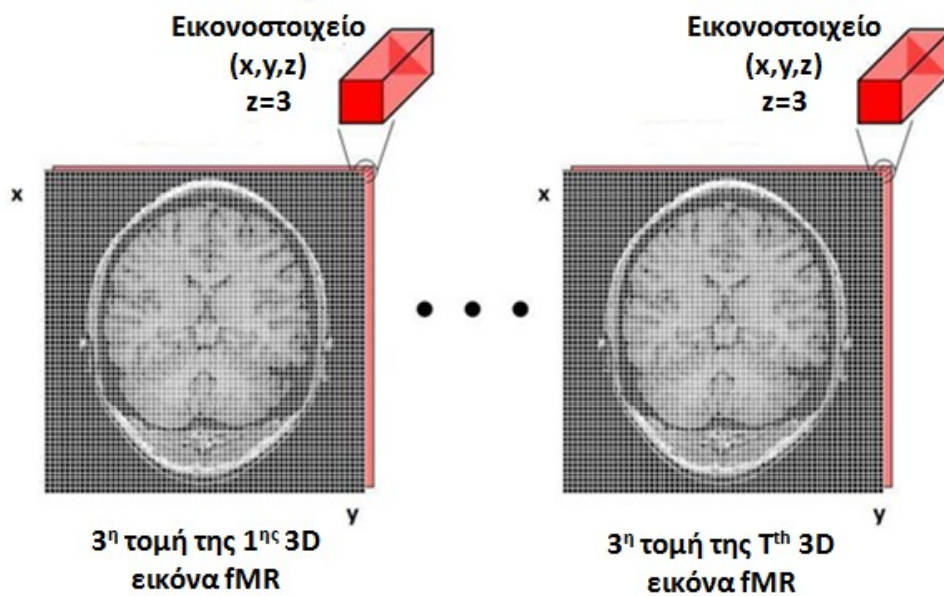
Το εύρος των εφαρμογών της fMRI αυξάνεται συνεχώς και μπορεί να χωριστεί σε δύο κατηγορίες: γνωσιακή νευροεπιστήμη και κλινικές εφαρμογές. Η πρώτη κατηγορία περιέχει εφαρμογές της fMRI για τον εντοπισμό των περιοχών που ευθύνονται για τις διάφορες ανθρώπινες λειτουργίες, για το πώς ρυθμίζεται η λειτουργία των περιοχών του εγκεφάλου ανάλογα με τα ερεθίσματα που δέχονται, για την κατανόηση των μηχανισμών μάθησης, για τον ορισμό δικτύων του εγκεφάλου τα οποία είναι υπεύθυνα για γνωσιακές διαδικασίες καθώς και ο συνδυασμός της fMRI με ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές. Στη δεύτερη κατηγορία εντάσσεται η απεικόνιση των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου ο οποίος έχει υποστεί κάποια βλάβη, η παρακολούθηση της αναδιοργάνωσης ή αποκατάστασης του εγκεφάλου ύστερα από κάποια βλάβη, την παροχή δεικτών ή προτύπων για τη διάγνωση ασθενειών [41, 58-60].

### *2.6.1 Γνωσιακή νευροεπιστήμη*

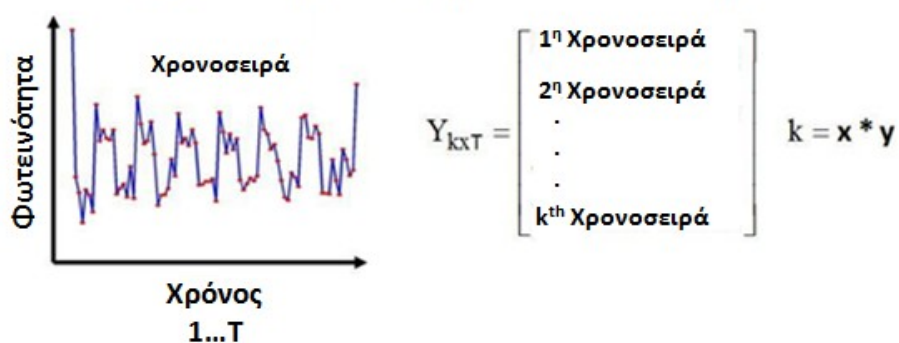
Ένας στόχος των νευροφυσιολογικών μελετών είναι ο εντοπισμός της εγκεφαλικής λειτουργίας. Η τεχνική fMRI αποτελεί ισχυρό εργαλείο για τον εντοπισμό των περιοχών του εγκεφάλου οι οποίες ευθύνονται για βασικές λειτουργίες όπως η όραση, η κίνηση, η αίσθηση, η ομιλία και η μνήμη. Σημαντική επίσης είναι η συμβολή της στην κατανόηση του τρόπου που η εγκεφαλική λειτουργία μιας περιοχής επηρεάζεται από την λειτουργία κάποιας άλλης περιοχής του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, έχει μελετηθεί πως η αντίδραση του εγκεφάλου στο άγγιγμα ενός αντικειμένου ή προσώπου διαμορφώνεται από ένα οπτικό ερέθισμα. Μια σημαντική εφαρμογή της fMRI είναι η κατανόηση των μηχανισμών μάθησης που διαθέτει ο ανθρώπινος εγκέφαλος. Ο συνδυασμός όλων των παραπάνω οδήγησε στον ορισμό δικτύων των περιοχών του εγκεφάλου που ευθύνονται για τις διάφορες γνωσιακές διεργασίες [58].



Για κάθε τομή της 3D εικόνας fMR (π.χ. τομή 3)



Εξάγονται οι χρονοσειρές του κάθε εικονοστοιχείου



Σχήμα 2.6 Σχηματισμός χρονοσειράς fMRI.

Ο συνδυασμός της fMRI με ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές όπως αυτή του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος δίνει τη δυνατότητα στους επιστήμονες να συνδυάσουν την υψηλή χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα των δύο τεχνικών

και να εξάγουν πληροφορίες χρήσιμες για την εγκεφαλική λειτουργία. Όλα τα παραπάνω επιτυγχάνονται σε πειραματικό επίπεδο όπου οι συνθήκες είναι ιδανικές και ελεγχόμενες. Πιο συγκεκριμένα, εθελοντές (υγιείς και παθολογικοί) συμμετέχουν στην διεξαγωγή των πειραμάτων όπου τα ερεθίσματα που δέχονται διαφοροποιούνται ανάλογα με το στόχο της μελέτης.

### 2.6.2 Κλινικές εφαρμογές της fMRI

Η εισαγωγή της αντίθεσης BOLD στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ενίσχυσε τη χρήση της fMRI για έρευνες σχετικά με τις λειτουργίες του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια αισθητηριακών, κινητικών και γνωσιακών διεργασιών, όσο και για την απεικόνιση του εγκεφάλου ασθενών ή ατόμων με ψυχικές διαταραχές [59, 60].

Πέρα από πειραματικές μελέτες, η τεχνική fMRI εφαρμόστηκε στην κλινική πράξη, με αποτέλεσμα, να επισπευτούν προσπάθειες για την κατανόηση του εγκεφάλου ασθενών. Σε αντίθεση με τις πειραματικές εφαρμογές όπου διεξάγονται σε ιδανικές συνθήκες εργαστηρίου, στις κλινικές εφαρμογές θα πρέπει να διευθετηθούν κάποια θέματα προκειμένου να εξασφαλισθούν υψηλής ποιότητας κλινικές μελέτες. Τα θέματα αυτά είναι τα εξής: α) η επάρκεια (ποσοτική και ποιοτική) του ιατρικού προσωπικού που συμμετέχουν στη διεξαγωγή της εξέτασης, β) η συνεργασία των ασθενών, γ) η σωστή προετοιμασία των ασθενών, δ) η ασφάλεια του ασθενή, ε) η σωστή οργάνωση των παραδειγμάτων που θα διεξαχθούν, ζ) οι δυνατότητες του μαγνήτη, η) το σύστημα ελέγχου και συντονισμού των ερεθισμάτων με τη λήψη των εικόνων, θ) η ανάλυση των δεδομένων, και ι) η παρουσίαση των δεδομένων. Η εξασφάλιση όλων των παραπάνω επιτρέπει την εφαρμογή του fMRI στη διαδικασία του προεγχειρητικού σχεδιασμού, της διάγνωσης ασθενειών όπως η επιληψία και η νόσος Alzheimer, καθώς και της θεραπείας αποκατάστασης [58-60].

Μια σημαντική εφαρμογή του fMRI είναι στον προ-εγχειρητικό σχεδιασμό των όγκων στον εγκέφαλο. Η διαχείριση των όγκων, κατά κύριο λόγο, εξαρτάται από τον ακριβή εντοπισμό τους και την ιστολογική διαβάθμιση προκειμένου να επιτευχθεί η πλήρης απομάκρυνσή τους. Όλα αυτά επιτυγχάνονται με τη λήψη ανατομικών εικόνων. Παρόλα αυτά η εγγύτητα με τις γύρω φλοιώδη περιοχές απαιτεί την εξέταση του κατά πόσο η απομάκρυνση του όγκου θα βλάψει άλλες ζωτικές εγκεφαλικές λειτουργίες του ασθενή γεγονός το οποίο αναδεικνύει το ρόλο της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού τόσο στον τομέα αυτό όσο και



στην σωστή οργάνωση της ακτινοθεραπείας η οποία συχνά απαιτείται σε αυτές τις περιπτώσεις [58-60].

Η τεχνική fMRI έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμη στην παρακολούθηση της αναδιοργάνωσης του εγκεφαλικού φλοιού των ασθενών οι οποίοι έχουν υποστεί κάποιο οξύ ή ήπιο εγκεφαλικό επεισόδιο. Πιο συγκεκριμένα η fMRI έχει χρησιμοποιηθεί για την χωρική απεικόνιση της ανακτώμενης λειτουργίας του κινητικού φλοιού και της ομιλίας και έχει διαπιστωθεί ότι η ανάκτηση της λειτουργίας σε αυτές τις περιοχές συνδέεται με την πλαστικότητα του εγκεφάλου γεγονός το οποίο έχει βοηθήσει πολύ στην θεραπεία του εγκεφαλικού [58-60].

Σημαντικός επίσης είναι ο ρόλος της fMRI στη διάγνωση ασθενειών όπως η επιληψία, η άνοια, ψυχικές διαταραχές κ.α., λόγω της ικανότητάς της να απεικονίζει πως επηρεάζεται η λειτουργία του εγκεφάλου από τις διάφορες ασθένειες καθώς και το πως αυτή διαφοροποιείται μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων [58-60]. Στο Κεφάλαιο 3 θα αναφερθούμε αναλυτικά στο πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τεχνική fMRI για την διάγνωση της νόσου Alzheimer.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

- 
- 3.1 Μέθοδοι ανάλυσης fMRI για τον εντοπισμό διαφορών μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων
  - 3.2 Μέθοδοι ανάλυσης fMRI για τη δημιουργία δείκτη διάγνωσης της νόσου Alzheimer
  - 3.3 Περιληπτική αναφορά στις μεθόδους της βιβλιογραφίας
- 

Η τεχνική fMRI έχει εφαρμοσθεί σε μελέτες ασθενών με νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως η νόσος Alzheimer. Το παρόν κεφάλαιο αφορά μελέτες ανάλυσης λειτουργίας του εγκεφάλου σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer με χρήση εικόνων fMR. Οι μελέτες διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τις μελέτες που περιορίζονται στον εντοπισμό της διαφοροποίησης στη λειτουργία του εγκεφάλου μεταξύ των δύο ομάδων ατόμων (φυσιολογικοί και άτομα με τη νόσο Alzheimer) και στον αν οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι μελέτες οι οποίες εκφράζουν τις διαφορές που εντοπίζουν με τη βοήθεια δείκτη ο οποίος μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της νόσου.

### **3.1 Μέθοδοι ανάλυσης εικόνων fMR για τον εντοπισμό διαφορών μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων**

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο οπίσθιος ζωνωτός φλοιός παρουσιάζει μειωμένη δραστηριότητα σε άτομα με Alzheimer [61-63] καθώς επίσης και υπο-μεταβολισμό σε άτομα τα οποία παρουσιάζουν γενετική ευαισθησία στην ανάπτυξη της ασθένειας

του Alzheimer [64-66]. Ο συνδυασμός των κλινικών ευρημάτων [61-66] οδήγησε τους Raichle *et al.* [67] να προτείνουν ότι ο οπίσθιος ζωνωτός φλοιός αποτελεί τμήμα ενός “default mode” δικτύου, δηλαδή ενός δικτύου περιοχών του εγκεφάλου οι οποίες ενεργοποιούνται ακόμη και όταν ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας μέθοδο ανάλυσης λειτουργικής συνεκτικότητας δεδομένων, που προήλθαν από εικόνες fMR, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει ταυτόχρονη ενεργοποίηση των περιοχών που συμμετέχουν στο δίκτυο (οπίσθιος ζωνωτός φλοιός, αμφίπλευρος κατώτερος βρεγματικός φλοιός, αριστερός κάτω πλάγιος κροταφικός φλοιός, κοιλιακός πρόσθιος ζωνωτός φλοιός) [68].

Με τη μελέτη ανάλογου “default mode” δικτύου ασχολούνται και οι Rombouts *et al.* [69]. Για τη διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποίησαν εικόνες fMR και μεθόδους ανάλυσης οι οποίες εμπεριέχονται στα πακέτα λογισμικού FEAT v5.1 και FSL [70]. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι παρατηρείται αδρανοποίηση του δικτύου και συγκεκριμένα του πρόσθιου μετωπιαίου φλοιού, του προσφηνοειδούς λοβού και του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού. Οι ασθενείς με ήπια νοητική διαταραχή (mild cognitive impairment - MCI) παρουσίασαν μικρότερη αδρανοποίηση σε σχέση με τα υγιή άτομα, αλλά μεγαλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer. Οι πιο σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών παρουσιάστηκαν κατά την πρώιμη φάση αδρανοποίησης, αντικατοπτρίζοντας έτσι και την επαναδραστηριοποίηση και προσαρμογή του δικτύου. Η αντίδραση του δικτύου, ιδιαίτερα στον πρόσθιο μετωπιαίο φλοιό διαφοροποιεί, σε σημαντικό βαθμό, τους υγιείς από τους ασθενείς με MCI και με τη νόσο Alzheimer. Η αντίδραση του δικτύου στην περιοχή του προσφηνοειδούς λοβού μπορεί να διαχωρίσει μόνο τους ασθενείς από τους φυσιολογικούς αλλά όχι τους παθολογικούς μεταξύ τους. Τα συγκεκριμένα ευρήματα συμφωνούν με το γεγονός ότι η MCI είναι μία μεταβατική κατάσταση μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και της άνοιας και συνάγουν στο ότι η διαφοροποίηση της λειτουργίας του “default mode” δικτύου μπορεί να αποτελέσει πρώιμο δείκτη για την παθολογία του Alzheimer.

Στη έλλειψη λειτουργικής συνεκτικότητας μεταξύ των περιοχών του “default mode” δικτύου και στην παρουσία ατροφίας στα άτομα που παρουσιάζουν τη νόσο Alzheimer κατέληξε και η μελέτη των Sorg *et al.* [71]. Τα δεδομένα από 16 φυσιολογικά άτομα και 25 με MCI αναλύθηκαν με τη μέθοδο των ανεξάρτητων συνιστωσών. Η ανάλυση οδήγησε στην εύρεση 8 χωρικά συνεπών δικτύων σε

κατάσταση ηρεμίας, συγκεκριμένες περιοχές των οποίων παρουσίασαν έλλειψη συνεκτικότητας, ενώ η εφαρμογή μίας μεθόδου μορφομετρίας με βάση τις απεικονιζόμενες μονάδες όγκου αποκάλυψε την ύπαρξη ατροφίας στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού.

Οι Oghabian *et al.* [72] μελέτησαν περιοχή του “default-mode” δικτύου, αυτή του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού, προκειμένου να διαπιστώσουν αν τα πρότυπα ενεργοποίησης διαφοροποιούνται μεταξύ τριών ομάδων ατόμων: άτομα με τη νόσο Alzheimer, άτομα με ήπια νοητική διαταραχή και υγιή άτομα. Προεπεξεργάστηκαν τις εικόνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και στη συνέχεια εφάρμοσαν ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών. Για να καθορίσουν τον αριθμό των ανεξάρτητων συνιστωσών χρησιμοποίησαν τον αλγόριθμο Minimum Description Length [73]. Τα συστατικά που προέκυψαν μετασχηματίστηκαν στο Z χώρο. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε Gaussian Mixture model [74] προκειμένου να βρεθεί η κατάλληλη τιμή κατωφλίου (z threshold) και να δημιουργηθούν οι χάρτες ενεργοποίησης. Η ανάλυση των χαρτών ενεργοποίησης οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα πρότυπα ενεργοποίησης παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων. Τα υγιή άτομα παρουσιάζουν μεγαλύτερες, τόσο σε έκταση όσο και σε ένταση, περιοχές ενεργοποίησης σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες.

Οι Small *et al.* [75, 76] εστίαστηκαν στις περιοχές του ιππόκαμπου και στον τρόπο που αυτές συνδέονται μεταξύ τους ώστε να σχηματίσουν κύκλωμα. Συγκεκριμένα, ασχολήθηκαν με την ανάπτυξη μεθόδου εκτίμησης της κατάστασης των περιοχών του ιππόκαμπου και εφάρμοσαν τη μέθοδο σε ασθενείς με μειωμένη μνήμη και σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer. Η ανάπτυξη της μεθόδου βασίζεται τόσο σε ανατομικές εικόνες απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) όσο και σε λειτουργικές εικόνες μαγνητικού συντονισμού (fMRI). Η επεξεργασία και η ανάλυση των εικόνων έγινε με χρήση κατάλληλων πακέτων λογισμικού (MEDx Sensor Systems, Boulder, CO; IDL Research Systems, Sterling, VA). Το πρόγραμμα AIR [77] εφαρμόστηκε στις εικόνες για την απομάκρυνση της κίνησης και για να γίνει υπέρθεση. Οι εικόνες προήλθαν από υγιή άτομα, ασθενείς με τη νόσο Alzheimer και από ασθενείς με περιορισμένη δυνατότητα μνήμης οι οποίοι δέχθηκαν κινητικά και οπτικά ερεθίσματα. Οι ανατομικές εικόνες χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό των περιοχών του ιππόκαμπου, ενώ οι λειτουργικές εικόνες χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία των παραμετρικών χαρτών ενεργοποίησης. Στη συνέχεια, διεξήχθησαν

pixel-by-pixel t-tests για τη σύγκριση του μέσου σήματος φωτεινοτήτων το οποίο προκύπτει όταν ο ασθενής δέχεται κάποια διέγερση, με αυτό το οποίο προκύπτει όταν ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Τα αποτελέσματα της εργασίας έδειξαν ότι υπάρχουν δύο πρότυπα δυσλειτουργίας. Το πρώτο πρότυπο αφορούσε τη δυσλειτουργία όλων των περιοχών του ιπόκαμπου και παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες ασθενών. Το δεύτερο πρότυπο αφορούσε τη δυσλειτουργία σε μια συγκεκριμένη περιοχή του ιπόκαμπου, το υπόθεμα. Το δεύτερο πρότυπο παρατηρήθηκε σε ένα υποσύνολο των ατόμων με περιορισμένη μνήμη.

Έχει παρατηρηθεί ότι η ανάπτυξη της νόσου Alzheimer προκαλεί νευροπαθολογικές αλλαγές οι οποίες ακολουθούνται από τη δυσλειτουργία βασικών γνωσιακών διαδικασιών. Ωστόσο, είναι άγνωστο αν αυτό συνεπάγεται και αλλαγές στη λειτουργία του «κυκλώματος» των νευρικών κελιών. Βασίζόμενες στις παρατηρήσεις αυτές οι Smith *et al.* [78] μελέτησαν αν και κατά πόσο μεταβάλλεται η λειτουργία του εγκεφάλου στην περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από την νόσο Alzheimer. Η μελέτη βασίστηκε σε εικόνες fMR οι οποίες προήλθαν από δύο ομάδες ατόμων οι οποίες διέφεραν μόνο ως προς τον παράγοντα επικινδυνότητας για την ανάπτυξη της ασθένειας. Οι εικόνες αναλύθηκαν προκειμένου να απομακρυνθεί το σφάλμα κίνησης χρησιμοποιώντας αλγόριθμο για την ευθυγράμμιση των εικόνων [79]. Στη συνέχεια, δημιουργήθηκαν οι χάρτες ενεργοποίησης με χρήση τεχνικών συσχέτισης χρονοσειρών με χρήση τετραγωνικής μορφής κυματομορφής αναφοράς. Με χρήση του εργαλείου AFNI [80], και πιο συγκεκριμένα με χρήση κυβικής παρεμβολής με καμπύλες, έγινε επαναδειγματοληψία των χαρτών ενεργοποίησης καθώς επίσης και ομαλοποίηση των χαρτών με MATLAB 5 (The MathWorks, Natick, MA). Χρησιμοποιήθηκε ιστροπικό Gaussian φίλτρο στο πεδίο του χώρου με τυπική απόκλιση 3mm. Τα δεδομένα τα οποία προέκυψαν συνδυάστηκαν εικονοστοιχείο προς εικονοστοιχείο (voxel-by-voxel) και για κάθε εικονοστοιχείο υπολογίστηκε το z-score. Για τη σύγκριση της ενεργοποίησης η οποία παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε ένα δύο δειγμάτων t-test. Η σύγκριση έδειξε ότι τα πρότυπα ενεργοποίησης του εγκεφάλου ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες με τη διαφορά ότι η ομάδα υψηλού κινδύνου παρουσίασε σημαντικά μειωμένη δραστηριότητα στις μεσαίες και οπίσθιες αριστερές κροταφικές περιοχές του εγκεφάλου.

Οι Machulda *et al.* [81] στηριζόμενοι στο γεγονός ότι η βασική ένδειξη και επίπτωση της ασθένειας της νόσου Alzheimer είναι η ολική η μερική απώλεια μνήμης, εξετάζουν κατά πόσο ισχύει η υπόθεση ότι μεταξύ ατόμων με ήπια νοητική διαταραχή, ατόμων με Alzheimer και υγιή ατόμων διαφοροποιείται διαδικασία κωδικοποίησης μνήμης. Ένας δευτερεύον σκοπός της εργασίας είναι να εξετάσει το κατά πόσο οι παραπάνω ομάδες ατόμων παρουσιάζουν παρόμοια ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια μίας παθητικής αισθητηριακής διαδικασίας. Οι υποθέσεις αυτές εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση ROC. Τα δεδομένα αρχικά επεξεργάστηκαν με τη χρήση του εργαλείου AFNI. Για τις δύο διαδικασίες (μνήμης και αισθήσεων) υπολογίστηκαν οι συντελεστές συσχέτισης με χρήση ημιτονοειδούς συνάρτησης διέγερσης. Με χρήση του 3dReg AFNI plug in έγινε αναδρομική διόρθωση της κίνησης και στη συνέχεια έγινε, με χρήση του ANALYZE [82], χωρική ευθυγράμμιση των Echo Planar Imaging-EPI εικόνων με εικόνες SPGR υψηλής ανάλυσης.

Ακολουθώντας το ίδιο σκεπτικό οι Petrella *et al.* [83] θέλησαν να εντοπίσουν περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες οι αλλαγές στην ενεργοποίηση, οι οποίες παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ενός πειράματος κωδικοποίησης μνήμης και οι οποίες μετρούνται με χρήση εικόνων fMR, συσχετίζονται με το βαθμό αναπηρίας στη μνήμη, ο οποίος αυξάνεται από φυσιολογικά σε παθολογικά άτομα και ο οποίος αξιολογείται με τη χρήση του California Verbal Learning Test II - CVTL II [84]. Η μελέτη έγινε σε 28 φυσιολογικά άτομα, σε 34 άτομα με MCI και 13 άτομα με τη νόσο Alzheimer. Κατά τη διάρκεια του πειράματος κωδικοποίησης ονόματος – προσώπου παρατηρήθηκαν τα εξής: διατήρηση κάποιων περιοχών ενεργοποίησης, μείωση της ενεργοποίησης στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού από την φυσιολογική στην παθολογική κατάσταση και αύξηση της ενεργοποίησης στις περιοχές του μέσου οπίσθιου φλοιού από την φυσιολογική στην παθολογική κατάσταση. Οι αλλαγές στην ενεργοποίηση που παρατηρήθηκαν στις περιοχές του μέσου οπίσθιου φλοιού είναι σημαντικότερες, τόσο σε ένταση όσο και σε έκταση, σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού. Επιπλέον παρουσιάζουν μεγαλύτερη συσχέτιση με το CVTL II score από ότι αυτή στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού, επομένως αποτελούν καλύτερο δείκτη fMRI για την σοβαρότητα της ασθένειας.

Ο στόχος της εργασίας των Gronn *et al.* [85] είναι να μελετήσουν τις νευρικές συσχετίσεις της εξασθένησης της μνήμης με τη λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται στα πρώτα στάδια εμφάνισης της νόσου Alzheimer. Ανέλυσαν δεδομένα που προήλθαν από 12 φυσιολογικά άτομα, 12 άτομα με MCI και 12 άτομα με πιθανό Alzheimer. Η ανάλυση έγινε με χρήση του εργαλείου Statistical Parametric Mapping (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) και οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η μνήμη παρουσιάζει σημαντική δυσλειτουργία στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer σε αντίθεση, όχι μόνο με τα φυσιολογικά άτομα, αλλά και με τους ασθενείς με υποκείμενη εξασθένηση της μνήμης, εξαιτίας ανωμαλιών που οφείλονται σε κατάθλιψη. Σε ανάλογα συμπεράσματα, σχετικά με τη διαφοροποίηση των προτύπων ενεργοποίησης σε περιοχές που σχετίζονται με τη μνήμη, κατέληξαν και οι Sperling *et al.* στις δύο εργασίες τους [86, 87].

Σύμφωνα με τη κριτήρια του NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) ένα από τα σημαντικότερα συμπτώματα και συγχρόνως επιπτώσεις της ασθένειας του Alzheimer είναι τα προβλήματα όρασης και κίνησης. Οι Thulborn *et al.* [88] χρησιμοποίησαν εικόνες fMR από υγιή άτομα και άτομα με τη νόσο Alzheimer, προκειμένου να εξετάσουν αν υπάρχουν διαφορές στην λειτουργία του οπτικού και κινητικού φλοιού μεταξύ των δύο παραπάνω ομάδων ατόμων. Από την μελέτη προέκυψαν σημαντικές στατιστικές διαφορές στα πρότυπα ενεργοποίησης μεταξύ των δύο ομάδων. Σε αντίθεση με τα υγιή άτομα τα άτομα με Alzheimer παρουσίασαν ενεργοποίηση στη βασική αριστερή βρεγματική περιοχή και στην προμετωπιαία φλοιώδη περιοχή.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν σε τρεις φάσεις. Αρχικά, απομακρύνθηκαν από τα δεδομένα τεχνικά σφάλματα που οφείλονται σε κίνηση. Έπειτα δημιουργήθηκαν χάρτες ενεργοποίησης με βάση ένα voxel-wise t-test το οποίο συγκρίνει την ένταση του σήματος στη φάση ενεργοποίησης με τη ένταση του σήματος στη φάση ηρεμίας. Στη συνέχεια, με χρήση του λογισμικού AFNI, και εφόσον οι εικόνες fMR έχουν μετασχηματιστεί στο σύστημα συντεταγμένων Talairach [89], εντοπίστηκαν οι περιοχές με τη μεγαλύτερη ενεργοποίηση (περιοχές με τη μεγαλύτερη τιμή για το t-test). Τα πρότυπα ενεργοποίησης των περιοχών αυτών χαρακτηρίστηκαν από τις Talairach συντεταγμένες, τον όγκο ενεργοποίησης και τον λόγο συμμετρίας της

ενεργοποίησης. Η μείωση της ενεργοποίησης στη δεξιά τοιχωματική περιοχή πιθανώς να αντανακλά την προοδευτική δυσλειτουργία της περιοχής που είναι υπεύθυνη για τον προσανατολισμό του ατόμου στο χώρο σε άτομα με τη νόσο Alzheimer. Επιπλέον, η υψηλή εξειδίκευση του λόγου συμμετρίας στο ενδοβρεγματικό αύλακα ίσως αποτελέσει ένα στοιχείο εντοπισμού και παρακολούθησης της ασθένειας του Alzheimer.

Οι Buckner *et al.* [90] σύγκριναν τις ιδιότητες της αιμοδυναμικής απόκρισης, στις περιοχές του οπτικού και του κινητικού φλοιού, μεταξύ νέων υγιών ατόμων και ηλικιωμένων ατόμων με και χωρίς τη νόσο Alzheimer. Η σύγκριση βασίζεται στα αποτελέσματα που προκύπτουν από την ανάλυση των εικόνων fMR. Κατά τη λήψη των εικόνων οι ασθενείς δέχονταν οπτικά ερεθίσματα και καλούνταν να εκτελέσουν κάποια απλή κινητική διαδικασία. Οι ιδιότητες οι οποίες εξετάζονται είναι το εύρος και η διακύμανση της αιμοδυναμικής απόκρισης. Τα συμπεράσματα τα οποία προέκυψαν είναι τα εξής. Όσον αφορά τη συμπεριφορά των ασθενών παρατηρήθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με Alzheimer αντιδρούν στα ερεθίσματα μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα από τη στιγμή της διέγερσης σε σχέση με τα νεαρά άτομα και τα ηλικιωμένα άτομα χωρίς άνοια. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι οι περιοχές οι οποίες ενεργοποιούνται είναι πολύ μικρότερες σε έκταση (μικρότερος αριθμός ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων) σε ασθενείς με άνοια σε σχέση με τα υγιή άτομα. Στα ηλικιωμένα άτομα το εύρος της αιμοδυναμικής απόκρισης στον οπτικό φλοιό, ήταν πολύ μικρότερο σε αντίθεση με τη διακύμανση της αιμοδυναμικής απόκρισης η οποία είναι σημαντικά μεγαλύτερη στα ηλικιωμένα άτομα με άνοια από ότι στις άλλες δύο κατηγορίες ασθενών. Στον κινητικό φλοιό τόσο το εύρος όσο και η διακύμανση δεν παρουσίασαν διαφορές μεταξύ των διαφορετικών ομάδων ασθενών. Για τη διεξαγωγή των συμπερασμάτων οι εικόνες fMR επεξεργάστηκαν και αναλύθηκαν με χρήση του εργαλείου Statistical Parametric Mapping (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) και μεθόδων ανάλυσης διακύμανσης ANOVA.

Οι Prvulovic *et al.* [91] αναζητούν πρότυπα ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια οπτικο-κινητικών διαδικασιών σε ασθενείς με Alzheimer και προσπαθούν να καθορίσουν το ποσοστό της επίδρασης της τοπικής εγκεφαλικής ατροφίας στην ένταση της ενεργοποίησης. Εξετάστηκαν 14 ασθενείς με τη νόσο Alzheimer και 14 υγιή άτομα. Λήφθηκαν εικόνες fMR κατά τη διάρκεια διαδικασίας διαχωρισμού



γωνιών. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι και στις δύο ομάδες ατόμων υπάρχουν επικαλυπτόμενα δίκτυα τα οποία ενεργοποιούνται σε τέτοιας μορφής διαδικασίες. Λέγοντας δίκτυα αναφέρονται στο ανώτερο βρεγματικό λοβίδιο, στις μετωπιαίες κροταφοϊνικές φλοιώδεις περιοχές, στον πρωταρχικό οπτικό φλοιό, στο βασικό γάγγλιο και στο θάλαμο. Οι πιο σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σημειώθηκαν στο ανώτερο βρεγματικό λοβίδιο (παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ενεργοποίηση στα υγιή άτομα). Οι διαφορές αυτές εν μέρει εξηγούνται από τη διαφορετική ατροφία που παρουσιάζουν τα άτομα στην περιοχή αυτή. Για την διεξαγωγή των συμπερασμάτων τα δεδομένα αναλύθηκαν με χρήση του πακέτου λογισμικού Brain Voyager 2000 [92]. Συγκεκριμένα, έγινε μετασχηματισμός των εικόνων στο χώρο Talairach και στη συνέχεια έγινε κανονικοποίηση. Η κανονικοποίηση περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

- Περιστροφή των δεδομένων στο AC-PC
- Καθορισμός του AC, PC, ανώτερου, κατώτερου, αριστερού δεξιού σημείου του εγκεφάλου
- Καθορισμός 12 επιμέρους περιοχών του εγκεφάλου (ο καθορισμός έγινε με βάση τα παραπάνω σημεία)
- Μετασχηματισμός των συντεταγμένων των 12 επιμέρους περιοχών στο χώρο Talairach

Πριν από την κανονικοποίηση απομακρύνθηκαν από τις εικόνες οποιαδήποτε τεχνικά σφάλματα οφείλονταν στην κίνηση των ασθενών κατά τη λήψη των εικόνων. Επιπλέον έγινε χωρική και χρονική ομαλοποίηση.

Σε δεδομένα που προέκυψαν ύστερα από ερεθίσματα στον οπτικό φλοιό στήριξαν τα συμπεράσματα της εργασίας τους οι Hao *et al.* [93]. Συγκεκριμένα διαπίστωσαν ότι τα άτομα με Alzheimer παρουσίασαν μικρότερη ενεργοποίηση και στους δύο βρεγματικούς λοβούς και στον αριστερό μετωπιαίο λοβό, ενώ αυξημένη ενεργοποίηση παρουσίασαν στον κροταφιαίο λοβό. Σε αντίθεση, τα φυσιολογικά άτομα έδειξαν αυξημένη ένταση ενεργοποίησης σε περιοχές του προμετωπιαίου, κροταφικού και του βρεγματικού φλοιού.

Τη σχέση μεταξύ της εγκεφαλικής ατροφίας και της νευρικής δραστηριότητας η οποία προκύπτει κατά τη διάρκεια κάποιας σημασιολογικής διαδικασίας μελετούν οι Johnson *et al.* [94]. Μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη διαδικασία αυτή ενεργοποιούνται η αριστερή κατώτερη μετωπιαία έλικα και η ανώτερη κροταφιαία

έλικα. Η ενεργοποίηση σημειώνεται τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε άτομα με Alzheimer. Οι εικόνες fMR οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν προήλθαν από υγιή άτομα, τα οποία κάλυπταν ένα ευρύ φάσμα ηλικίας και ατροφίας, και από άτομα με τη νόσο Alzheimer. Η προεπεξεργασία και η ανάλυση των εικόνων έγινε με τη χρήση του εργαλείου Statistical Parametric Mapping (SPM96, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), με την εφαρμογή γενικευμένων γραμμικών μοντέλων στα δεδομένα, μια προσέγγιση η οποία αναπτύχθηκε από τους Friston *et al.* το 1995 [95]. Από την ανάλυση προέκυψε ότι η δραστηριοποίηση της περιοχής της αριστερής κατώτερης μετωπιαίας έλικας δεν σχετίζεται με την ατροφία που παρατηρείται λόγω ηλικίας. Ωστόσο σε άτομα με Alzheimer, μεγάλα ποσοστά ατροφίας σχετίζονται με μεγαλύτερη ενεργοποίηση στην αριστερή κατώτερη μετωπιαία έλικα (περιοχή η οποία είναι συχνά υπό μεταβολική σε άτομα με τη νόσο Alzheimer) κάτι το οποίο δεν ισχύει για την περιοχή της αριστερής ανώτερης κροταφιαίας έλικας. Αυτή η σχέση μπορεί να είναι συγκεκριμένη για περιοχές του εγκεφάλου και να βοηθά λειτουργίες οι οποίες επηρεάζονται από τη νόσο του Alzheimer. Στη συγκεκριμένη περίπτωση τέτοιες λειτουργίες είναι οι σημασιολογικές και οι εκτελεστικές.

Ο Rombouts *et al.* [96] ασχολήθηκαν με την ανάλυση εικόνων fMR, οι οποίες προήλθαν από ασθενείς με τη νόσο Alzheimer και από φυσιολογικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια μαθησιακής διαδικασίας, ώστε να μελετήσουν τη δραστηριοποίηση του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια λειτουργίας της μνήμης. Σκοπός είναι να εξετασθεί κατά πόσο ισχύει η υπόθεση ότι μειώνεται η δραστηριοποίηση στο σύστημα μνήμης του μεσαίου κροταφιαίου λοβού σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer σε σχέση με υγιή άτομα. Οι εικόνες fMR προεπεξεργάστηκαν με χρήση του εργαλείου Statistical Parametric Mapping (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) και στη συνέχεια αναλύθηκαν με χρήση ενός box car σχεδιασμού [97]. Έπειτα εφαρμόστηκε ένα ενός δείγματος t-test ώστε να γίνει η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Από την ανάλυση προέκυψε ότι παρουσιάζουν ενεργοποίηση οι ακόλουθες περιοχές: οι δομές του μεσαίου κροταφιαίου λοβού, η ατρακτοειδής, τα βρεγματικά και ινιακά τμήματα, ο ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος φλοιός. Εστιάζοντας στην περιοχή του μεσαίου κροταφιαίου λοβού σημειώθηκε μειωμένη δραστηριοποίηση στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer.

Την επίδραση της νόσου του Alzheimer, με χρήση fMRI δεδομένων, σε νευρο-ανατομικές διαδικασίες επεξεργασίας σημασιολογικών και φωνητικών πληροφοριών μελέτησαν οι Saykin *et al.* [98]. Διαπιστώθηκε επιπρόσθετη ενεργοποίηση στο δεξιό προμετωπιαίο φλοιό και στον κατώτερο και μεσαίο κροταφικό φλοιό στα άτομα με τη νόσο Alzheimer σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα.

Δεδομένου ότι ένας από τους σημαντικότερους γενετικούς παράγοντες επικινδυνότητας εμφάνισης της νόσου Alzheimer είναι η απιλοποπρωτεΐνη ε4 (ApoE4), οι Bookheimer *et al.* [99] προσπάθησαν να καθορίσουν τη σχέση της αντίδρασης του εγκεφάλου σε ερεθίσματα που ενεργοποιούν τη μνήμη και του γενετικού παράγοντα ApoE4. Στη μελέτη συμμετείχαν 30 φυσιολογικά άτομα, 16 άτομα που φέρουν την ApoE4 και 14 άτομα τα οποία είναι ομόζυγα για την ApoE3. Τα άτομα που συμμετείχαν δέχθηκαν ακουστικά ερεθίσματα και συγκεκριμένα απομνημόνευση και ανάκτηση μη συσχετισμένων ζευγών λέξεων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τόσο το εύρος όσο και η έκταση της ενεργοποίησης του εγκεφάλου σε περιοχές που επηρεάζονται από τη νόσο Alzheimer ήταν υψηλότερα μεταξύ των φορέων της ApoE4 από ότι στους φορείς της ApoE3. Στις περιόδους ανάκλησης οι φορείς της ApoE4 είχαν μεγαλύτερη, κατά μέσο όρο, αύξηση στην ένταση του σήματος στην περιοχή του ιππόκαμπου και μεγαλύτερο, κατά μέσο όρο, αριθμό ενεργοποιημένων περιοχών σε ολόκληρο τον εγκέφαλο από ότι οι φορείς της ApoE3. Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το Statistical Parametric Mapping (SPM96, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) καθώς και τεχνικές για την ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος.

Σημαντικές διαφορές μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων παρατήρησε και οι Grossman *et al.* [100] οι οποίοι βασίστηκαν σε ένα παράδειγμα επεξεργασίας ρημάτων και σε μία ομάδα 27 ατόμων (16 φυσιολογικών και 11 παθολογικών). Η ανάλυση των δεδομένων με Statistical Parametric Mapping (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) έδειξε σημαντικές διαφοροποιήσεις στην κατανομή της ενεργοποίησης μεταξύ δύο ομάδων ατόμων κυρίως στις περιοχές του οπίσθιου πλάγιου και του κατώτερου μετωπιαίου φλοιού.

Σε αντίθεση με τις μελέτες που περιγράφηκαν μέχρι τώρα και οι οποίες εστιάζονται σε περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες παρουσιάζονται θετικές

ενεργοποιήσεις (αύξηση του σήματος κατά τη διάρκεια εκτέλεσης κάποιας διαδικασίας σε σχέση με το σήμα σε κατάσταση ηρεμίας) ο Lustig *et al.* [101] επικεντρώθηκαν στο να εντοπίσουν διαφορές στις αρνητικές ενεργοποιήσεις (μείωση του σήματος κατά τη διάρκεια εκτέλεσης κάποιας διαδικασίας σε σχέση με το σήμα σε κατάσταση ηρεμίας). Εφαρμόζοντας ένα πείραμα, όπου διαστήματα μίας active semantic classification διαδικασίας εναλλάσσονταν με μία passive fixation baseline διαδικασία, κατέγραψαν δεδομένα από 32 νεαρά υγιή άτομα, 27 ηλικιωμένα υγιή άτομα και 23 άτομα με τη νόσο Alzheimer. Η ανάλυση των δεδομένων με τη χρήση γενικευμένων γραμμικών μοντέλων έδειξε ότι η μελέτη

- των λειτουργικών ιδιοτήτων των περιοχών οι οποίες παρουσιάζουν αρνητικές ενεργοποιήσεις,
- του πως οι δυναμικές λειτουργικές ιδιότητες σχετίζονται με τους μεταβολικούς ρυθμούς σε κατάσταση ηρεμίας
- το πως όλα αυτά μεταβάλλονται με τη πάροδο των χρόνων και την παρουσία της άνοιας,

μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη διαφοροποίηση της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου λόγω παρουσίας της νόσου Alzheimer.

Οι Celone *et al.* [102] μελέτησαν τόσο τις θετικές όσο και τις αρνητικές ενεργοποιήσεις οι οποίες λαμβάνουν χώρα σε περιοχές που σχετίζονται με τη μνήμη. Η μελέτη στηρίχθηκε σε ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών η οποία εφαρμόστηκε σε δεδομένα από 52 άτομα (15 φυσιολογικούς, 15 με low MCI, 12 με high MCI και 10 με τη νόσο Alzheimer). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα άτομα με low MCI παρουσίασαν υπερ-ενεργοποίηση στον ιππόκαμπο σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα, ενώ τα άτομα με high MCI παρουσίασαν σημαντική υπο-ενεργοποίηση παρόμοια με αυτή που παρουσίασαν τα άτομα με τη νόσο Alzheimer. Οι Celone *et al.* [102] βρήκαν μία αξιοσημείωτη παράλληλη καμπύλη στο πρότυπο της αρνητικής ενεργοποίησης της μνήμης κυρίως στις μεσαίες και πλευρικές τοχωματικές περιοχές στα άτομα με low MCI, ενώ υπήρξε απώλεια αρνητικής ενεργοποίησης στα άτομα με high MCI και τη νόσο Alzheimer. Το γεγονός αυτό σχετίζεται με την αυξημένη θετική δραστηριότητα στο δίκτυο του νεοχιτώνιου το οποίο σχετίζεται με την προσοχή.

Η ανάλυση των εικόνων fMR σε όλες τις παραπάνω εργασίες, ανέδειξε ότι τα πρότυπα ενεργοποίησης οπτικού, κινητικού φλοιού και περιοχών υπεύθυνων για τη

μνήμη και διάφορες γνωσιακές διαδικασίες διαφοροποιούνται σημαντικά μεταξύ υγιών και παθολογικών ατόμων. Σε αντίθεση με τις εργασίες αυτές στην επόμενη ενότητα θα παρουσιαστούν εργασίες οι οποίες εστιάζουν στην ποσοτικοποίηση των διαφορών που παρουσιάζονται μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων και στην ανάδειξη δείκτη για τη διάγνωση της νόσου.

### **3.2 Μέθοδοι ανάλυσης εικόνων fMR για τη δημιουργία δείκτη διάγνωσης της νόσου Alzheimer**

Μεγάλο μέρος των εργασιών που περιγράφηκαν στην παράγραφο 3.1 μελετά τη διαφοροποίηση που παρουσιάζει ένα δίκτυο από περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες παρουσιάζουν ενεργοποίηση ακόμη και όταν το άτομο δεν εκτελεί κάποια διαδικασία ή δεν δέχεται κάποιο ερέθισμα, μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων. Το δίκτυο αυτό το ονόμασαν “default mode” δίκτυο. Οι Greicius *et al.* [103] αποδεικνύουν ότι το δίκτυο παρουσιάζει μη ομαλή λειτουργία σε άτομα που πάσχουν από Alzheimer. Οι παρατηρήσεις αυτές προήλθαν από την προεπεξεργασία και την ανάλυση εικόνων fMR με χρήση του εργαλείου Statistical Parametric Mapping (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Οι εικόνες προήλθαν από δύο ομάδες ατόμων. Η μία ομάδα αποτελείται από 14 υγιή άτομα και η άλλη ομάδα αποτελείται από 13 άτομα τα οποία πάσχουν από ήπια μορφή άνοιας τύπου Alzheimer. Τα δεδομένα, τα οποία προκύπτουν από την παραπάνω προεπεξεργασία και ανάλυση, υποβάλλονται σε ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών με χρήση του εργαλείου FSL MELODIC ICA [104] και στη συνέχεια επιλέγονται τα τέσσερα καλύτερα συστατικά. Τα τέσσερα συστατικά που προέκυψαν από την ομάδα των υγιών ατόμων συνδυάστηκαν περαιτέρω με χρήση μεθόδων ανάλυσης τυχαίων επιδράσεων ώστε να δημιουργηθούν οι παραμετρικοί χάρτες για κάθε ομάδα ατόμων. Για την ομάδα των υγιών ατόμων υπολογίστηκε ο μέσος όρος των συστατικών. Έπειτα χρησιμοποιείται ένα δύο δειγμάτων t-test για τη σύγκριση των χαρτών που έχουν προκύψει από κάθε ομάδα. Για την επιπλέον σύγκριση μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε ένα goodness-of-fit μέτρο. Από τη διαδικασία αυτή προέκυψαν τρία σημαντικά στοιχεία. Πρώτον, όλες οι ομάδες παρουσιάζουν έντονο co-activation στην περιοχή του ιππόκαμπου γεγονός το οποίο αποδεικνύει ότι το δίκτυο συνδέεται με τη διαδικασία episodic memory. Δεύτερον οι ασθενείς με τη νόσο

Alzheimer παρουσίασαν μειωμένη δραστηριότητα στον οπίσθιο ζωνωτό φλοιό και στον ιππόκαμπο γεγονός το οποίο δηλώνει ότι η μη ύπαρξη επικοινωνίας μεταξύ των δύο αυτών περιοχών είναι υπεύθυνη για τον υπο-μεταβολισμό του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού ο οποίος έχει παρατηρηθεί σε άτομα με Alzheimer. Τέλος, η goodness-of-fit ανάλυση η οποία εφαρμόστηκε έδειξε ότι η διαφοροποίηση της δραστηριότητας του δικτύου μεταξύ υγιών και παθολογικών ατόμων μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ καλό δείκτη (ευαισθησία 85% και εξειδίκευση 77%) ύπαρξης της ασθένειας του Alzheimer σε κάποιο ασθενή.

Τη λειτουργία του δικτύου αυτού επίσης μελέτησαν και οι Supekar *et al.* [105]. Το δίκτυο δημιουργήθηκε για 18 φυσιολογικά και 21 παθολογικά άτομα και μετατράπηκε σε μη κατευθυνόμενο γράφημα. Για το γράφημα αυτό εξήχθησαν διάφοροι δείκτες, όπως το χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού, ο συντελεστής ομαδοποίησης, ο βαθμός του δικτύου και το small world property. Η μελέτη των δεικτών περιγραφής του δικτύου έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, που είναι ενδεικτικές για τη δυσλειτουργία του δικτύου στην περίπτωση των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer. Συγκεκριμένα ο υπολογισμός των δεικτών στα προαναφερθέντα δεδομένα μπορεί να διαχωρίσει φυσιολογικά από παθολογικά άτομα με ευαισθησία 72% και εξειδίκευση 78%.

Στις περιοχές δύο αντι-συσχετισμένων δικτύων, ενός task positive και ενός task negative, βασίστηκαν οι Wang *et al.* [106] στην εργασία τους προκειμένου να προτείνουν μία μεθοδολογία για το διαχωρισμό φυσιολογικών ατόμων από άτομα με τη νόσο Alzheimer. Τα δίκτυα αποτελούνται από 5 και 6 περιοχές αντίστοιχα. Η κάθε περιοχή μελετάται στο αριστερό και στο δεξί ημισφαίριο του εγκεφάλου, συνεπώς η μελέτη αφορά 22 περιοχές. Από τις περιοχές αυτές υπολογίστηκαν οι μέσες χρονοσειρές και στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι συντελεστές συσχέτισης για κάθε ζεύγος περιοχών. Εφαρμόστηκε ο μετασχηματισμός Fisher r-to-z προκειμένου να βελτιωθεί η κανονικότητα των συντελεστών. Οι συντελεστές που προέκυψαν μετά το μετασχηματισμό αποτέλεσαν την είσοδο σε ένα ενός δείγματος two-tailed t test, για να ελεγχθεί η ύπαρξη ή μη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των συντελεστών συσχέτισης, καθώς επίσης και σε μια διαδικασία ανάλυσης γραμμικού διαχωρισμού Pseudo-Fisher, προκειμένου να δημιουργηθεί ένας ταξινομητής ο οποίος θα αποφασίζει την παρουσία ή όχι της νόσου Alzheimer με βάση τους συντελεστές. Η εφαρμογή της διαδικασίας σε 14 υγιή άτομα και σε 14 άτομα με τη

νόσο Alzheimer παρουσίασε ακρίβεια 72% για τα νεαρά υγιή άτομα και ακρίβεια 93% για τα άτομα με τη νόσο.

Οι Zhang *et al.* [107] επιχείρησαν να μελετήσουν κατά πόσο επηρεάζεται η λειτουργική συνεκτικότητα του “default-mode” δικτύου με την εξέλιξη της νόσου Alzheimer. Για το σκοπό αυτό συμπεριέλαβαν στη μελέτη τους 16 υγιή άτομα, 16 άτομα με ήπια μορφή της νόσου, 11 άτομα με μέτρια μορφή της νόσου και 12 άτομα με σοβαρή μορφή της νόσου. Για την ανάλυση των δεδομένων τους ακολούθησαν τα ακόλουθα βήματα. Αρχικά προεπεξεργάστηκαν τα δεδομένα τους. Η προεπεξεργασία περιλάμβανε α) slice timing, β) διόρθωση της κίνησης, γ) χωρική κανονικοποίηση, δ) χωρική εξομάλυνση και ε) κατάτμηση της φαιάς ουσίας και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Τα δεδομένα που αντιστοιχούσαν στη φαιά ουσία φιλτραρίστηκαν με τη χρήση ενός ζωνοπερατού φίλτρου (passband 0.01 – 0.8Hz) ώστε να απομακρυνθούν τα στοιχεία χαμηλής συχνότητας και τα υψηλής συχνότητας συστατικά που προέρχονται από το φυσιολογικό θόρυβο. Στη συνέχεια επιλέχθηκε η περιοχή του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού ως περιοχή ενδιαφέροντος και υπολογίστηκαν οι γραμμικοί συντελεστές συσχέτισης (Pearson Linear correlation coefficients). Εφαρμόστηκε ο μετασχηματισμός Fisher  $r - to - z$  στους συντελεστές και ακολούθησε στατιστική ανάλυση. Η όλη διαδικασία οδήγησε στο συμπέρασμα ότι παρουσιάζονται σημαντικές αλλαγές στη λειτουργική συνεκτικότητα του “default-mode” δικτύου. Πιο συγκεκριμένα η λειτουργική συνεκτικότητα περιορίζεται με την εμφάνιση της νόσου, φαινόμενο το οποίο εντείνεται καθώς η νόσος εξελίσσεται από την πιο ήπια στην πιο σοβαρή μορφή της.

Οι Li *et al.* [108] προσπάθησαν να εκφράσουν τη διαφοροποίηση μεταξύ των διαφόρων ομάδων ατόμων με τη χρήση ενός δείκτη τον οποίο ονόμασαν COSLOF. Η ονομασία προέκυψε από τη διαδικασία υπολογισμού του δείκτη αυτού ο οποίος βασίζεται στο μέσο όρο των cross correlation συντελεστών των συστατικών χαμηλής συχνότητας όλων των δυνατών ζευγών των χρονοσειρών των εικονοστοιχείων μιας περιοχής ενδιαφέροντος. Η εφαρμογή του δείκτη σε δεδομένα 9 φυσιολογικών ατόμων, 5 ατόμων με MCI και 10 ατόμων με τη νόσο Alzheimer οδήγησε σε διαχωρισμό των ομάδων αυτών με ευαισθησία 80% και εξειδίκευση 90%.

Σε συνέχεια της προηγούμενης εργασίας οι Xu *et al.* [109] μελέτησαν την επιρροή που έχει ο λόγος σήματος προς θόρυβο (signal to noise ratio – SNR) καθώς και η ολίσθηση φάσης των χρονοσειρών στον δείκτη COSLOF. Η μελέτη της

επιρροής των δύο αυτών παραγόντων στο δείκτη COSLOF τους οδήγησε στον ορισμό ενός νέου δείκτη, το λεγόμενο δείκτη ολίσθησης φάσης (phase-shift index – PHI). Για την αξιολόγηση του δείκτη χρησιμοποίησαν δεδομένα από 9 υγιή άτομα, 8 άτομα με MCI και 10 άτομα με τη νόσο Alzheimer. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι ο δείκτης ολίσθησης φάσης είναι μεγαλύτερος στα άτομα με τη νόσο Alzheimer ( $72.6 \pm 11.3$ ) σε σχέση με τα άτομα με ήπια νοητική διαταραχή ( $58.6 \pm 5.7$ ) και τα υγιή άτομα ( $40.6 \pm 8.4$ ). Οι Xu *et al.* [109] στην εργασία τους υποστηρίζουν ότι ο δείκτης ολίσθησης φάσης είναι πιο αξιόπιστος από τον δείκτη COSLOF, ωστόσο δεν παρέχουν κάποια μέτρα αξιολόγησης αυτού, όπως η ευαισθησία, η εξειδίκευση και η ακρίβεια.

Οι Chen *et al.* [110] και Burge *et al.* [111] βασίστηκαν στις ιδιότητες ενός Bayesian network ταξινομητή προκειμένου να διαγνώσουν τη νόσο Alzheimer. Πιο συγκεκριμένα οι Chen *et al.* [110] χρησιμοποίησαν ένα Bayesian network ταξινομητή με δομή ανεστραμμένου δέντρου (Bayesian network classifier with inverse-tree structure) προκειμένου να εντοπίσουν τις περιοχές του εγκεφάλου οι χάρτες ενεργοποίησης των οποίων μπορούν να οδηγήσουν στην διάγνωση της νόσου Alzheimer. Οι Burge *et al.* [111] κατασκεύασαν ένα διακριτό δυναμικό Bayesian network ταξινομητή ο οποίος αναγνωρίζει τις λειτουργικές συσχετίσεις μεταξύ νευρο-ανατομικών περιοχών ενδιαφέροντος, και εξετάζει κατά πόσο μπορούν να διαφοροποιήσουν φυσιολογικά από παθολογικά άτομα. Οι μελέτες αυτές οδήγησαν σε διάγνωση της νόσου Alzheimer με ακρίβεια 81% [110] και 70% [111], αντίστοιχα.



### 3.3 Περιληπτική αναφορά στις μεθόδους της βιβλιογραφίας

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
1.	Small et al. 1998 [75]	4 υγιή 12 με MCI 4 με NA	Οπτικό ερέθισμα	Pixel by pixel t-test	Η εξασθένηση της μνήμης σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του ιππόκαμπου	n/a
2.	Saykin et al. 1999 [98]	6 υγιή 9 με NA	Ακουστικό ερέθισμα	Στατιστική ανάλυση - SPM96	Τα άτομα με NA παρουσίασαν επιπλέον ενεργοποίηση στην δεξιά προ-μετωπιαίο φλοιό και στην κατώτερη και μέση κροταφική έλικα	n/a
3.	Smith et al. 1999 [78]	12 χαμηλού κινδύνου 14 υψηλού κινδύνου	Οπτικό ερέθισμα	Στατιστική ανάλυση, συσχέτιση των χρονοσειρών με μία τετραγωνικής μορφής κυματομορφή αναφοράς	Τα άτομα υψηλού κινδύνου παρουσίασαν μειωμένη ενεργοποίηση σε περιοχές του μεσαίου και του κάτω οπίσθιου κροταφικού φλοιού	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
4.	Bookheimer et al. 2000 [99]	14 χωρίς ApoE4 16 με ApoE4	Ακουστικό ερέθισμα	Στατιστική ανάλυση - SPM96 – ROI ανάλυση	Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ένταση και έκταση της ενεργοποίησης στην ομάδα ατόμων με ApoE4 στις περιοχές του αριστερού μετωπιαίου, κροταφικού και βρεγματικού λοβού, μεγαλύτερος αριθμός ενεργοποιημένων περιοχών στο αριστερό ημισφαίριο η οποία σχετίζεται με μεγαλύτερη γνωσιακή εξασθένηση	n/a
5.	Buckner et al. 2000 [90]	14 νερά υγιή 14 ηλικιωμένα υγιή 13 με NA	Αισθητικό-κινητική διεργασία	Χάρτες ενεργοποίησης – hrf ανάλυση	Τα άτομα με τη νόσο NA παρουσίασαν σημαντικές μειώσεις στο εύρος της αιμοδυναμικής απόκρισης στον οπτικό φλοιό, μη ύπαρξη διαφορών της αιμοδυναμικής απόκρισης στον κινητικό φλοιό	n/a
6.	Johnson et al. 2000 [94]	16 υγιή 8 με NA	Ακουστικό ερέθισμα	Στατιστική ανάλυση - SPM96	Τα άτομα με τη νόσο NA παρουσίασαν μεγαλύτερη ατροφία η οποία σχετίζεται με μεγαλύτερη ενεργοποίησης στην κάτω αριστερή μετωπιαία έλικα	n/a
7.	Small et al. 2000 [76]	4 υγιή 4 με NA	Οπτικό ερέθισμα	Ανεξάρτητο t-test ROI ανάλυση	Τα άτομα με τη νόσο NA παρουσίασαν μειωμένη ενεργοποίηση στον ιππόκαμπο και στο υπόθεμα	n/a
8.	Thulborn et al. 2000 [88]	10 υγιή 18 με NA	Οπτικό ερέθισμα	Χάρτες ενεργοποίησης – voxel wise t-test	Τα άτομα με τη νόσο NA παρουσίασαν ενεργοποίηση στη βασική αριστερή βρεγματική περιοχή και στην προμετωπιαία φλοιώδη περιοχή	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
9.	Rombouts et al. 2000 [96]	10 υγιή 12 με ΝΑ	Δύο μαθησιακές διαδικασίες	Στατιστική ανάλυση: ενός δείγματος και δύο δειγμάτων t-test	Τα υγιή άτομα παρουσίασαν ενεργοποίηση στις ακόλουθες περιοχές: οι δομές του μεσαίου κροταφιαίου λοβού, η ατρακτοειδής, τα βρεγματικά και ινιακά τμήματα, ο ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος φλοιός. Εστιάζοντας στην περιοχή του μεσαίου κροταφιαίου λοβού σημειώθηκε μειωμένη δραστηριοποίηση στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer.	n/a
10.	Prvulovic et al. 2002 [91]	14 υγιή 14 με ΝΑ	Οπτικο-κινητική διεργασία	Στατιστική ανάλυση – Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα	Στις δύο ομάδες ατόμων υπάρχουν επικαλυπτόμενα δίκτυα τα οποία ενεργοποιούνται σε τέτοιας μορφής διαδικασίες. Λέγοντας δίκτυα αναφέρονται στο ανώτερο βρεγματικό λοβίδιο, στις μετωπιαίες κροταφοϊνικές φλοιώδης περιοχές, στον πρωταρχικό οπτικό φλοιό, στο βασικό γάγγλιο και στο θάλαμο. Οι πιο σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων σημειώθηκαν στο ανώτερο βρεγματικό λοβίδιο (παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ενεργοποίηση στα υγιή άτομα).	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
11.	Gron et al. 2002 [85]	12 υγιή 12 με MCI 12 με NA	Διεργασία σχετική με τη μνήμη	Στατιστική ανάλυση - SPM99	Η μνήμη παρουσιάζει σημαντική δυσλειτουργία στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer σε αντίθεση όχι μόνο τα φυσιολογικά άτομα αλλά και με τους ασθενείς με υποκείμενη εξασθένηση της μνήμης, εξαιτίας ανωμαλιών που οφείλονται σε κατάθλιψη.	n/a
12.	Li et al. 2002 [108]	9 υγιή 5 με MCI 10 με NA	Κατάσταση ηρεμίας	ROI ανάλυση Δείκτης COSLOF	Ο δείκτης COSLOF είναι σημαντικά μικρότερος σε άτομα με NA σε σύγκριση με τα υγιή άτομα και τα άτομα με MCI.	Διαχωρισμός μεταξύ υγιών και παθολογικών ατόμων <b>Ευαισθησία</b> 80% <b>Εξειδίκευση</b> 90%
13.	Grossman et al. 2003 [100]	16 υγιή 11 με NA	Επεξεργασία ρημάτων	Στατιστική ανάλυση - SPM99	Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην κατανομή της ενεργοποίησης μεταξύ των δύο ομάδων ατόμων κυρίως στις περιοχές του οπίσθιου πλάγιου και κατώτερου μετωπιαίου φλοιού.	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
14.	Sperling et al. 2003 [86]	10 νεαρά υγιή 10 ηλικιωμένα υγιή 7 με NA	Διεργασία συσχετισμού ονόματος με πρόσωπο	Στατιστική ανάλυση - SPM99	Τα ηλικιωμένα υγιή άτομα έδειξαν σημαντικά μειωμένη ενεργοποίηση στον ανώτερο και κατώτερο προμετωπιαίο φλοιό αλλά μεγαλύτερη ενεργοποίηση στις βρεγματικές περιοχές από τα νεαρά υγιή άτομα. Σε σύγκριση με τα ηλικιωμένα υγιή άτομα τα άτομα με NA σημαντικά μικρότερη ενεργοποίηση στον ιππόκαμπο αλλά μεγαλύτερη ενεργοποίηση στο μεσαίες βρεγματικές και οπίσθιες ζωνωτές περιοχές.	n/a
15.	Lustig et al. 2003 [101]	32 νεαρά υγιή 27 ηλικιωμένα υγιή 23 με NA	Active semantic classification task and a passive fixation baseline	Στατιστική ανάλυση – Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα	Η μεσαία βρεγματική και οπίσθια ζωνωτή περιοχή έδειξε σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των υγιή νεαρών και ηλικιωμένων ατόμων και ακόμη πιο σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων και αυτών με NA. Το χρονικό προφίλ της αντίδρασης στο οπίσθιο βρεγματικό ζωνωτό φλοιό υποδεικνύει ότι η περιοχή αρχικά ενεργοποιήθηκε και από τις τρεις ομάδες ατόμων αλλά στη συνέχεια στα νεαρά άτομα άλλαξε πρόσημο ενώ στο άτομα με NA διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της διεργασίας.	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
16.	Machulda et al. 2003 [81]	11 υγιή 9 με MCI 9 με NA	Διεργασία ενεργοποίησης της μνήμης Διεργασία ενεργοποίησης των αισθήσεων	AFNI πακέτο λογισμικού	Τα υγιή άτομα παρουσίασαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση στο μεσαίο κροταφικό λοβό σε σχέση με τα άτομα με MCI και NA.	n/a
17.	Greicius et al. 2004 [103]	14 νεαρά υγιή 14 ηλικιωμένα υγιή 13 με NA	Αισθητικό κινητική διεργασία	ICA, Goodness-of-fit ανάλυση	Όλες οι ομάδες παρουσιάζουν έντονο co-activation στην περιοχή του ιππόκαμπου γεγονός το οποίο αποδεικνύει ότι το δίκτυο συνδέεται με τη διαδικασία episodic memory. Οι ασθενείς με τη NA παρουσίασαν μειωμένη δραστηριότητα στον οπίσθιο ζωνωτό φλοιό και στον ιππόκαμπο γεγονός το οποίο δηλώνει ότι η μη ύπαρξη επικοινωνίας μεταξύ των δύο αυτών περιοχών είναι υπεύθυνη για τον υπομεταβολισμό του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού ο οποίος έχει παρατηρηθεί σε άτομα με NA.	Διαχωρισμός μεταξύ υγιών και παθολογικών ατόμων <b>Εναισθησία</b> 85% <b>Εξειδίκευση</b> 77%

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
18.	Hao et al. 2005 [93]	13 υγιή 13 με ΝΑ	Δύο οπτικές διεργασίες	Στατιστική ανάλυση - SPM99	Τα άτομα με Alzheimer παρουσίασαν μικρότερη ενεργοποίηση και στους δύο βρεγματικούς λοβούς και στον αριστερό μετωπιαίο λοβό, ενώ αυξημένη ενεργοποίηση παρουσίασαν στον κροταφιαίο λοβό. Σε αντίθεση, τα φυσιολογικά άτομα έδειξαν αυξημένη ένταση ενεργοποίησης σε περιοχές του προμετωπιαίου, κροταφικού και του βρεγματικού φλοιού.	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
19.	Rombouts et al. 2005 [69]	91 υγιή 28 με MCI 18 με NA	Διεργασίες σχετικές με τη μνήμη	FEAT v5.1 and FSL πακέτα λογισμικού	<p>Παρατηρήθηκε αδρανοποίηση του δικτύου και συγκεκριμένα του πρόσθιου μετωπιαίου φλοιού, του προσφηνοειδούς λοβού και του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού. Οι ασθενείς με MCI παρουσίασαν μικρότερη αδρανοποίηση σε σχέση με τα υγιή άτομα, αλλά μεγαλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς με τη ΝΑ. Οι πιο σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών παρουσιάστηκαν κατά την πρόιμη φάση αδρανοποίησης, αντικατοπτρίζοντας έτσι και την επαναδραστηριοποίηση και προσαρμογή του δικτύου. Η αντίδραση του δικτύου, ιδιαίτερα στον πρόσθιο μετωπιαίο φλοιό διαφοροποιεί, σε σημαντικό βαθμό, τους υγιείς από τους ασθενείς με MCI και με ΝΑ. Η αντίδραση του δικτύου στην περιοχή του προσφηνοειδούς λοβού μπορεί να διαχωρίσει μόνο τους ασθενείς από τους φυσιολογικούς άλλα όχι τους παθολογικούς μεταξύ τους.</p>	n/a



α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
20.	Celone et al. 2006 [102]	15 υγιή 15 με low MCI 12 με high MCI 10 με NA	Διεργασία σχετική με τη μνήμη	ICA	Τα άτομα με low MCI παρουσίασαν υπερ-ενεργοποίηση στον ιππόκαμπο σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα, ενώ τα άτομα με high MCI παρουσίασαν σημαντική υπο-ενεργοποίηση παρόμοια με αυτή που παρουσίασαν τα άτομα με τη νόσο Alzheimer. Επιπλέον βρήκαν μία αξιοσημείωτη παράλληλη καμπύλη στο πρότυπο της αρνητικής ενεργοποίησης της μνήμης κυρίως στις μεσαίες και πλευρικές τοιχωματικές περιοχές στα άτομα με low MCI, ενώ υπήρξε απώλεια αρνητικής ενεργοποίησης στα άτομα με high MCI και τη νόσο Alzheimer.	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
21.	Wang et al. 2006 [106]	14 υγιή 14 με ΝΑ	Κατάσταση ηρεμίας	Διακριτική ανάλυση δύο αντι- συσχετισμένων δικτύων	Τα δύο δίκτυα μπορεί να βοηθήσουν στην πρόιμη διάγνωση της νόσου Alzheimer.	<b>Ακρίβεια εντοπισμού υγιών ατόμων</b> 72% <b>Ακρίβεια εντοπισμού παθολογικών ατόμων</b> 93%

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
22.	Petrella et al. 2007 [83]	28 υγιή 34 με MCI 13 με NA	Διεργασίες σχετικές με τη μνήμη	Στατιστική ανάλυση – Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα	<p>Παρατηρήθηκαν τα εξής: διατήρηση κάποιων περιοχών ενεργοποίησης, μείωση της ενεργοποίησης στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού καθώς περνάμε από την φυσιολογική στην παθολογική κατάσταση και αύξηση της ενεργοποίησης στις περιοχές του μέσου οπίσθιου φλοιού καθώς περνάμε από την φυσιολογική στην παθολογική κατάσταση. Οι αλλαγές στην ενεργοποίηση που παρατηρήθηκαν στις περιοχές του μέσου οπίσθιου φλοιού είναι σημαντικότερες, τόσο σε ένταση όσο και σε έκταση, σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού. Επιπλέον παρουσιάζουν μεγαλύτερη συσχέτιση με το CVTL II score από ότι αυτή στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού, επόμενων αποτελούν καλύτερο fMRI δείκτη για την σοβαρότητα της ασθένειας.</p>	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
23.	Sorg et al. 2007 [71]	16 υγιή 25 με MCI	Κατάσταση ηρεμίας	ICA, μορφομετρία με βάση τις απεικονιζόμενες μονάδες όγκου, Συσχέτιση περιοχών ενδιαφέροντος	Βρέθηκαν 8 χωρικά συνεπή resting state δίκτυα, συγκεκριμένες περιοχές των οποίων παρουσίασαν έλλειψη συνεκτικότητας, ενώ η εφαρμογή της μεθόδου μορφομετρίας με βάση τις απεικονιζόμενες μονάδες όγκου αποκάλυψε την ύπαρξη ατροφίας στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού.	n/a
24.	Sperling et al. 2007 [87]	n/a	Διεργασίες σχετικές με τη μνήμη	n/a	Πιθανά να υπάρχει μία φάση παράδοξης αύξησης της ενεργοποίησης στα πρώιμα στάδια της νόσου Alzheimer.	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
25.	Chen et al. 2007 [110]	14 νεαρά υγιή 14 ηλικιωμένα υγιή 13 με ΝΑ	Αισθητικό κινητική διεργασία	Bayesian network ταξινομητής με δομή ανεστραμμένου δέντρου	Υπάρχουν περιοχές του εγκεφάλου η ενεργοποίηση των οποίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν διαχωριστικός δείκτης μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ατόμων που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer.	Διαχωρισμός μεταξύ υγιών και παθολογικών ατόμων <b>Ακρίβεια</b> (LOOCV) 81% <b>Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη</b> (Area Under Curve -AUC) 71%

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
26.	Supekar et al. 2008 [105]	18 υγιή 21 με NA	Κατάσταση ηρεμίας	Υπολογισμός μέτρων που χαρακτηρίζουν γραφήματα	Η μελέτη των δεικτών περιγραφής του δικτύου έδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, διαφορές ενδεικτικές για τη δυσλειτουργία του δικτύου στην περίπτωση των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer.	Διαχωρισμός μεταξύ υγιών και παθολογικών ατόμων <b>Ευαισθησία</b> 72% <b>Εξειδίκευση</b> 78%
27.	Xu et al. 2008 [109]	9 υγιή 8 με MCI 10 με NA	Κατάσταση ηρεμίας	ROI ανάλυση Δείκτης ολίσθησης φάσης	Ο δείκτης ολίσθησης φάσης είναι μεγαλύτερος στα άτομα με τη νόσο Alzheimer ( $72.6 \pm 11.3$ ) εν συγκρίσει με τα άτομα με ήπια νοητική διαταραχή ( $58.6 \pm 5.7$ ) και τα υγιή άτομα ( $40.6 \pm 8.4$ ).	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
28.	Burge et al. 2009 [111]	14 νεαρά υγιή 14 ηλικιωμένα υγιή 13 με ΝΑ	Αισθητικό κινητική διεργασία	Διακριτό δυναμικό Bayesian δίκτυο	Ο εντοπισμός των λειτουργικών συσχετίσεων μεταξύ νευρο-ανατομικών περιοχών ενδιαφέροντος μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση της νόσου Alzheimer.	Διαχωρισμός μεταξύ υγιών και παθολογικών ατόμων <b>Ακρίβεια</b> 70% <b>Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη</b> (Area Under Curve - AUC) 64%
29.	Oghabian et al. 2010 [72]	15 υγιή 11 με ΜCI 14 με ΝΑ	Κατάσταση ηρεμίας	Ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών	Τα πρότυπα ενεργοποίησης των υγιή ατόμων στον οπίσθιο ζωνωτό φλοιό παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε ένταση και έκταση από αυτά των δύο άλλων ομάδων.	n/a

α/α	Συγγραφείς	Δείγμα	Διεργασία	Μέθοδος	Ευρήματα	Ποσοτικά αποτελέσματα
30.	Zhang et al. 2010 [107]	16 υγιή 16 με ήπια mild NA 11 με μέτρια moderate NA 12 με σοβαρή severe NA	Κατάσταση ηρεμίας	Ανάλυση χρονικής συσχέτισης	Οι αλλαγές στην λειτουργική συνεκτικότητα του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού περιλαμβάνουν αμφίδρομες μεταβολές στο default mode δίκτυο στους ασθενείς με τη νόσο. Επιπλέον, η έλλειψη λειτουργικής συνεκτικότητας εντείνεται με την εξέλιξη της νόσου.	n/a





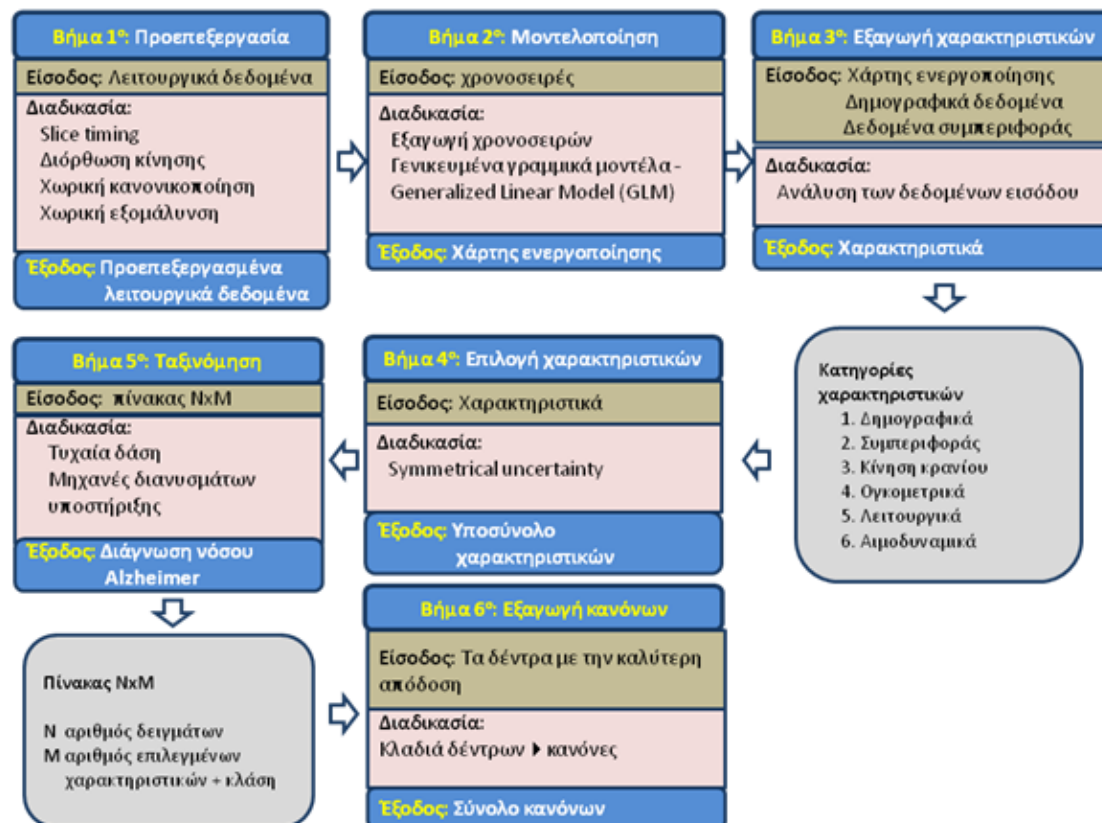
## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER**

---

- 4.1 Προεπεξεργασία των εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού
  - 4.2 Μοντελοποίηση των χρονοσειρών fMRI
  - 4.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών
  - 4.4 Επιλογή χαρακτηριστικών
  - 4.5 Ταξινόμηση με χρήση των τυχαίων δασών και μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης
  - 4.6 Εξαγωγή κανόνων από τα δέντρα που συνθέτουν το τυχαίο δάσος
- 

Η προτεινόμενη μεθοδολογία για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer αποτελείται από έξι βήματα: (α) προεπεξεργασία εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, (β) μοντελοποίηση των χρονοσειρών fMRI, (γ) εξαγωγή χαρακτηριστικών, (δ) επιλογή των χαρακτηριστικών που παρέχουν την περισσότερη πληροφορία, (ε) ταξινόμηση με χρήση του συλλογικού ταξινομητή των τυχαίων δασών, με χρήση τροποποιήσεων τυχαίων δασών και με μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης, (ζ) εξαγωγή κανόνων από τα δέντρα των τυχαίων δασών [112-118]. Το πρόβλημα της ταξινόμησης χωρίζεται στα τρία υπό προβλήματα: (1) πρόβλημα δύο κλάσεων όπου στη μία κλάση ανήκουν τα ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα και στην άλλη τα ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα με τη νόσο Alzheimer, (2) πρόβλημα τριών κλάσεων όπου στην πρώτη κλάση ανήκουν τα ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα, στη δεύτερη κλάση ανήκουν τα ηλικιωμένα άτομα με τη νόσο Alzheimer σε πρώιμο στάδιο και στην τρίτη κλάση τα άτομα με τη νόσο Alzheimer σε προχωρημένο στάδιο

και (3) πρόβλημα τεσσάρων κλάσεων όπου στην πρώτη κλάση ανήκουν τα νεαρά υγιή άτομα, στη δεύτερη κλάση ανήκουν τα ηλικιωμένα υγιή άτομα, στην τρίτη κλάση ανήκουν τα ηλικιωμένον άτομα με τη νόσο Alzheimer σε πρώιμο στάδιο και στην τέταρτη κλάση τα άτομα με τη νόσο Alzheimer σε προχωρημένο στάδιο. Το διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας δίνεται στο Σχήμα 4.1.



Σχήμα 4.1 Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας.

Τα χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν την προτεινόμενη μεθοδολογία από τις εργασίες που έχουν ήδη προταθεί στη βιβλιογραφία για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer με χρήση εικόνων fMRI είναι τα εξής: (α) είναι αυτόματα και δεν εξαρτάται από τιμές κατωφλίου, (β) μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε πείραμα fMRI (διαδικασία λήψης εικόνων fMRI), είτε πρόκειται για block design είτε για event related, (γ) δεν εξαρτάται από το αν ο ασθενής δέχεται ή όχι κάποια διέγερση, (δ) μπορεί να εφαρμοσθεί για τη μελέτη είτε κάποιας συγκεκριμένης περιοχής είτε ενός δικτύου περιοχών του εγκεφάλου, (ε) αξιοποιεί όλη την πληροφορία που παρέχει ένα πείραμα fMRI εφόσον δεν περιορίζεται σε κάποιο συγκεκριμένο χαρακτηριστικό αλλά συνδυάζει χαρακτηριστικά που εκφράζουν μεγάλο ποσοστό της ιατρική γνώσης

σχετικά με τη νόσο Alzheimer, (ζ) παρέχει ένα συνδυασμό χαρακτηριστικών ενδεικτικών για τη διάγνωση της νόσου, ανεξάρτητο από τη διαδικασία που θα χρησιμοποιηθεί για το διαχωρισμό των ατόμων σε φυσιολογικά και σε παθολογικά, (η) παρέχει ερμηνεία του αποτελέσματος μέσω των κανόνων που εξάγονται, (θ) δεν περιορίζεται στο να διαγνώσει την νόσο αλλά προσδιορίζει και το στάδιο εξέλιξης και (ι) μπορεί εύκολα να εφαρμοσθεί για το διαχωρισμό μορφών άνοιας εφόσον η μόνη αλλαγή που απαιτείται είναι το σύνολο χαρακτηριστικών που θα χρησιμοποιηθεί.

Στις ενότητες που ακολουθούν παρατίθεται λεπτομερής περιγραφή των βημάτων που συνθέτουν την προτεινόμενη μεθοδολογία.

#### **4.1 Προεπεξεργασία των εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού**

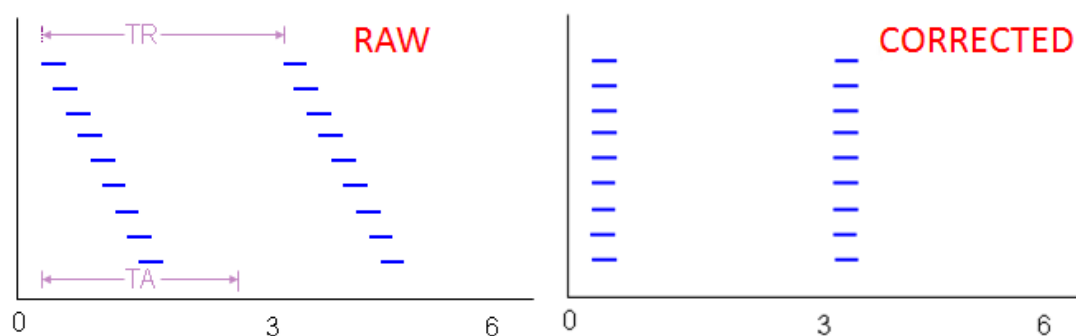
Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι μία μη επεμβατική τεχνική για την διερεύνηση της ανατομίας αλλά κυρίως της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Για τη λήψη των εικόνων χρησιμοποιούνται ταχείες ακολουθίες παλμών, όπως η ακολουθία echo planar imaging (EPI) [47], με απώτερο σκοπό τη μέτρηση των εξαρτώμενων από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος αλλαγών (BOLD signal changes) που υπεισέρχονται στο σήμα λόγω της αυξημένης νευρικής δραστηριότητας. Επειδή οι αλλαγές που επιδέχεται το σήμα, λόγω της νευρικής δραστηριότητας, είναι πολύ κοντά στα επίπεδα θορύβου έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι ανάλυσης για τον ακριβή εντοπισμό των περιοχών που παρατηρείται εγκεφαλική δραστηριότητα.

Η ανάλυση των δεδομένων fMRI χωρίζεται σε δύο στάδια: το στάδιο της προεπεξεργασίας των δεδομένων και το στάδιο της στατιστικής ανάλυσης. Ο στόχος της προεπεξεργασίας είναι να απομακρύνει όλες τις εξωτερικές πηγές θορύβου και να απομονώσει το σήμα fMRI ώστε τα αποτελέσματα τα οποία θα δώσει η μετέπειτα μέθοδος ανάλυσης να χαρακτηρίζονται από ακρίβεια και αξιοπιστία. Οι βασικές πηγές θορύβου είναι το σύστημα λήψης των εικόνων και ο ίδιος ο ασθενής. Πιο συγκεκριμένα υπάρχει: α) θερμικός θόρυβος που προέρχεται από τον ίδιο τον ασθενή, το πηνίο δέκτη και τους ενισχυτές, β) θόρυβος λόγω κίνησης του ασθενή, γ) θόρυβος λόγω του καρδιακού ρυθμού και της αναπνοής και δ) θόρυβος λόγω των αργών διακυμάνσεων στην οξυγόνωση του αίματος [31].

Ένα επιτυχημένο πείραμα fMRI είναι αυτό το οποίο εξασφαλίζει ότι η παραγόμενη εγκεφαλική δραστηριότητα περιγράφεται από ένα σήμα το οποίο, υποβαλλόμενο σε όλα τα απαραίτητα βήματα προεπεξεργασίας, παραμένει αναλλοίωτο. Τα βήματα της προεπεξεργασίας τα οποία εφαρμόζονται στις εικόνες fMR είναι τα εξής: (α) διόρθωση στο χρόνο λήψης των τομών των 3D εικόνων fMR, (β) διόρθωση της κίνησης, (γ) χωρική κανονικοποίηση, (δ) φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου.

#### 4.1.1. Διόρθωση στο χρόνο λήψης των τομών των 3D εικόνων fMR

Κάθε 3D εικόνα fMR αποτελείται από μία σειρά από τομές κάθε μία από τις οποίες λαμβάνεται σε διαφορετική χρονική στιγμή μέχρις ότου να σχηματιστεί η 3D εικόνα. Το πρόβλημα το οποίο προκύπτει είναι ότι η μετέπειτα ανάλυση των δεδομένων υποθέτει ότι όλες οι τομές έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή. Η υπόθεση αυτή γίνεται προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη προσαρμογή του στατιστικού μοντέλου στα δεδομένα. Σκοπός λοιπόν του πρώτου βήματος της προ επεξεργασίας είναι η προσαρμογή της χρονοσειράς κάθε εικονοστοιχείου ώστε να «φαίνεται» ότι όλα τα εικονοστοιχεία των τομών της 3D εικόνας έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή (Σχήμα 4.2). Για να επιτευχθεί αυτό γίνεται ολίσθηση φάσης στη χρονοσειρά κάθε εικονοστοιχείου. Εφαρμόζεται μετασχηματισμός Fourier στη χρονοσειρά, γίνεται μετατόπιση συχνότητας και στη συνέχεια εφαρμόζεται ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier ώστε να ανακτηθεί η διορθωμένη χρονοσειρά [119, 120, 41].



Σχήμα 4.2 Διόρθωση του χρόνου λήψης των τομών.

Για κάθε τομή  $q$  της ακολουθίας, η οποία αποτελείται από  $m$  γραμμές και  $n$  στήλες, σχηματίζεται ο ακόλουθος πίνακας [54]:

$$A_{cq} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & \dots \\ \vdots & & & \vdots \\ a_{k1} & a_{12} & \cdots & \dots \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

όπου το  $c$  κυμαίνεται από 1 έως  $n$  ( $c=1,\dots,n$ ) και το  $k$  εκφράζει τις χρονικές στιγμές (αριθμός 3D εικόνων fMR που λήφθηκαν κατά τη διάρκεια του πειράματος). Το στοιχείο  $a_{ij}$  του πίνακα εκφράζει την ένταση του εικονοστοιχείου το οποίο βρίσκεται στην τομή  $q$  και συγκεκριμένα στη γραμμή  $j$ , στην στήλη  $c$ , την χρονική στιγμή  $i$ . Επομένως, η πρώτη στήλη του πίνακα εκφράζει την χρονοσειρά του εικονοστοιχείου  $(c,1,q)$ . Για κάθε στήλη του πίνακα γίνεται συνέλιξη, στο πεδίο συχνοτήτων, με ένα διάνυσμα ολίσθησης το οποίο εξαρτάται από το χρόνο TR (χρόνο επανάληψης), το χρόνο TA (χρόνο λήψης), το πλήθος των τομών και την ακολουθία λήψης των τομών (αύξουσα, φθίνουσα, interleaved).

#### 4.1.2. Διόρθωση της κίνησης

Κατά την στατιστική ανάλυση των δεδομένων γίνεται η υπόθεση ότι το εικονοστοιχείο κάθε τομής αναφέρεται στο ίδιο σημείο της απεικονιζόμενης δομής (Σχήμα 4.3). Η υπόθεση αυτή καταργείται διότι κατά την λήψη των εικόνων fMR ο ασθενής δεν παραμένει ακίνητος με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται τεχνικό σφάλμα το οποίο οφείλεται στην κίνηση του ασθενή [119, 120].

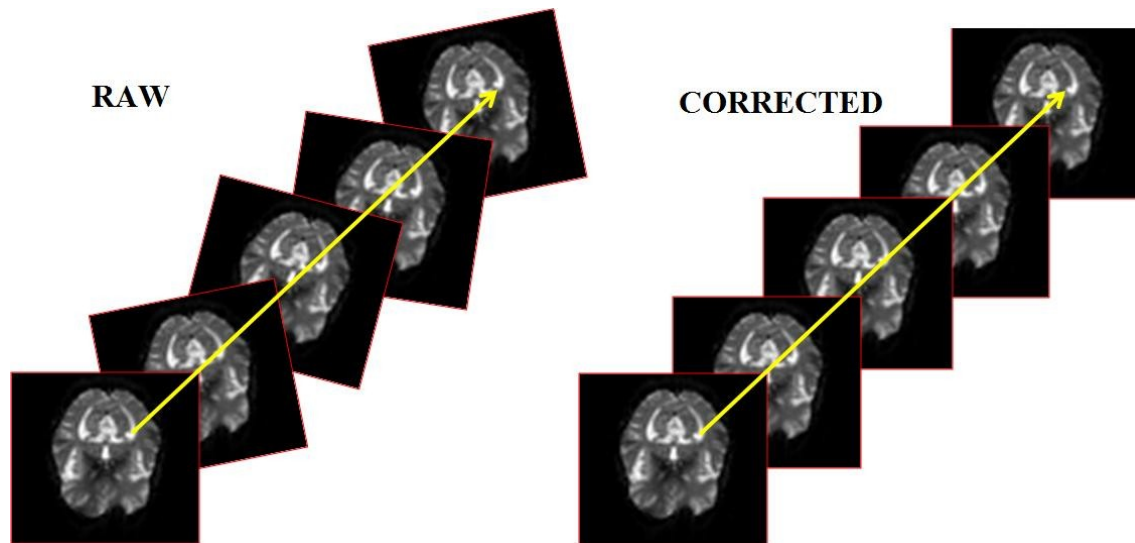
Το βήμα αυτό της προεπεξεργασίας αποσκοπεί στην εκτίμηση της έκτασης της κίνησης και στη διόρθωσή της. Για την εκτίμηση και τη διόρθωση της κίνησης γίνεται η υπόθεση ότι η κίνηση χαρακτηρίζεται από μία rigid body διαδικασία, η δομή που απεικονίζεται αλλάζει θέση και κατεύθυνση αλλά δεν αλλάζει σχήμα. Με βάση την υπόθεση αυτή το πρόβλημα της εκτίμησης της έκτασης της κίνησης ανάγεται στην εύρεση των μετασχηματισμών οι οποίοι πρέπει να εφαρμοσθούν στην 3D εικόνα προκειμένου να ταιριάξει με μία εικόνα πρότυπο. Ως εικόνα πρότυπο συνήθως χρησιμοποιείται είτε η πρώτη εικόνα της ακολουθίας, είτε μία εικόνα που προκύπτει από το μέσο όρο των εικόνων της ακολουθίας, είτε κάποιος πρότυπος χώρος (άτλας). Για τη διόρθωση της κίνησης εφαρμόζονται μέθοδοι ευθυγράμμισης. Προκειμένου να εφαρμοσθεί η μέθοδος της ευθυγράμμισης θα πρέπει να εκτιμηθούν οι παράμετροι οι οποίες εκφράζουν την μετατόπιση και την περιστροφή ως προς τους

άξονες  $x$ ,  $y$  και  $z$  που πρέπει να εφαρμοσθούν στην εικόνα προκειμένου να ευθυγραμμιστεί με την εικόνα πρότυπο.

Μαθηματικά η απεικόνιση ενός σημείου  $x = [x_1, x_2, x_3, 1]^T$  της αρχικής εικόνας  $f$  σε ένα σημείο  $y = [y_1, y_2, y_3, 1]^T$  της εικόνας πρότυπο  $g$  εκφράζεται από τη σχέση:

$$y = M * x, \quad (4.2)$$

όπου  $M = M_f^{-1} M_t M_\theta M_\phi M_\omega M_g$  ο πίνακας μετασχηματισμού [41, 54].



Σχήμα 4.3 Διόρθωση κίνησης [54].

Ο πίνακας  $M_t$  είναι ο πίνακας μετατόπισης, και οι πίνακες  $M_\theta, M_\phi, M_\omega$  είναι οι πίνακες περιστροφής ως προς τους άξονες  $x$ ,  $y$  και  $z$ , αντίστοιχα. Οι πίνακες  $M_f$  και  $M_g$  είναι οι πίνακες μετασχηματισμού της αρχικής εικόνας και της εικόνας πρότυπο, αντίστοιχα, στον Ευκλείδειο χώρο προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι διαφορές στις διαστάσεις των εικόνων και των εικονοστοιχείων. Οι πίνακες δίνονται από τις ακόλουθες σχέσεις [121]:

$$\begin{aligned}
M_t &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & x_t \\ 0 & 1 & 0 & y_t \\ 0 & 0 & 1 & z_t \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, & M_\theta &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\theta & \sin\theta & 0 \\ 0 & -\sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \\
M_\varphi &= \begin{pmatrix} \cos\varphi & 0 & \sin\varphi & 0 \\ -\sin\varphi & 0 & \cos\varphi & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, & M_\omega &= \begin{pmatrix} \cos\omega & \sin\omega & 0 & 0 \\ -\sin\omega & \cos\omega & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},
\end{aligned} \tag{4.3}$$

$$M_f = M_g = \begin{pmatrix} x_{mm} & 0 & 0 & -\frac{a}{2}x_{mm} \\ 0 & y_{mm} & 0 & -\frac{b}{2}y_{mm} \\ 0 & 0 & z_{mm} & -\frac{c}{2}z_{mm} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

όπου  $x_{mm}, y_{mm}, z_{mm}$  είναι οι διαστάσεις του εικονοστοιχείου και  $a, b, c$  είναι οι διαστάσεις της εικόνας. Για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί η ακόλουθη σχέση:

$$l(p) = \sum_v (Mx_v - sy_v)^2, \tag{4.4}$$

όπου  $p = [x_t, y_t, z_t, \theta, \phi, \omega]^T$  είναι το διάνυσμα παραμέτρων,  $v$  είναι το εικονοστοιχείο και  $s$  είναι η παράμετρος η οποία χρησιμοποιείται για να αντισταθμίσει τις διαφορές στο επίπεδο φωτεινότητας των δύο εικόνων [54].

#### 4.1.3. Χωρική κανονικοποίηση

Η διαδικασία της χωρικής κανονικοποίησης μετασχηματίζει την εικόνα σε ένα καθορισμένο χώρο, ο οποίος ορίζεται από κάποια εικόνα πρότυπο. Η χωρική κανονικοποίηση μας επιτρέπει να γίνεται η σύγκριση των αποτελεσμάτων τα οποία προκύπτουν από διαφορετικούς ασθενείς στον ίδιο χώρο (Talairach space) [123]. Πραγματοποιείται σε δύο βήματα: αρχικά καθορίζονται οι 12 βέλτιστες παράμετροι του μετασχηματισμού (affine transformation) και στη συνέχεια εκτιμούνται οι μη γραμμικές παραμορφώσεις. Οι εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων βασίζεται στην maximum a posteriori (MAP) [122] εκτίμηση της υπό συνθήκη πιθανότητας ότι παρατηρείται το διάνυσμα των 12 παραμέτρων δοθέντος της εικόνας μας [119, 120, 41].



Ο affine μετασχηματισμός περιγράφεται από τη σχέση  $y = M * x$ , όπου  $M = M_f^{-1} M_t M_0 M_\phi M_\omega M_z M_s M_g$ . Ο πίνακας  $M_z$  είναι ο πίνακας εστίασης, και ο πίνακας  $M_s$  είναι ο πίνακας shears. Οι πίνακες δίνονται από τις ακόλουθες σχέσεις [121]:

$$M_z = \begin{pmatrix} x_z & 0 & 0 & 0 \\ 0 & y_z & 0 & 0 \\ 0 & 0 & z_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad M_0 = \begin{pmatrix} 1 & x_s & y_s & 0 \\ 0 & 1 & z_s & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (4.5)$$

Κατά τη διαδικασία της κανονικοποίησης παρουσιάζονται κάποιες μη γραμμικές παραμορφώσεις οι οποίες πρέπει να εκτιμηθούν [124]. Οι παραμορφώσεις αυτές μοντελοποιούνται με ένα γραμμικό συνδυασμό συναρτήσεων βάσης. Οι συναρτήσεις βάσης είναι οι συντελεστές του διακριτού συνημιτονοειδούς μετασχηματισμού. Ο γραμμικός συνδυασμός των συναρτήσεων βάσης δίνεται από τη σχέση:

$$y_i = x_i - \sum_j t_j b_j(x_i), \quad (4.6)$$

όπου  $t_j$  περιγράφει τη μετατόπιση σε κάθε μία από τις τρεις διαστάσεις και  $b_j(x_i)$  είναι η  $j$ th συνάρτηση βάσης στη θέση (στο χώρο)  $x_i$ .

#### 4.1.4. Φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου

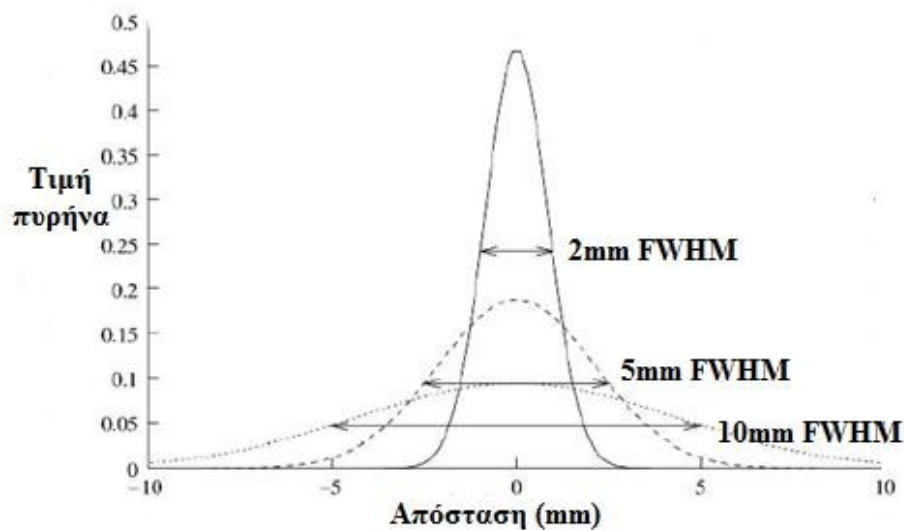
Η αύξηση του λόγου σήματος προς θόρυβο, δηλαδή η μείωση του θορύβου χωρίς να επηρεαστεί το σήμα ενδιαφέροντος, και η εξασφάλιση αξιόπιστων αποτελεσμάτων από τη στατιστική ανάλυση είναι οι δύο βασικοί λόγοι εφαρμογής του συγκεκριμένου σταδίου [30, 125]. Ο πιο κοινός τρόπος για να γίνει χωρικό φιλτράρισμα είναι η συνέλιξη της εικόνας με ένα Gaussian πυρήνα. Το ποσοστό της χωρικής εξομάλυνσης της εικόνας εξαρτάται από το εύρος του πυρήνα (FWHM) (Σχήμα 4.4). Η διεργασία της συνέλιξης περιγράφεται από τη σχέση:

$$t_i = \sum_{u=-d}^d h_{i-u} f_u, \quad (4.7)$$

όπου  $d$  είναι το εύρος του πυρήνα,  $h$  είναι ο πυρήνας και  $f$  η εικόνα η οποία υφίσταται τη χωρική εξομάλυνση. Το πλάτος (amplitude) του πυρήνα,  $u$  μονάδες από το κέντρο, δίνεται από τη σχέση:

$$A_u = \frac{e^{-\frac{u^2}{2r_l^2}}}{\sqrt{2\pi r_l^2}}, \quad (4.8)$$

όπου  $r_l = \frac{\text{FWHM}}{\sqrt{8\ln 2}}$ . Το FWHM είναι ίσο με δύο ή τρεις φορές του μέγεθος του εικονοστοιχείου [30, 119, 120].



Σχήμα 4.4 Εύρος Gaussian πυρήνα [30].

#### 4.2 Μοντελοποίηση των χρονοσειρών fMRI

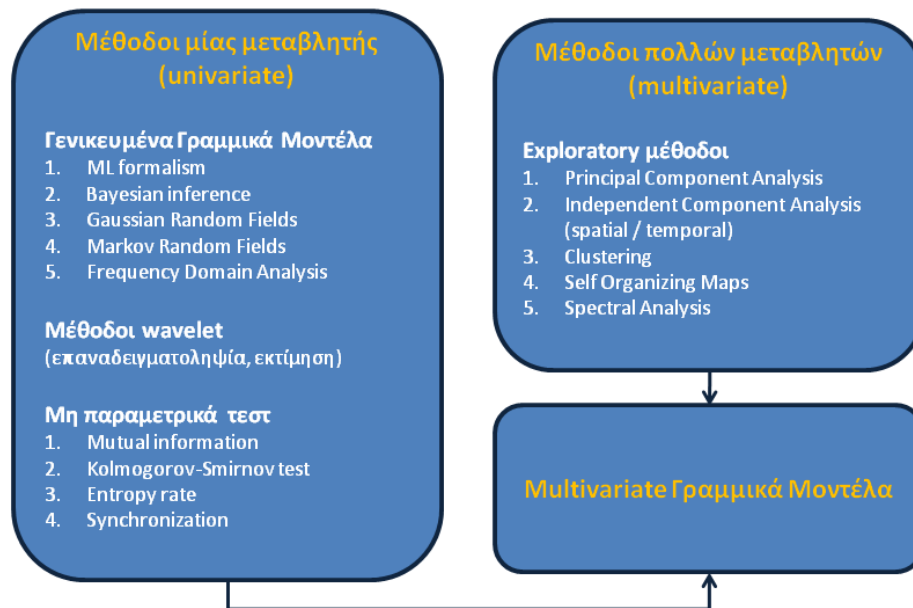
Το επόμενο βήμα μετά την προεπεξεργασία των εικόνων fMR είναι η μοντελοποίηση των χρονοσειρών fMRI η οποία στοχεύει στη δημιουργία των χαρτών ενεργοποίησης και τον εντοπισμό των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου. Η παράγραφος 4.2 παρουσιάζει μία σύντομη ανασκόπηση των μεθόδων της βιβλιογραφίας σχετικά με τη μοντελοποίηση και τον εντοπισμό του σήματος fMRI και εστιάζει στη μέθοδο των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων η οποία χρησιμοποιείται στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

#### 4.2.1. Μέθοδοι ανάλυσης εικόνων fMR

Οι περισσότερες μελέτες βασίζονται στη συσχέτιση της συνάρτησης της αιμοδυναμικής απόκρισης με τη συνάρτηση που περιγράφει τη διέγερση. Στην περίπτωση αυτή η ενεργοποίηση ορίζεται ως, οι εξαρτώμενες από την διέγερση και το χρόνο, αλλαγές στην φωτεινότητα της εικόνας. Οι μέθοδοι ανάλυσης των εικόνων fMR με όρους επεξεργασίας σήματος αποτελούνται από δύο βασικά βήματα: (α) περιγραφή του σήματος και (β) εντοπισμός του σήματος. Η περιγραφή του σήματος στοχεύει στη μοντελοποίηση της αντίδρασης BOLD με χρήση παραμέτρων οι οποίες περιγράφουν το περιεχόμενο της διέγερσης. Ο εντοπισμός του σήματος στοχεύει στον εντοπισμό των σημαντικά ενεργοποιημένων περιοχών και το επιτυγχάνει με τη χρήση στατιστικών μέτρων. Το αποτέλεσμα του βήματος αυτού είναι η δημιουργία ενός στατιστικού χάρτη. Η τιμή κάθε εικονοστοιχείου του χάρτη αυτού εκφράζει πόσο μοιάζει η χρονοσειρά του συγκεκριμένου εικονοστοιχείου με την αναμενόμενη χρονοσειρά. Εικονοστοιχεία με υψηλές τιμές συσχέτισης έχουν και υψηλή τιμή στο χάρτη ενεργοποίησης ενώ αντίστοιχα χαμηλές τιμές συσχέτισης έχουν χαμηλή τιμή στο χάρτη ενεργοποίησης. Στην περίπτωση αρνητικής ενεργοποίησης έχουμε αρνητικό τιμή στο χάρτη [31].

Οι μέθοδοι οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: (α) μέθοδοι μίας μεταβλητής, μέθοδοι οι οποίες ελέγχουν κάποια υπόθεση και β) μέθοδοι πολλών μεταβλητών (Σχήμα 4.5). Οι μέθοδοι μίας μεταβλητής προσπαθούν να καθορίσουν ποια εικονοστοιχεία είναι ενεργά δεδομένου ενός απλού μοντέλου. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει την παραμετροποίηση της αντίδρασης BOLD και στην συνέχεια την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου. Η διαδικασία που ακολουθεί περιλαμβάνει την εφαρμογή ενός στατιστικού τεστ το οποίο καθορίζει την παρουσία ή την απουσία ενεργοποίησης [30, 31]. Οι παραλλαγές αυτής της κατηγορίας σχετίζονται κυρίως με τη διαδικασία εκτίμησης ή το στατιστικό τεστ το οποίο θα χρησιμοποιηθεί. Οι μέθοδοι πολλών μεταβλητών εξάγουν πληροφορίες από το σύνολο δεδομένων, συχνά χωρίς τη χρήση κάποιας εκ των προτέρων πληροφορίας σχετικά με τις πειραματικές συνθήκες. Γενικά, εξάγουν ένα σύνολο προτύπων τα οποία έχουν σημασία (σημαντικά πρότυπα) από τα δεδομένα. Για να το επιτύχουν χρησιμοποιούν κάποιες δομικές ιδιότητες, όπως την ετεροσυσχέτιση, την ανεξαρτησία, μέτρα ομοιότητας, τα οποία επιτρέπουν το διαχωρισμό των χαρακτηριστικών ενδιαφέροντος που υπάρχουν σε ένα σύνολο

δεδομένων. Το χάσμα μεταξύ των δύο μεθόδων προσπαθούν να καλύψουν τα γραμμικά μοντέλα πολλών μεταβλητών. Σύμφωνα με την γενική περιγραφή των δύο κατηγοριών, μέθοδοι όπως τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα και επεκτάσεις αυτών, wavelet συναρτήσεις βάσης, Bayesian προσεγγίσεις, ανάλυση κύριων συνιστωσών, ανάλυση ανεξάρτητων κυρίαρχων συνιστωσών, ανάλυση κανονικής συσχέτισης και τεχνικές ομαδοποίησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση των δεδομένων fMRI [31].



Σχήμα 4.5 Κατηγοριοποίηση μεθόδων ανάλυσης εικόνων fMR.

#### 4.2.2. Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα

Μια τεχνική η οποία χρησιμοποιείται στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων fMRI είναι η κατασκευή ενός μοντέλου το οποίο περιγράφει πως η αντίδραση BOLD εξαρτάται από τη διέγερση. Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μαθηματικό μοντέλο είναι αυτό των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων [30, 31, 127]. Το μοντέλο αποτελείται από δύο τμήματα: το σήμα ενδιαφέροντος και το τυχαίο σφάλμα. Το πρώτο τμήμα του μοντέλου παραμένει το ίδιο όσες φορές και να επαναληφθεί το πείραμα. Το δεύτερο τμήμα εξηγεί πως μεταβάλλονται τα παρατηρούμενα δεδομένα όταν επαναληφθεί το ίδιο πείραμα, στον ίδιο ασθενή και κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Η μαθηματική μορφή του μοντέλου περιγράφεται από την ακόλουθη σχέση:

$$Y = X\beta + \varepsilon, \quad (4.9)$$

όπου  $Y$  είναι ένα  $N \times 1$  πίνακας που περιέχει τις χρονοσειρές των εικονοστοιχείων,  $X$  είναι ο  $N \times p$  πίνακας σχεδίασης που περιέχει τους παλινδρομητές,  $\beta$  ( $p \times 1$ ) είναι οι άγνωστοι συντελεστές των παλινδρομητών και  $\varepsilon$  ( $N \times 1$ ) είναι το σφάλμα. Το σφάλμα ακολουθεί κανονική κατανομή με μέση τιμή μηδέν και διακύμανση  $I\sigma^2$  ( $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ ).

Οι στήλες του πίνακα  $X$  αντανακλούν πως το σήμα ποικίλει στις ενεργοποιημένες περιοχές (διέγερση η οποία υπάρχει σε κάθε χρονική στιγμή) και μπορεί να περιέχουν διαφορετικούς τύπους συμμεταβλητών ενδιαφέροντος όπως παράγοντες που περιγράφουν το σχεδιασμό του πειράματος, κατηγορηματικές συμμεταβλητές, συμμεταβλητές σχετικές με την αιμοδυναμική απόκριση καθώς και δημογραφικά στοιχεία σχετικά με την ομάδα πληθυσμού στην οποία ανήκει ο ασθενής.

Το βασικό γενικευμένο γραμμικό μοντέλο χρησιμοποιείται κάτω από τις ακόλουθες προϋποθέσεις: (α) τα εικονοστοιχεία είναι ανεξάρτητα, (β) οι χρονικές στιγμές είναι ανεξάρτητες, (γ) η διακύμανση του σήματος σε κάθε χρονική στιγμή είναι η ίδια και (δ) το μοντέλο το οποίο περιγράφεται από τον πίνακα  $X$  είναι το ίδιο για όλα τα εικονοστοιχεία. Υπό αυτές τις προϋποθέσεις οι εκτιμητές για τους συντελεστές  $\beta$  μπορούν να υπολογιστούν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων. Οι εκτιμητές των  $\beta$  δίνονται από την σχέση  $\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$ .

Οι εκτιμώμενες παράμετροι ορίζουν πόσο καλά το μοντέλο, το οποίο περιγράφηκε μέσω του πίνακα  $X$ , ταιριάζει με τις χρονοσειρές του κάθε εικονοστοιχείου. Ωστόσο, οι παραπάνω προϋποθέσεις δεν ισχύουν πάντα στην πράξη. Για το λόγο αυτό, η έρευνα σχετικά με την στατιστική ανάλυση των δεδομένων fMRI επικεντρώθηκε σε διάφορους τρόπους επέκτασης και βελτιστοποίησης των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων προκειμένου να λαμβάνουν υπόψη τους τις χρονικές ή τις χωρικές συσχετίσεις ή και τα δύο.

#### 4.2.3. Χρονικές συσχετίσεις

Το βασικό γενικευμένο γραμμικό μοντέλο στην προηγούμενη παράγραφο υποθέτει ότι το σφάλμα έχει μέση τιμή μηδέν και διακύμανση  $I\sigma^2$ . Αυτό σημαίνει ότι το

σφάλμα είναι ανεξάρτητο και ομοιόμορφα κατανεμημένο. Παρόλα αυτά το σφάλμα στα fMRI δεδομένα δεν είναι ανεξάρτητο, υπάρχουν χρονικές συσχετίσεις οι οποίες οφείλονται σε φυσιολογικά φαινόμενα και στην αστάθεια του μηχανήματος λήψης των εικόνων. Προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι χρονικές συσχετίσεις στη βιβλιογραφία αναφέρονται τρεις προσεγγίσεις: (α) αγνόηση των χρονικών συσχετίσεων, (β) προ-λεύκανση, και (γ) προ-χρωματισμός. Η αγνόηση των χρονικών συσχετίσεων οδηγεί σε υπο-εκτίμηση της διακύμανσης, υπερ-εκτίμηση της σπουδαιότητας και σε μεγάλο αριθμό λανθασμένων εντοπισμών. Η προ-λεύκανση θεωρείται η στατιστικά βέλτιστη προσέγγιση στην διαχείριση των χρονικών συσχετίσεων αλλά απαιτεί ακριβή εκτίμηση της δομής αυτοσυσχέτισης. Η τεχνική προ-χρωματισμού έχει το πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται να εκτιμηθεί η δομή αυτοσυσχέτισης αλλά από την άλλη πλευρά είναι στατιστικά ανεπαρκής [30, 31, 128].

Τα μοντέλα αυτοσυσχέτισης τα οποία χρησιμοποιούνται στη βιβλιογραφία επεκτείνουν το γενικευμένο γραμμικό μοντέλο με το να μοντελοποιούν το σφάλμα σαν μία στοχαστική διαδικασία. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης (AR(1), AR(p), AR(1)+ μοντέλο λευκού θορύβου) [128-134]. Συνεπώς, το σφάλμα έχει μέση τιμή μηδέν και άγνωστη δομή συμμεταβλητότητας. Η διακύμανση δίνεται ως  $V\sigma^2$  όπου  $V$  είναι ένας πίνακας του οποίου τα στοιχεία εξαρτώνται από τη συνάρτηση αυτοδιακύμανσης μεταξύ δύο χρονικών στιγμών. Ο πίνακας  $V$  είναι ο πίνακας αυτοσυσχέτισης για τις ενδογενείς και τις υποτιθέμενες συσχετίσεις. Οι ενδογενείς συσχετίσεις περιγράφονται μαθηματικά από τη σχέση  $V_i = K_i K_i^T$ . Οι υποτιθέμενες συσχετίσεις περιγράφονται από  $V_a = K_a K_a^T$ . Οι πίνακες  $K_i$  και  $K_a$  αντιστοιχούν σε πίνακες συνέλιξης. Με βάση αυτή την μοντελοποίηση του σφάλματος προκύπτει μία γενική ομάδα διαδικασιών η οποία στηρίζεται στον πολλαπλασιασμό της σχέσης του βασικού μοντέλου με τον πίνακα  $S$  [128]. Αυτό οδηγεί στο ακόλουθο μοντέλο:

$$SY = SX\beta + S\epsilon \quad (4.10)$$

όπου  $S$  είναι ο πίνακας που περιγράφει το φίλτράρισμα στο πεδίο του χρόνου. Οι εκτιμώμενες παράμετροι  $\hat{\beta}$  δίνονται από τη σχέση:

$$\hat{\beta} = (S^T S)^{-1} S^T Y \quad (4.11)$$

Η μέση τιμή των  $\hat{\beta}$  ισούται με  $\beta$  ( $E[\hat{\beta}] = \beta$ ), ενώ η διακύμανση ισούνται με:

$$\text{Var}(\hat{\beta}) = \tilde{\dots} \quad (4.12)$$

Όλες οι μέθοδοι για την επιλογή του πίνακα  $S$  αναπτύχθηκαν είτε στο πεδίο του χρόνου, είτε στο πεδίο των συχνοτήτων. Γενικά, αν ο πίνακας  $S$  έχει τη μορφή ενός Toeplitz πίνακα, τότε μπορεί να θεωρηθεί η διαδικασία ως διαδικασία (από)συνέλιξης. Ο πίνακας  $S$  μπορεί να πάρει τις ακόλουθες μορφές:

$$S = \begin{cases} K_i^{-1} & \text{"whitening"} \\ K_{AR(1)}^{-1} & \text{AR(1) model} \\ K_{AR(p)}^{-1} & \text{AR(p) model} \\ K_{1/f}^{-1} & \text{1/f model} \\ I \end{cases} \quad (4.13)$$

Στην αναφορά [128] γίνεται σύγκριση των μεθόδων που αφορούν την επιλογή του πίνακα  $S$ . Στην παρούσα εργασία ο πίνακας  $S$  μοντελοποιείται με τη χρήση μίας AR(1) διαδικασίας και έχει την ακόλουθη μορφή:

$$S = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -\rho R & R & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -\rho R & R & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & R \end{pmatrix}, \quad (4.14)$$

όπου  $R = 1/\sqrt{1-\rho^2}$ .

#### 4.2.4. Χωρικές συσχετίσεις

Σε όλα όσα αναφέρθηκαν μέχρι στιγμής δεν χρησιμοποιήθηκε η πληροφορία που παρέχουν τα γειτονικά εικονοστοιχεία με αποτέλεσμα όλα τα μοντέλα να προσαρμόζονται ανεξάρτητα σε κάθε εικονοστοιχείο (όλα τα μοντέλα υποθέτουν ότι τα εικονοστοιχεία είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους). Αν το σήμα επεκτείνεται χωρικά σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου τότε μπορεί ναδειχθεί ότι ο εντοπισμός του σήματος είναι βέλτιστος αν απλά υπολογιστεί ο μέσος όρος όλων των εικονοστοιχείων της συγκεκριμένης περιοχής. Εφόσον όμως η θέση της περιοχής ενδιαφέροντος δεν είναι γνωστή, είναι λογικό να εξομαλυνθούν τα δεδομένα με τη χρήση ενός πυρήνα. Το σχήμα του πυρήνα μοντελοποιεί τα υποτιθέμενα χωρικά πρότυπα ενεργοποίησης. Η εξομάλυνση των δεδομένων έχει επικριθεί διότι

«θυσιάζεται» η δυνατότητα εντοπισμού του σήματος. Επιπλέον, το εύρος του σήματος που θέλουμε να εντοπίσουμε πρέπει να είναι γνωστό εκ των προτέρων [30, 31].

Προκειμένου να μην εξομαλυνθούν τα δεδομένα ή να μην αγνοηθούν οι χωρικές συσχετίσεις, γίνεται μοντελοποίηση των χωρικών συσχετίσεων. Η προσέγγιση αυτή στοχεύει στην ανάλυση των στατιστικών παραμετρικών χαρτών ώστε να εντοπιστούν οι ενεργές εγκεφαλικές περιοχές. Στη βιβλιογραφία έχει προταθεί μεγάλος αριθμός μεθόδων που ασχολούνται με το συγκεκριμένο θέμα [135, 136]. Οι ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι βασίζονται στην κατωφλίωση των χαρτών. Η τιμή κατωφλίου καθορίζεται χρησιμοποιώντας την κλασσική προσέγγιση όπου ή κενή υπόθεση της μη ύπαρξης ενεργοποίησης σε κάθε εικονοστοιχείο ορίζεται ως προϋπόθεση και στην συνέχεια ελέγχεται αν ισχύει. Ο βασικός πυρήνας αυτής της προσέγγισης είναι η επιλογή του επιπέδου σπουδαιότητας κάθε στατιστικού τεστ, έτσι ώστε ο family wise error rate να είναι ελεγχόμενος σε κάποιο προκαθορισμένο επίπεδο. Αυτό έχει σαν συνέπεια την παρουσία προβλημάτων πολλαπλών συγκρίσεων τα οποία αντιμετωπίζονται με τη χρήση της θεωρίας των τυχαίων πεδίων.

Μια άλλη προσέγγιση για τη μοντελοποίηση των χωρικών συσχετίσεων είναι η Bayesian προσέγγιση και συγκεκριμένα η χρήση των χωρικά μεικτών μοντέλων ή τεχνικών ομαδοποίησης. Τα συγκεκριμένα μοντέλα περιγράφουν ρητά τα ενεργοποιημένα εικονοστοιχεία σε σχέση με την κενή κατανομή των μη ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων. Οι Benjamini & Hochberg [137] και οι Genovese *et al.* [138] πρότειναν ότι οι τιμές κατωφλίου μπορούν να καθοριστούν με την ρύθμιση του false discovery rate. Μια διαφορετική Bayesian ανάλυση περιγράφηκε από τους Smith *et al.* [139] και τους Smith & Fahrmeir [140]. Η προσέγγισή τους βασίζεται στο βασικό γραμμικό μοντέλο με τη διαφορά ότι η χρονοσειρά κάθε εικονοστοιχείου μοντελοποιείται από το άθροισμα ενός baseline trend, ενός προφίλ ενεργοποίησης και του σφάλματος. Η ανάλυσή τους επικεντρώνεται στο δεύτερο όρο του αθροίσματος. Η εφαρμογή της μεθόδου σε πραγματικά και προσομοιωμένα δεδομένα εντόπισε περισσότερο απομονωμένα εικονοστοιχεία σε σχέση με τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα. Επιπλέον, η χρήση εκ των προτέρων ανατομικής πληροφορίας αύξησε την ευαισθησία διατήρησης λεπτομερειών για τις ενεργοποιημένες ανατομικές δομές.



Όσον αφορά τη χρήση των τεχνικών ομαδοποίησης για τον εντοπισμό και τα χαρακτηρισμό των χωρικών προτύπων ενεργοποίησης εξασθενίζει το διαχωρισμό μεταξύ αμιγώς χωρικών και χωρο-χρονικών μοντέλων. Οι Browman & Patel [135] προσπάθησαν να δομήσουν ένα χωρικό μοντέλο το οποίο δεν περιλαμβάνει χρονικά συστατικά. Παρόλο που η μέθοδος αναπτύχθηκε για εικόνες PET υποστηρίζουν οι συγγραφείς ότι οι στατιστικές αρχές παραμένουν οι ίδιες και η ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτούσια και για εικόνες fMR.

#### 4.2.5. Χωρο-χρονικές συσχετίσεις

Ένας πιο φυσικός τρόπος διαχείρισης των λειτουργικών νευρο-απεικονιστικών εικόνων είναι η κατασκευή μοντέλων τα οποία ενσωματώνουν και τις χωρικές και τις χρονικές συσχετίσεις. Ο πιο άμεσος τρόπος για να επιτευχθεί αυτό είναι η εφαρμογή μεθόδων ομαδοποίησης στις χρονοσειρές των εικονοστοιχείων ή η εφαρμογή χωρικής κανονικοποίησης, «άμεση μοντελοποίηση». Η ομαδοποίηση των χρονοσειρών δεν αποτελεί τεχνική μοντελοποίησης εφόσον δεν καθορίζεται κάποιο παραμετρικό μοντέλο για τις χωρικές συσχετίσεις. Οι συσχετίσεις αποσαφηνίζονται από τις ομάδες που εντοπίζονται. Με την άμεση μοντελοποίηση τα χωρικά μοντέλα προσαρμόζονται, συχνά με την υποστήριξη εκ των προτέρων πληροφορίας η οποία προέρχεται από νευρο-επιστημονική λογική ή προηγούμενα πειράματα.

Η εφαρμογή τεχνικών ομαδοποίησης προϋποθέτει την απάντηση στις ακόλουθες ερωτήσεις: α) ποια είναι η φύση των δεδομένων που πρέπει να ομαδοποιηθούν, β) τι αλγόριθμος ομαδοποίησης θα χρησιμοποιηθεί, γ) ποιος είναι ο αριθμός των ομάδων, και δ) πως θα καθοριστεί ο αριθμός των ομάδων. Όσον αφορά το πρώτο ερώτημα υπάρχουν δύο προοπτικές: α) ομαδοποίηση των χρονοσειρών των εικονοστοιχείων [142], και β) ομαδοποίηση των χαρακτηριστικών που έχουν εξαχθεί από τις fMRI χρονοσειρές [143]. Εφόσον καθοριστεί η φύση των δεδομένων θα πρέπει να επιλεγεί ο αλγόριθμος ομαδοποίησης που θα χρησιμοποιηθεί. Παραδείγματα αλγορίθμων που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό είναι η ιεραρχική ομαδοποίηση, ο αλγόριθμος των k-μέσων και η ασαφής ομαδοποίηση. Ένα συστατικό στοιχείο εισόδου των παραπάνω αλγορίθμων είναι ο αριθμός των ομάδων στις οποίες θα χωριστούν τα δεδομένα. Στις εργασίες των Filzmoser *et al.* [144], Baumgartner *et al.* [142], Balslev *et al.* [145], και Fadili *et al.* [146] περιγράφονται μέθοδοι αντιμετώπισης του συγκεκριμένου προβλήματος. Ωστόσο, το

πρόβλημα εύρεσης του αριθμού των ομάδων παραμένει ένα εγγενώς δύσκολο πρόβλημα.

Στη «άμεση μοντελοποίηση», τόσο οι χρονικές όσο και οι χωρικές συσχετίσεις μοντελοποιούνται σαφώς [31]. Σε ορισμένες εργασίες της βιβλιογραφίας γίνεται εφαρμογή της χωρικής κανονικοποίησης της εκτίμησης του θορύβου [133, 134, 147, 148]. Ένα σημαντικό μειονέκτημα των συγκεκριμένων μοντέλων είναι η επάρκεια του χωρικού μοντέλου, το οποίο συνήθως είναι ιστροπικό. Ένας άλλος τρόπος χωρικής κανονικοποίησης είναι η χρήση των Μαρκοβιανών τυχαίων πεδίων [149]. Η εξαγωγή συμπερασμάτων που βασίζεται στη θεωρία των Μαρκοβιανών τυχαίων πεδίων μπορεί να ερμηνευθεί με τη χρήση της Bayesian θεωρίας, όπου οι εκ των προτέρων πιθανότητες ορίζονται για κάθε χρονοσειρά ενώ οι εκ των υστέρων πιθανότητες λαμβάνουν υπόψη τους την πληροφορία που προέρχεται από τα γειτονικά εικονοστοιχεία.

#### 4.2.6. Εκτίμηση της δομής συσχέτισης και της διακύμανσης

Μέχρι τώρα, θεωρείται ότι η δομή της συσχέτισης είναι γνωστή. Στην πράξη, ο πίνακας  $V$  είναι άγνωστος και επομένως πρέπει να εκτιμηθεί. Η σωστή εκτίμηση του πίνακα  $V$  είναι ζωτικής σημασίας για τρεις λόγους: α) οδηγεί στη βέλτιστη εκτίμηση των παραμέτρων, β) επιτρέπει το βέλτιστο σχεδιασμό του πειράματος, και γ) οδηγεί στη σωστή εκτίμηση της διακύμανσης, σημαντικό στοιχείο για την επιλογή του σωστού στατιστικού μέτρου. Στη βιβλιογραφία έχουν παρουσιαστεί πολλές μέθοδοι για την εκτίμηση του πίνακα  $V$ . Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν απλές μέθοδοι που να οδηγούν σε μη πολωμένες εκτιμήσεις. Οι βέλτιστες μέθοδοι απαιτούν χρονικά δαπανηρούς επαναληπτικούς υπολογισμούς [30].

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή ο πίνακας  $V$  εκτιμάται από τη συσχέτιση των residuals. Επομένως, η εκτίμηση του πίνακα συσχέτισης δίνεται από τη σχέση:

$$\hat{V} = \text{cov}(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = \frac{\sum_{l=|i-j|+1}^n \Gamma_l \Gamma_{l-|i-j|}}{\sum_{l=1}^n \Gamma_l^2}, \quad (4.15)$$

όπου  $r$  είναι τα residuals και δίνονται από τη σχέση  $r = \tilde{y} - \tilde{r} - \tilde{y}_{\text{glm}}$ . Ο πίνακας  $R_{\text{glm}}$  ισούται με  $R_{\text{glm}} = I - \tilde{r} \tilde{r}^T$ . Ο πίνακας  $\tilde{r}$  δίνεται από τη σχέση  $\tilde{r} = \tilde{y} - \tilde{y}_{\text{glm}}$ .

Χρησιμοποιώντας ένα AR(1) μοντέλο ο πίνακας  $V$  παίρνει την ακόλουθη μορφή:

$$V = \begin{pmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \dots & \rho^{n-1} \\ \rho & 1 & \rho & \dots & \rho^{n-1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \rho^{n-1} & \rho^{n-2} & \rho^{n-3} & \dots & 1 \end{pmatrix}. \quad (4.16)$$

Για την εκτίμηση της διακύμανσης  $\sigma^2$  χρησιμοποιείται το άθροισμα τετραγώνων των residuals διαιρεμένο με μία σταθερά ώστε η εκτίμηση να μην είναι πολωμένη. Συγκεκριμένα προκύπτει η ακόλουθη εκτίμηση:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{r^T r}{\text{trace}(\text{RAVA}^T)}. \quad (4.17)$$

Οι βαθμοί ελευθερίας δίνονται από τη σχέση:

$$v = \frac{\text{trace}(\text{RAVA}^T)^2}{\text{trace}((\text{RAVA}^T)^2)}, \quad (4.18)$$

ώστε η κατανομή του  $v\hat{\sigma}^2/\sigma^2$  να προσεγγίζεται από μία  $\chi^2$  κατανομή με  $v$  βαθμούς ελευθερίας. Αν η εκτίμηση είναι πλήρως επαρκής τότε οι βαθμοί ελευθερίας δίνονται από τη σχέση  $v = n_i - \tilde{r}$ , όπου  $\tilde{r}$  είναι ο βαθμός του πίνακα  $\tilde{r}$ . Το  $n_i$  εκφράζει τον αριθμό των 3D εικόνων fMR [30].

#### 4.2.7. Δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης

Στις προηγούμενες ενότητες περιγράψαμε τη διαδικασία για τη μοντελοποίηση και την εκτίμηση των παραμέτρων τόσο του σήματος όσο και του θορύβου. Στη παρούσα ενότητα θα ασχοληθούμε με τον τρόπο που θα αξιοποιηθούν οι εκτιμώμενες παράμετροι προκειμένου να δημιουργηθούν οι χάρτες ενεργοποίησης, η κατωφλίωση των οποίων θα αναδείξει τις ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφάλου. Ο χάρτης ενεργοποίησης είναι μία 3D εικόνα των ίδιων διαστάσεων με τις εικόνες fMR που προέκυψαν μετά την προεπεξεργασία, με τη διαφορά ότι η τιμή κάθε εικονοστοιχείου εκφράζει την τιμή ενός στατιστικού μέτρου, του μέτρου το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία του χάρτη. Τα στατιστικά τεστ τα οποία χρησιμοποιούνται είναι το T-test και το F-test. Το T-test δίνεται από τη σχέση:

$$T = \frac{\text{con}^T \hat{\beta}}{\sqrt{\text{Var}(\text{con}^T \hat{\beta})}}, \quad (4.19)$$

ενώ το F-test δίνεται από τη σχέση:

$$F = \frac{\hat{\beta}^T \text{con} (\text{Var}(\text{con}^T \hat{\beta}))^{-1} \text{con}^T \hat{\beta}}{K}, \quad (4.20)$$

όπου con είναι ένας  $K \times p$  πίνακας αντίθεσης που καθορίζει ποια επίδραση ή ποιες επιδράσεις μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε [30].

Οι T ή F στατιστικές εικόνες συχνά μετατρέπονται σε Z στατιστικές εικόνες που θεωρητικά η T ή F κενή κατανομή (δοθέντων των σχετικών βαθμών ελευθερίας) μετατρέπεται σε μία μοναδιαίας διακύμανσης Gaussian κατανομή (η οποία δεν εξαρτάται από τους βαθμούς ελευθερίας). Επομένως, οι Z στατιστικές εικόνες συχνά αναφέρονται ως ‘Gaussianised T-statistics’. Από τις στατιστικές εικόνες στη συνέχεια επιλέγονται τα εικονοστοιχεία για τα οποία η τιμή του στατιστικού μέτρου είναι μεγαλύτερη από κάποια τιμή κατωφλίου. Το πρόβλημα είναι να επιλεγεί η τιμή κατωφλίου με τέτοιο τρόπο ώστε να αποκλειστούν οι λανθασμένοι εντοπισμοί ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων. Θέτοντας για παράδειγμα την τιμή κατωφλίου ίση με  $p = 0.05$ , που αποτελεί συνηθισμένη σημαντική τιμή για το στατιστικό μέτρο, σημαίνει ότι 5% των μη ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων θα παρουσιάσουν ενεργοποίηση [30].

Θα πρέπει να αυξήσουμε την τιμή του z ώστε η πιθανότητα εύρεσης ενεργοποίησης σε μη ενεργοποιημένη περιοχή να είναι 0.05. Αυτό αποτελεί ένα πρόβλημα πολλαπλών συγκρίσεων, εφόσον εξετάζουμε αν ισχύει η υπόθεση της μη ύπαρξης ενεργοποίησης σε ένα μεγάλο αριθμό εικονοστοιχείων. Μία απλή λύση είναι η εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni. Η πιθανότητα εντοπισμού οποιασδήποτε ενεργοποίησης σε μη ενεργοποιημένες περιοχές φράσσεται από την υπόθεση ότι οι μη ενεργοποιημένες περιοχές καλύπτουν όλη την περιοχή αναζήτησης. Από την ανισότητα Bonferroni, η πιθανότητα εντοπισμού ενεργοποίησης φράσσεται περαιτέρω από την σχέση:

$$P(\max Z > z) \leq NP(Z > z). \quad (4.21)$$

Η μέγιστη τιμή λαμβάνεται για όλα τα N εικονοστοιχεία της περιοχής αναζήτησης.

Η διαδικασία αυτή είναι συντηρητική αν στην εικόνα έχει γίνει εξομάλυνση, παρόλα αυτά για τα fMRI δεδομένα δίνει πολύ ακριβή τιμές κατωφλίου [30].

Η θεωρία τυχαίων πεδίων δίνει μία λίγο συντηρητική τιμή  $p$  αν στην εικόνα έχει γίνει εξομάλυνση. Όπως και με την ανάλυση χρονοσειρών αν η στατιστική εικόνα είναι ομαλοποιημένη, τότε υπάρχουν λιγότερα πραγματικά ανεξάρτητα εικονοστοιχεία από ότι στην αρχική εικόνα. Επομένως το  $N$  που χρησιμοποιήθηκε στην παραπάνω σχέση θα πρέπει να μειωθεί στο σωστό αριθμό ανεξάρτητων εικονοστοιχείων δίνοντας έτσι μία λιγότερο συντηρητική τιμή κατωφλίου. Η εξομάλυνση της στατιστικής εικόνας εκτιμάται και προκύπτει το μέγεθος “resel”, το οποίο είναι μεγαλύτερο από το εικονοστοιχείο και αναπαριστά τον αριθμό των ανεξάρτητων εικονοστοιχείων. Η τιμή κατωφλίου η οποία προκύπτει δίνεται από τη σχέση:

$$P(\max Z > z) = \sum_{\dim=0}^D \text{Resels}_{\dim} EC_{\dim}(z), \quad (4.22)$$

όπου  $D$  είναι ο αριθμός των διαστάσεων της περιοχής αναζήτησης,  $\text{Resels}_{\dim}$  είναι ο αριθμός των διάστασης  $\dim$  resells (δομικά στοιχεία ανάλυσης) στην περιοχή αναζήτησης και  $EC_{\dim}(z)$  είναι η διάστασης  $\dim$  χαρακτηριστική πυκνότητα Euler. Η προσέγγιση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι το αριστερό τμήμα είναι η ακριβής αναμενόμενη τιμή του χαρακτηριστικού του Euler στην περιοχή πάνω από την τιμή κατωφλίου  $z$ . Το χαρακτηριστικό του Euler μετρά τον αριθμό των ομάδων αν η περιοχή δεν έχει «τρύπες», το οποίο συμβαίνει αν το  $z$  είναι μεγάλο [150].

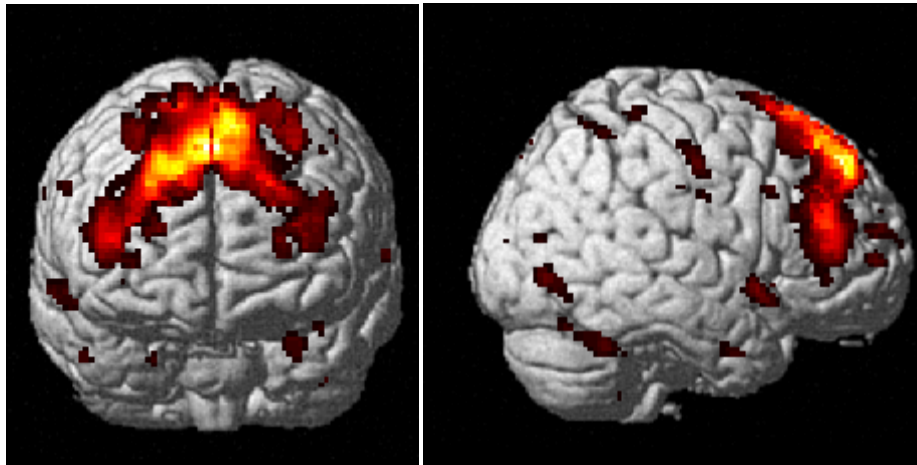
Η προσέγγιση είναι έγκυρη για περιοχές αναζήτησης οποιουδήποτε μεγέθους ή σχήματος, ακόμη και για ένα σημείο, αλλά δίνει τις βέλτιστες τιμές όταν οι περιοχές αναζήτησης δεν είναι τόσο κοίλες. Ορισμένες φορές είναι καλύτερο να περιβάλλεις περιοχές αναζήτησης ελικοειδείς με κυρτό περίβλημα με μεγαλύτερο όγκο και λιγότερη επιφάνεια ώστε να προκύψουν τιμές  $p$  μικρότερες αλλά πιο ακριβείς. Για μεγάλες περιοχές αναζήτησης, ο τελευταίος όρος ( $\dim = 3$ ) είναι ο πιο σημαντικός ενώ για μικρές περιοχές οι μικρότερης διάστασης όροι ( $\dim < 3$ ) είναι οι πιο σημαντικοί. Ο αριθμός των resells δίνεται από τη σχέση:

$$\text{Resels}_{\dim} = \frac{\text{Vol}}{\text{FWHM}^3} \quad (4.23)$$

όπου  $\text{Vol}$  είναι ο όγκος της περιοχής αναζήτησης. Η χαρακτηριστική πυκνότητα Euler για μια στατιστική εικόνα με  $\nu$  βαθμούς ελευθερίας δίνεται από τη σχέση [30]:

$$EC_3(z) = \frac{(4\ln 2)^{3/2}}{(2\pi)^2} \left( \frac{\nu-1}{\nu} z^2 - 1 \right) \left( 1 + \frac{z^2}{\nu} \right)^{-(1/2)(\nu-1)}. \quad (4.24)$$

Ένα παράδειγμα εντοπισμού ενεργοποιημένων περιοχών το οποίο προέκυψε από την κατωφλίωση του χάρτη ενεργοποίησης φαίνεται στο Σχήμα 4.6. Η ενεργοποίηση έχει αποδοθεί σε τρισδιάστατη αναπαράσταση.



Σχήμα 4.6 Εντοπισμός ενεργοποιημένων περιοχών.

### 4.3. Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Στο τρίτο βήμα της μεθοδολογίας εξάγονται από το πείραμα fMRI τα χαρακτηριστικά τα οποία σύμφωνα με τη βιβλιογραφία διαφοροποιούνται μεταξύ φυσιολογικών και ατόμων που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer. Προτού περιγραφεί η διαδικασία εξαγωγής χαρακτηριστικών θα παρατεθούν τα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer στην κλινική πράξη.

#### 4.3.1. Χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer

Όπως ήδη αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1 η νόσος Alzheimer είναι μια μορφή άνοιας που επηρεάζει τον φλοιό του εγκεφάλου. Θα πρέπει σαφώς να διαφοροποιηθεί από την φυσιολογική εξασθένιση των νοητικών λειτουργιών λόγω ηλικίας καθώς και από τις άλλες μορφές άνοιας.

Η φυσιολογική εξασθένιση λόγω ηλικίας είναι πολύ μικρότερη, πολύ πιο σταδιακή και προκαλεί μικρότερη αναπηρία σε σχέση με τη νόσο Alzheimer [1, 3]. Τα στοιχεία που καθιστούν δυνατή τη διαφοροποίηση της νόσου από τις άλλες μορφές άνοιας είναι η εμφάνιση νευροϊνιδιακών μαζών και νευρωτικών πλακών, οι

οποίες είναι ορατές μόνο με μικροσκοπική εξέταση, καθώς και η ελλιπής παραγωγή συγκεκριμένων χημικών ουσιών του εγκεφάλου οι οποίες είναι απαραίτητες για την επικοινωνία των νευρικών κελιών (ακετυλοχολίνη, νοεπινεφρίνη, σεροτονίνη, σωματοστατίνη) [11, 13].

Χαρακτηριστικό της νόσου είναι το γεγονός ότι οι αλλαγές στην ανατομία και στη λειτουργία του εγκεφάλου παρουσιάζονται πολύ πριν την εμφάνιση των πρώτων κλινικών συμπτωμάτων τα οποία «πυροδοτούν» τη διαδικασία διάγνωσης η οποία διακρίνεται σε παθολογική και κλινική [24].

Η νόσος Alzheimer παθολογικά χαρακτηρίζεται από τη μείωση του αριθμού μεγάλων νευρώνων του μετωπιαίου και του κροταφικού φλοιού και από την εμφάνιση γεροντικών πλακών και νευροϊνδιακών μαζών. Τα στοιχεία αυτά μπορούν να εντοπιστούν μόνο με μικροσκοπικές εξετάσεις. Για το λόγο αυτό καθιερώθηκαν κάποια κριτήρια προκειμένου να προτυποποιηθεί η παθολογική διάγνωση της νόσου. Στο παρελθόν, τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα κριτήρια ήταν τα National Institute on Aging consensus κριτήρια [10] και τα Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease ή CERAD κριτήρια [151]. Τα πρώτα βασίζονται σε στοιχεία όπως το ιστορικό, η ηλικία του ασθενή καθώς και στον αριθμό των γεροντικών πλακών και των νευροϊνδιακών μαζών που εμφανίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του νεοχιτώνιου, του ιππόκαμπου και στην υποφλοιώδη γκρι ουσία. Τα κριτήρια CERAD χρησιμοποιούν μόνο την εμφάνιση των γεροντικών πλακών στο νεοχιτώνιο καθώς και την πυκνότητα αυτών, η οποία χαρακτηρίζεται ως “sparse”, “moderate” ή “severe” και σχετίζεται με την ηλικία προκειμένου να προκύψει το λεγόμενο age related plaque score. Το συγκεκριμένο σκορ, σε συνδυασμό με την κλινική πληροφορία, οδηγεί στη διάγνωση της νόσου η οποία χαρακτηρίζεται ως “definite”, “probable” ή “possible” Alzheimer. Στη συνέχεια παρουσιάστηκαν τα National Institute on Aging-Reagan κριτήρια τα οποία βασίζονται στον αριθμό των πλακών και των μαζών που υπάρχουν στο νεοχιτώνιο και στις μεσολόβιες και στα παρα-μεσολόβιες περιοχές του εγκεφάλου. Στην ουσία αποτελούν συνδυασμό των CERAD κριτηρίων με αυτά των Braak και Braak [153] τα οποία βασίζονται στην κατανομή και τη συχνότητα των νευροϊνδιακών μαζών.

Το γεγονός ότι τα κριτήρια αυτά θέτουν διάφορους βαθμούς εξάρτησης από τον αριθμό και τον τύπο των πλακών και των μαζών σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και από την ύπαρξη ιστορικού σε άνοια, οδηγεί σε διάγνωση διαφορετική

από αυτή που θα δείξει η αυτοψία στον ασθενή. Σε μια πρόσφατη μελέτη, ωστόσο, παρουσιάστηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των τριών διαφορετικών ομάδων κριτηρίων. Η τελευταία ομάδα προσφέρει μεγαλύτερη πιθανότητα σωστής διάγνωσης σε περιπτώσεις που τα κλινικά και παθολογικά συμπτώματα της νόσου Alzheimer παρουσιάζουν επικάλυψη με αυτά άλλων μορφών άνοιας (π.χ. άνοια με σωματίδια Lewy).

Η κλινική διάγνωση της νόσου Alzheimer περιλαμβάνει ελέγχους σχετικά με τη διανοητική και την νευρο-ψυχολογική κατάσταση του ατόμου, εργαστηριακούς ελέγχους (αιματολογικές και ιστολογικές εξετάσεις), καταγραφή δημογραφικών στοιχείων και ιστορικού του ασθενή καθώς και απεικονιστικές εξετάσεις (MRI, DTI, fMRI, PET, SPECT, CT, perfusion MRI, MR spectroscopy). Τα κλινικά κριτήρια τα οποία χρησιμοποιούνται για την υπό -όρους (provisional) διάγνωση της νόσου αποτελούνται από τα National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke /Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA) κριτήρια [19-22] για “possible” ή “probable” Alzheimer ή τα Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) κριτήρια [23] για την άνοια τύπου Alzheimer.

Από τη διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω έχουν προκύψει χαρακτηριστικά τα οποία, άλλα σε μεγαλύτερο και άλλα σε μικρότερο βαθμό, έχει δείξει ότι επηρεάζουν και επηρεάζονται από τη νόσο Alzheimer και τα οποία είναι ενδεικτικά για τη διάγνωση της ασθένειας. Τα χαρακτηριστικά αυτά ομαδοποιούνται στις ακόλουθες κατηγορίες:

- Δημογραφικά χαρακτηριστικά
- Χαρακτηριστικά συμπεριφοράς
- Χαρακτηριστικά που προκύπτουν από το ιστορικό
- Χαρακτηριστικά που προκύπτουν από εργαστηριακούς ελέγχους
- Χαρακτηριστικά που προκύπτουν από τις απεικονιστικές μεθόδους

#### 4.3.1.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στα δημογραφικά χαρακτηριστικά ανήκουν η ηλικία, το φύλο, το μορφωτικό επίπεδο και η εργασία. Η ηλικία αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες επικινδυνότητας ανάπτυξης της νόσου. Η νόσος Alzheimer εκδηλώνεται σε άτομα



άνω των 65 ετών. Είναι πολύ σπάνια σε ηλικίες κάτω των 50 ετών. Το 10% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών και το 50% των ατόμων ηλικίας άνω των 85 ετών πάσχουν από την ασθένεια. Κάθε 5 χρόνια μετά την ηλικία των 65 ετών η πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας διπλασιάζεται [8]. Όσον αφορά το φύλο, η πιθανότητα εμφάνισης στις γυναίκες είναι μεγαλύτερη από ότι στους άνδρες (1 άνδρας – 2 γυναίκες). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες είναι μακροβιότερες σε σχέση με τους άνδρες και στο ότι διαθέτουν κάποιες ορμόνες, όπως το οιστρογόνο, οι οποίες επηρεάζουν την ανάπτυξη της νόσου. Το υψηλό μορφωτικό επίπεδο και γενικά η ενασχόληση με πνευματικές δραστηριότητες βοηθούν την καλή λειτουργία της μνήμης και της ικανότητας της μάθησης. Αυτό κατ' επέκταση συνεπάγεται την επιβράδυνση εμφάνισης της νόσου. Παρόλα αυτά μελέτες έχουν δείξει ότι από τη στιγμή που εμφανίζεται η νόσος η εξέλιξή της είναι ταχύτερη σε άτομα με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο. Η ενασχόληση του ατόμου με εργασίες οι οποίες απαιτούν υψηλή πνευματική δραστηριότητα και συνεργασία με άλλα άτομα έχει θετική επίδραση στην παρεμπόδιση εμφάνισης της νόσου [4, 5, 9].

#### 4.3.1.2. Χαρακτηριστικά συμπεριφοράς

Τα χαρακτηριστικά συμπεριφοράς διακρίνονται σε αυτά που αφορούν τον τρόπο ζωής του ατόμου (αθλητισμός, διατροφή, κάπνισμα) και σε αυτά που αφορούν την συμπεριφορά τους κατά τη διάρκεια λήψης των λειτουργικών εικόνων (χρόνος αντίδρασης στο ερέθισμα, αριθμός αντιδράσεων οι οποίες χάθηκαν κ.α.). Η σωματική άσκηση, οι διατροφικές συνήθειες και το κάπνισμα είναι κάποια από τα στοιχεία της καθημερινής ζωής του ατόμου τα οποία επηρεάζουν την εμφάνιση ή όχι της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, η άθληση σε τακτά χρονικά διαστήματα, ακόμη και μικρής διάρκειας, συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Επίσης, γεύματα λίγων θερμίδων, χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπη και υψηλής περιεκτικότητας σε ωμέγα-3 και αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη Α και Ε μπορεί να εμποδίσουν την εμφάνιση ή και την εξέλιξη της νόσου. Όσον αφορά το κάπνισμα, μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα που καπνίζουν ή που κάπνιζαν στο παρελθόν έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν τη νόσο. Οι λόγοι που οδηγούν στο συμπέρασμα αυτό είναι ότι το κάπνισμα προκαλεί καρδιαγγειακές παθήσεις, οι οποίες είναι άμεσα συνδεδεμένες με τη νόσο, και αυξάνει το οξειδωτικό στρες διότι αυξάνει

τις ελεύθερες ρίζες οι οποίες είναι επιβλαβείς και παράγονται από τις χημικές αντιδράσεις που γίνονται στο ανθρώπινο σώμα λόγω του καπνίσματος [1, 3-5, 9].

Λέγοντας συμπεριφορά του ατόμου κατά τη διάρκεια λήψης των λειτουργικών εικόνων, όπου τα άτομα καλούνται να αντιδράσουν σε κάποιο ερέθισμα, αναφερόμαστε στον αν ανταποκρίθηκε στο ερέθισμα, πόσο χρόνο χρειάστηκε για να αντιδράσει καθώς και σε διάφορες γνωσιακές παραμέτρους (μνήμη, γλώσσα κ.α.) [4, 5]. Έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο αντιδρούν μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα από την εμφάνιση του ερεθίσματος και πολλές φορές δεν αντιδρούν καθόλου σε ένα μεγάλο ποσοστό ερεθισμάτων. Αν το πείραμα δε απαιτεί την καταγραφή γνωσιακών παραμέτρων που αναφέρθηκαν προηγουμένως τότε παρατηρείται δυσλειτουργία των αντίστοιχων γνωσιακών μηχανισμών.

#### 4.3.1.3. Χαρακτηριστικά που προκύπτουν από το ιστορικό

Κατά την καταγραφή του ιστορικού του ατόμου στοιχεία όπως η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού στη νόσο, η παρουσία άλλων ασθενειών όπως καρκίνος, διαβήτης και κάποιο εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, η ετήσια συχνότητα προσβολής του ατόμου από κάποιο ιό γρίπης, η συχνότητα χρήσης παυσίπνου όταν έχει πονοκέφαλο και το αν θυμάται εύκολα τα όνειρα τα οποία έχει δει συμμετέχουν ενεργά στη λήψη της διάγνωσης [1, 3- 5, 9].

#### 4.3.1.4. Χαρακτηριστικά που προκύπτουν από εργαστηριακούς ελέγχους

Μέσω των αιματολογικών και των ιστολογικών εξετάσεων αναζητείται η ύπαρξη ή όχι κάποιων πρωτεϊνών και γονιδίων τα οποία σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, τα γονίδια απιλοπρωτεΐνη E (ApoE), προσενιλίνη 1, προσενιλίνη 2 και η πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (APP) παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Η πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου και προστατεύει, από τα τραύματα και τις εισβολές, τα εγκεφαλικά κελιά. Για άγνωστους μέχρι στιγμής λόγους, η APP διασπάται από ένζυμα και σχηματίζεται μία ουσία η οποία καλείται βήτα-πεπτιδίο αμυλοειδούς (AB). Η ουσία αυτή θεωρείται η βασική ουσία η οποία προκαλεί τη νόσο. Η AB είναι τοξική για τα εγκεφαλικά κελιά και ιδιαίτερα

καταστροφική για μια συγκεκριμένη ομάδα κελιών, τους χολινεργικούς νευρώνες, η οποία χρησιμοποιεί την ακετυλοχολίνη για τη μετάδοση των μηνυμάτων μεταξύ των νευρώνων. Ευθύνεται για τη δημιουργία πλακών και μαζών στον εγκέφαλο [12, 15, 16].

Τα γονίδια προσενιλίνη 1 και 2 εντοπίζονται στα κελιά του εγκεφάλου και η λειτουργία τους παραμένει άγνωστη. Συμμετέχουν στην παραγωγή και διακίνηση πρωτεϊνών. Ένας μεγάλος αριθμός μεταλλάξεων των συγκεκριμένων γονιδίων έχει συνδεθεί με την πρόωμη εμφάνιση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, η μετάλλαξη του γονιδίου προσενιλίνη 1 τείνει να προάγει τα επίπεδα του πεπτιδίου ΑΒ στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με αποτέλεσμα την εμφάνιση της νόσου. Σε αντίθεση οι μεταλλάξεις του γονιδίου προσενιλίνη 2 δεν συνεπάγονται απαραίτητα την παρουσία της νόσου [14, 17, 18].

Η πρωτεΐνη ΑροΕ εμφανίζεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο κυκλοφορικό σύστημα, προστατεύει τα κελιά του εγκεφάλου και σχετίζεται με τη μεταφορά χοληστερόλης. Εμφανίζεται με τρεις γενετικές μορφές οι οποίες καλούνται αροΕ2, αροΕ3 και αροΕ4. Το γονίδιο αροΕ4 σχετίζεται, για άγνωστους μέχρι στιγμής λόγους, με την ανάπτυξη της νόσου, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι η ύπαρξη του συγκεκριμένου γονιδίου είναι καθοριστική για την ανάπτυξη της νόσου [14, 17, 18].

#### 4.3.1.5. Χαρακτηριστικά που εξάγονται από τις απεικονιστικές μεθόδους

Οι απεικονιστικές μέθοδοι, μέσω των οποίων προκύπτουν τα χαρακτηριστικά ανατομίας και λειτουργίας, αποτελούν βασικό εργαλείο των γιατρών για τη διάγνωση της νόσου [24, 25, 152, 154, 155]. Οι ερευνητές εστίασαν το ενδιαφέρον τους στην ανάλυση των ιατρικών εικόνων (λειτουργικών και ανατομικών) προκειμένου να εντοπίσουν χαρακτηριστικά τα οποία διαφοροποιούνται μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων και να δημιουργήσουν δείκτες για τη διάγνωση της νόσου.

Οι μελέτες έδειξαν ότι οι περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες επηρεάζονται από τη νόσο Alzheimer είναι κατά κύριο λόγο ο ιππόκαμπος, ο ενδορινικός φλοιός, ο ανώτερος βρεγματικός λοβός και ο μετωπιαίος κροταφικός λοβός. Η επιρροή της νόσου στις συγκεκριμένες περιοχές εκφράζεται μέσω της μείωσης του όγκου, της ατροφίας, της ασυμμετρίας και της απώλειας φαιάς ουσίας. Η αξιολόγηση της έκτασης του προβλήματος γίνεται μέσω μεθόδων οι οποίες βασίζονται σε:

- χρήση κλίμακας η οποία προέκυψε από οπτικές μετρήσεις –εκτιμήσεις

- γραμμικές μετρήσεις
- ογκομετρία
- εκτίμηση της κατάστασης όλου του εγκεφάλου
- μορφομετρία με βάση τις απεικονιζόμενες μονάδες όγκου

Η εφαρμογή των μεθόδων σε ανατομικές εικόνες μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging – MRI) είχαν σαν αποτέλεσμα να παρατηρηθεί διαφοροποίηση μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων στα ακόλουθα:

*Οπτικές μετρήσεις – εκτιμήσεις [156]*

- Εύρος της χοριοειδούς σχισμής
- Εύρος του κροταφικού κερατοειδούς
- Ύψος του ιππόκαμπου

*Γραμμικές μετρήσεις [157]*

- Εύρος μεταξύ των μετωπικών κερατοειδών των πλευρικών κοιλιών
- Εύρος κρανίου
- Απόσταση interuncal
- Ελάχιστο πάχος του μεσαίου κροταφικού λοβού
- Εκτίμηση της κατάστασης όλου του εγκεφάλου
- Ολίσθηση των ορίων του εγκεφαλονωτιαίου υγρού

*Ογκομετρία [158-160]*

Όσον αφορά τις μεθόδους ογκομετρίας υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις. Οι περισσότερες βασίζονται στην κατάτμηση της περιοχής ενδιαφέροντος από τις ανατομικές εικόνες, με τη χρήση κάποιου αυτόματου ή όχι τρόπου, της περιοχής ενδιαφέροντος και στη συνέχεια στον υπολογισμό του όγκου της περιοχής αυτής. Ο υπολογισμός του όγκου περιλαμβάνει την εύρεση του αριθμού των εικονοστοιχείων που σχηματίζουν την περιοχή ενδιαφέροντος και τον πολλαπλασιασμό του με το μέγεθος του εικονοστοιχείου.

Μια άλλη κατηγορία προσεγγίσεων εστιάζεται σε κατάτμηση της ανατομικής εικόνας σε λευκή, φαιά ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στη συνέχεια στον υπολογισμό του όγκου που περιλαμβάνει η φαιά ουσία. Η νόσος Alzheimer επηρεάζει κατά κύριο λόγο τη φαιά ουσία η οποία είναι υπεύθυνη για την επεξεργασία των πληροφοριών. Όσον αφορά τις επιδράσεις της νόσου στη λευκή ουσία, η οποία καθιστά δυνατή τη μετάδοση των πληροφοριών από τη μια περιοχή

του εγκεφάλου στην άλλη, μπορούν να εκτιμηθούν με τη χρήση τανυστών μοριακής διάχυσης.

Η τρίτη κατηγορία αποτελεί επέκταση των δύο προηγούμενων. Πιο συγκεκριμένα, οι μετρήσεις είτε του όγκου της περιοχής ενδιαφέροντος, είτε της φαιά ουσίας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο όγκος μειώνεται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Αυτό με τη σειρά του συνεπάγεται μεταβολή της ανατομίας του εγκεφάλου. Οι προσεγγίσεις της τρίτης κατηγορίας τείνουν να εκφράσουν τη μεταβολή αυτή χρησιμοποιώντας δείκτες ατροφίας και δείκτες ασυμμετρίας. Οι δείκτες ατροφίας αφορούν είτε όλο τον εγκέφαλο είτε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (περιοχές του μέσου κροταφικού λοβού) ενώ οι δείκτες ασυμμετρίας εκφράζουν τη διαφοροποίηση της ανατομίας μιας περιοχής μεταξύ του αριστερού και του δεξιού ημισφαιρίου.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση των ανατομικών εικόνων όπως η υπολογιστική τομογραφία (CT) και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) συνίσταται στην καθημερινή κλινική πράξη κυρίως για την αξιολόγηση της κατάστασης των ασθενών με διαταραχές μνήμης και τον αποκλεισμό άλλων παραγόντων όπως ο ιδιοπαθής φυσιολογικής πίεσης υδροκέφαλος ή ενδροκρανιακή μάζα. Οι λειτουργικές απεικονίσεις με τη σειρά τους, όπως το SPECT, PET, fMRI, perfusion MRI, MR spectroscopy και diffusion MRI, συνεισφέρουν στη διαφοροποίηση της νόσου Alzheimer από τις άλλες μορφές άνοιας (αγγειακή άνοια, μετωποκροταφική άνοια, άνοια με σωματίδια Lewy και κατάθλιψη) και επιτρέπουν την πρόωμη διάγνωση της νόσου εφόσον καθιστούν δυνατή την αναγνώριση ανεπαίσθητων παθολογικών αλλαγών ακόμη και στα πρώιμα στάδια της νόσου, σε αντίθεση με τις ανατομικές αλλαγές που επιφέρει η νόσος οι οποίες γίνονται αντιληπτές, μέσω των ανατομικών απεικονίσεων, στα τελευταία στάδια της νόσου [24, 25, 152, 154, 155].

#### *Τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου - SPECT*

Το SPECT εγκεφάλου βασίζεται στην απορρόφηση του τεχνητίου  $^{99m}$  σε συνδυασμό με κάποιο από τα φάρμακα ethylcysteinate dimer ή hexamethylpropylene amine oxime από τον εγκέφαλο. Αποτελεί ευρέως διαθέσιμη τεχνική για την εκτίμηση της αιμάτωσης του εγκεφάλου. Μελέτες έχουν δείξει ότι το εύρος της διαταραχής της αιμάτωσης σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη σοβαρότητα της ασθένειας. Επιπλέον,

έδειξαν ότι η μείωση της αιμάτωσης στις πρόσθιες ή μετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου αποτελεί βασικό δείκτη για τη διαφοροποίηση της νόσου από τις άλλες μορφές άνοιας [161-173].

#### *Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET)*

Με τη χρήση των εικόνων PET μελετάται η μεταβολική συμπεριφορά της απορρόφησης της fluorine 18 ( $^{18}\text{F}$ ) –labeled fluorodeoxy glucose (FDG) από τον εγκέφαλο καθώς και η αιματική ροή. Η μείωση του μεταβολισμού στις βρεγματοκροταφικές περιοχές του εγκεφάλου καθώς και η ασυμμετρία στη μεταβολική μείωση στον αισθητικοκινητικό φλοιό, στα βασικά γάγγλια, στο θάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα αποτελούν δείκτες για τη διάγνωση της νόσου. Όσον αφορά τη χρήση των εικόνων PET για το διαχωρισμό της νόσου από τις άλλες μορφές άνοιας, μετράται το εύρος της μείωσης τη απορρόφησης του FDG σε περιοχές του μετωπιαίου, πρόσθιου βρεγματικού και μέσου βρεγματικού φλοιού. Τα διαφορετικά πρότυπα απορρόφησης του FDG από τον εγκέφαλο αποτέλεσαν το αντικείμενο μελέτης σε πολλές εργασίες οι οποίες χρησιμοποιούνται για να εκτιμήσουν την προγνωστική αξία του PET για τη νόσο Alzheimer [61, 174-190].

#### *Μελέτες αιμάτωσης – Perfusion MRI*

Η αύξηση της αιματικής ροής σε ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφάλου, προκαλεί αυξημένη συγκέντρωση σκιαγραφικής ουσίας. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της σκιαγραφικής ουσίας (παραμαγνητική ουσία) σε ακολουθία παλμών T2\* (gradient echo – GRE ή echo planar imaging- EPI), θα υπάρξει μείωση του σήματος. Με κατάλληλη ανάλυση των στοιχείων της εικόνας τα δεδομένα της δυναμικής μελέτης μπορούν να χαρτογραφηθούν (regional Cerebral Blood Volume – rCBV). Η μέτρηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων (rCBV, rCBF, transit time) και η αξιολόγησή τους σαν δείκτες διάγνωσης της νόσου Alzheimer αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης διαφόρων επιστημονικών εργασιών. Οι μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με τη νόσο Alzheimer παρουσιάζουν σημαντική μείωση των παραπάνω παραμέτρων σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα [191-196].

### *Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού – fMRI*

Η fMRI αποτελεί ισχυρή τεχνική για τον εντοπισμό των περιοχών του εγκεφάλου οι οποίες ενεργοποιήθηκαν από κάποιο ερέθισμα. Παρόλο που αποτελεί σχετικά νέα τεχνική απεικόνισης, η συμβολή της στη διάγνωση της νόσου Alzheimer και στο διαχωρισμό της από άλλες μορφές άνοιας απασχόλησε μεγάλο ποσοστό ερευνητών του χώρου. Βασικά χαρακτηριστικά τα οποία παρουσιάζουν διαφοροποίηση μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων είναι η ένταση και η έκταση της ενεργοποίησης στις περιοχές ενδιαφέροντος. Η διαφοροποίηση αυτή εκφράστηκε είτε μέσω στατιστικών μέτρων, είτε μέσω δεικτών (laterality index, δείκτης διασποράς, COSLOF index), είτε μέσω δικτύων ενεργοποίησης περιοχών του εγκεφάλου ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας (default mode network activity) [61-106, 108-111, 196, 197].

### *Μαγνητική φασματοσκοπία – MR spectroscopy*

Η μαγνητική φασματοσκοπία αποτελεί μια εφαρμογή της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού η οποία επιτρέπει την μη επεμβατική εκτίμηση ενός μεγάλου αριθμού επιπέδων μεταβολισμού των ιστών του εγκεφάλου. Η μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίου (proton MR spectroscopy) επιτρέπει την *in vivo* εκτίμηση της N-acetylaspartate (NAA), της γλουταμίνης και του γλουταμινικού, γ-αμινοβουτυρικού οξέως, της μυο-ινσιτόλης, της γλυκίνης, των ευμετάβλητων τμημάτων της χολίνης, της κρεατίνης και της φωσφοκρεατίνης, των λιπιδίων και lactate. Η NAA παρουσιάζεται κυρίως στους νευρώνες εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά όχι στα νευρογλοιακά κελιά ή άλλους μη νευρικούς ιστούς (non neuronal tissues). Παρόλο που ο μεταβολισμός της NAA δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, η NAA θεωρείται ότι αποτελεί δείκτη για την ενεργοποίηση-λειτουργία των νευρώνων. Τα επίπεδα της NAA μειώνεται σε περιπτώσει απώλειας ή καταστροφής νευρώνων ενώ επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της ανάκαμψης.

Τα υψηλά επίπεδα μυο-ινσιτόλης υποδηλώνουν γλοιωμάτωση, τη δυσλειτουργία μεμβράνης, ή/και κυτταροσκελετικές ανωμαλίες. Επιπλέον τα υψηλά επίπεδα χολίνης αντικατοπτρίζουν την κυτταρική αναπαραγωγή γεγονός που συμβαίνει στην νεοπλασία ή στην κατάρρευση της μυελίνης. Όσον αφορά την άνοια μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της NAA μειώνονται κυρίως σε περιοχές του κροταφικού και του βρεγματικού λοβού. Επίσης, τα επίπεδα της μυο-ινσιτόλης είναι

αρκετά υψηλά σε άτομα με άνοια παρόλο που αυτό που μπορεί να προκληθεί και από άλλες συνυπάρχουσες ασθένειες. Πολλές μελέτες συνέδεσαν τα επίπεδα μεταβολιτών με γνωσιακά σκορ, τα συσχέτισαν με το στάδιο της άνοιας και προτείνουν τη χρήση τους σαν διαγνωστικό εργαλείο για τη διαφοροποίηση μεταξύ ατόμων με τη νόσο Alzheimer και φυσιολογικών [198-222].

#### *Απεικόνιση διάχυσης –Diffusion MRI*

Η τεχνική της απεικόνισης διάχυσης είναι ευαίσθητη στη μικροσκοπική κίνηση των μορίων του νερού στους ιστούς. Μελέτες οι οποίες εφάρμοσαν την τεχνική σε άτομα με τη νόσο Alzheimer έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης κυρίως σε περιοχές της κροταφικής, βρεγματικής, και ζωνωτής λευκής ουσίας καθώς και στον ιππόκαμπο. Μια προχωρημένη τεχνική του diffusion weighted MRI είναι η diffusion tensor MRI η οποία καθιστά δυνατή τη μέτρηση της κατεύθυνσης ή της ασυμμετρίας της μικροσκοπικής κίνησης του νερού. Η ασύμμετρη διάχυση, γνωστή και ως ανισοτροπία, παρουσιάζεται στην υγιή λευκή ουσία των φυσιολογικών ατόμων λόγω της ακεραιότητας των ινών της λευκής ουσίας οι οποίες επιτρέπουν, κατά προτίμηση, η διάχυση των μορίων του νερού να γίνεται παράλληλα και όχι κάθετα στις ίνες. Βασική εφαρμογή της συγκεκριμένης τεχνικής είναι για την εκτίμηση της κατάστασης των εγκεφαλικών ινών λευκής ουσίας. Τα τελευταία χρόνια εφαρμόστηκε για τη μελέτη της νόσου Alzheimer. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική μείωση της ακεραιότητας των ινών λευκής ουσίας σε όλο τον εγκέφαλο με σχετική φειδωλό στις ίνες του κινητικού φλοιού, στοιχεία που αντικατοπτρίζουν τα παθολογικά και κλινικά ευρήματα της νόσου Alzheimer [222-229].

Ο Πίνακας 4.1 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν προηγουμένως.



Πίνακας 4.1 Χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer

Κατηγορία χαρακτηριστικών	Χαρακτηριστικά
Δημογραφικά Χαρακτηριστικά	Ηλικία
	Φύλο
	Μορφωτικό επίπεδο
	Εργασία
Χαρακτηριστικά συμπεριφοράς	<b>Συμπεριφορά στην καθημερινή ζωή</b>
	Αθλητισμός
	Κάπνισμα
	Διατροφή
	<b>Συμπεριφορά κατά τη διάρκεια του πειράματος</b>
	Χρόνος αντίδρασης στο ερέθισμα
	Αριθμός αντιδράσεων που χάθηκαν
Γνωσιακές παράμετροι	
Χαρακτηριστικά που προκύπτουν από το ιστορικό	Αν κάποιος συγγενής έπασχε ή πάσχει από Alzheimer
	Αν ο ίδιος ο ασθενής έπασχε ή πάσχει από Καρκίνο Διαβήτη Εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
	Πόσο συχνά ετησίως ο ασθενής προσβάλλεται από κάποιο ιό γρίπης
	Πόσο συχνά χρησιμοποιεί παυσίπονα όταν έχει πονοκέφαλο
	Αν θυμάται εύκολα τα όνειρα τα οποία έχει δει
Χαρακτηριστικά που προκύπτουν από εργαστηριακούς ελέγχους	Πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (APP)
	Προσενιλίνη 1
	Προσενιλίνη 2
	Απολιποπρωτεΐνη E
	Εμφάνιση νευροϊνδιακών μαζών
	Εμφάνιση νευρωτικών πλακών
Χαρακτηριστικά που προκύπτουν από τις απεικονιστικές μεθόδους	<b>Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού</b>

Κατηγορία χαρακτηριστικών	Χαρακτηριστικά
Ανατομικές εικόνες	Εύρος της χοριοειδούς σχισμής
	Εύρος του κροταφικού κερατοειδούς
	Υψος του ιππόκαμπου
	Εύρος μεταξύ των μετωπικών κερατοειδών των πλευρικών κοιλιών
	Εύρος κρανίου
	Interuncal distance
	Ελάχιστο πάχος του μεσαίου κροταφικού λοβού
	Όγκος περιοχής ενδιαφέροντος
	Όγκος φαιάς ουσίας
	Ολίσθηση των ορίων του εγκεφαλονωτιαίου υγρού
	Ατροφία
	Ασυμμετρία
	Χαρακτηριστικά που προκύπτουν από τις απεικονιστικές μεθόδους  Λειτουργικές εικόνες
Εύρος αιμάτωσης	
<b>Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου</b>	
Πρότυπα απορρόφησης fluorodeoxy glucose (FDG)	
<b>Μελέτες αιμάτωσης – perfusion MRI</b>	
Αιμοδυναμικές παράμετροι rCBV rCBF transit time	
<b>Λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού</b>	
Ένταση ενεργοποίησης	
Έκταση ενεργοποίησης	
<b>Μαγνητική φασματοσκοπία</b>	

Κατηγορία χαρακτηριστικών	Χαρακτηριστικά
	Επίπεδα μεταβολισμού της N-acetylaspartate μυο-ινσιτόλης
	<b>Απεικόνιση διάχυσης –Diffusion weighted MRI</b>
	Φαινομενικός συντελεστής διάχυσης
	<b>Απεικόνιση διάχυσης –Diffusion tensor MRI</b>
	Κλασματική ανισοτροπία
	Σχετική ανισοτροπία
	Mean diffusivity

#### 4.3.2. Χαρακτηριστικά που εξήχθησαν για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer

Στην προηγούμενη παράγραφο αναφέρθηκαν κάποιες κατηγορίες χαρακτηριστικών τα οποία συμβάλλουν στη διάγνωση της νόσου Alzheimer και στο διαχωρισμό της από άλλες μορφές άνοιας. Δεδομένου ότι η βάση δεδομένων, που χρησιμοποιείται στην παρούσα διδακτορική διατριβή (fMRI Data Center <http://www.fmridc.org/fmridc> αριθμός πρόσβασης: 2-2000-1118W), περιλαμβάνει δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία συμπεριφοράς και ανατομικές και λειτουργικές εικόνες μαγνητικού συντονισμού, χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά.

##### 4.3.2.1. Δημογραφικά Χαρακτηριστικά

###### **Ηλικία**

Το δείγμα ατόμων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελείται από τρεις ομάδες: α) 14 νεαρά άτομα από 18 έως 24 ετών (μέση ηλικία  $21 \pm 1.85$ ), β) 14 ηλικιωμένα υγιή άτομα από 66 έως 89 ετών (μέση ηλικία  $75 \pm 7.04$ ), και γ) 13 ηλικιωμένα άτομα με άνοια τύπου Alzheimer με ηλικία από 68 έως 83 (μέση ηλικία  $77 \pm 5.1$ ) [90].

Πίνακας 4.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά - Ηλικία

Στοιχεία Της Βάσης Δεδομένων				
Κατηγορία	Ποσοστό	Εύρος ηλικίας	Μέση ηλικία	Τυπική απόκλιση ηλικίας
Νεαρά άτομα	14 / 41 (34%)	18 - 24	21	±1.85
Ηλικιωμένα άτομα χωρίς άνοια	14 / 41 (34%)	66 - 89	75	±7.04
Ηλικιωμένα άτομα με άνοια	13 / 41 (32%)	68 – 83	77	±5.1

**Φύλο**

Από τα 41 άτομα 25 είναι γυναίκες (18 χωρίς άνοια και 7 με άνοια) και 16 άνδρες (10 χωρίς άνοια και 6 με άνοια).

Πίνακας 4.3 Δημογραφικά χαρακτηριστικά - Φύλο

Στοιχεία Της Βάσης Δεδομένων			
<b>Άτομα χωρίς άνοια</b>	Γυναίκες	18 / 28 (64.3%)	9 ηλικιωμένες 9 νεαρές
	Άνδρες	10 / 28 (35.7%)	5 ηλικιωμένοι 5 νεαροί
<b>Άτομα με άνοια</b>	Γυναίκες	7 / 13 (53.8%)	ηλικιωμένες
	Άνδρες	6 / 13 (46.2%)	ηλικιωμένοι

**4.3.2.2. Χαρακτηριστικά συμπεριφοράς**

Τα στοιχεία συμπεριφοράς προέρχονται κατά τη διάρκεια λήψης των εικόνων και όχι από την καθημερινή ζωή του ατόμου (αθλητισμός, διατροφή, κάπνισμα κ.τ.λ). Τα στοιχεία καταγράφηκαν για 38 από τους 41 συμμετέχοντες. Για τεχνικούς λόγους χάθηκαν τα δεδομένα για δύο υγιείς συμμετέχοντες και για έναν παθολογικό. Πρόκειται για τον αριθμό των αντιδράσεων οι οποίες χάθηκαν καθώς και για το χρόνο αντίδρασης στο ερέθισμα. Από τις 90 συνολικά αντιδράσεις οι οποίες έπρεπε να καταγραφούν (30 αντιδράσεις από την one trial condition και 2\*30 αντιδράσεις

από την two trial διεγερση) κατά μέσο όρο έχουμε 1% χαμένες αντιδράσεις για τα νεαρά άτομα, 6.1% για τα ηλικιωμένα άτομα χωρίς άνοια και 3.6% για τα ηλικιωμένα άτομα με άνοια (Πίνακας 4.4) [90].

Πίνακας 4.4 Χαρακτηριστικά συμπεριφοράς – Αριθμός χαμένων αντιδράσεων

<b>Στοιχεία Της Βάσης Δεδομένων</b>	
	<b>Μέσος αριθμός χαμένων αντιδράσεων</b>
<b>Νεαρά άτομα</b>	0.33 (<1%)
<b>Ηλικιωμένα άτομα χωρίς άνοια</b>	5.50 (6.1%)
<b>Ηλικιωμένα άτομα με άνοια</b>	3.25 (3.6%)

Μόνο τέσσερις συμμετέχοντες (δύο ενήλικοι χωρίς άνοια και δύο ενήλικοι με άνοια) έχασαν παραπάνω από πέντε αντιδράσεις.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, καταγράφηκε ο χρόνος που χρειάστηκε ο κάθε συμμετέχων προκειμένου να αντιδράσει σε κάθε ερέθισμα με αποτέλεσμα να προκύψουν οι συγκεντρωτικές τιμές του Πίνακα 4.5.

Πίνακας 4.5 Δημογραφικά χαρακτηριστικά – Χρόνος αντίδρασης

<b>Στοιχεία Της Βάσης Δεδομένων</b>		
	<b>Μέσος χρόνος αντίδρασης</b>	<b>Τυπικό σφάλμα</b>
<b>Νεαρά άτομα</b>	405msec	16
<b>Ηλικιωμένα άτομα χωρίς άνοια</b>	576msce	140
<b>Ηλικιωμένα άτομα με άνοια</b>	630msec	147

Παρόλο που τα δεδομένα από το χρόνο αντίδρασης παρουσίασαν ποσοτική μείωση, η διαφοροποίηση δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $F < 1$ ). Η απουσία διαφοροποίησης οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μεγάλη διακύμανση και

συγκεκριμένα σε δύο τιμές, μία από την ομάδα των ηλικιωμένων παθολογικών και μία από την ομάδα των ηλικιωμένων φυσιολογικών ατόμων. Απομακρύνοντας αυτές τις δύο τιμές η διαφοροποίηση μεταξύ των δύο παραπάνω ομάδων παρουσίασε μια μικρή διαφοροποίηση η οποία εκφράζεται στατιστικά με τις ακόλουθες τιμές  $F[2,33]=2.94$  και  $p=0.07$ . Όσον αφορά τη διαφορά μεταξύ παθολογικών και νεαρών ατόμων ποσοτικοποιήθηκε με τη χρήση ενός post hoc  $t$  test ( $t[21]=2.46$ ,  $p=0.05$ ). Ένα μη παραμετρικό τεστ το οποίο συμπεριέλαβε όλους του ασθενείς (Mann-Witney test,  $U=28$ ,  $p<0.05$ ) έδειξε και πάλι την διαφοροποίηση του χρόνου αντίδρασης μεταξύ παθολογικών και νεαρών ατόμων [90].

Στη παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιήθηκαν ο μεσαίος και ο μέσος χρόνος αντίδρασης.

#### 4.3.2.3. Χαρακτηριστικά ανατομίας

Η επίδραση της νόσου στην ανατομία του εγκεφάλου αφορά κατά κύριο λόγο συγκεκριμένες περιοχές όπως ο ιππόκαμπος, ο ενδορινικός φλοιός, ο ανώτερος βρεγματικός λοβός και ο μετωπιαίος / κροταφικός λοβός. Η επίδραση της νόσου στις περιοχές αυτές εκφράζεται μέσω της μείωσης του όγκου, της ατροφίας, της ασυμμετρίας και της απώλειας φαιάς ουσίας. Η ποσοτικοποίηση της έκτασης του προβλήματος επιτυγχάνεται με διάφορες μεθόδους (γραμμικές μετρήσεις, ογκομετρία κ.α.) οι οποίες απαιτούν μεγάλο αριθμό ανατομικών εικόνων.

Η βάση δεδομένων διαθέτει μία ανατομική εικόνα μαγνητικού συντονισμού (MRI) για κάθε πείραμα όποτε θεωρήσαμε συνετό να χρησιμοποιηθεί η τεχνική της ογκομετρίας. Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη παράγραφο η τεχνική αυτή διαθέτει δύο προσεγγίσεις. Σύμφωνα με τη πρώτη γίνεται κατάτμηση της περιοχής ενδιαφέροντος και υπολογίζεται ο όγκος της, ενώ σύμφωνα με τη δεύτερη υπολογίζεται ο όγκος της φαιάς ουσίας. Θέλοντας η μέθοδος να είναι πιο γενική, ανεξάρτητη από περιοχές ενδιαφέροντος, χρησιμοποιήσαμε τη δεύτερη προσέγγιση. Για την κατάτμηση του εγκεφάλου σε λευκή ουσία, φαιά ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος που περιγράφεται στην [230] και αποτελείται από δύο βήματα:

- Καθορίζεται ο affine μετασχηματισμός μεταξύ της εικόνας προς κατάτμηση και μιας πρότυπης εικόνας,

- Εφαρμόζεται μια τεχνική ομαδοποίησης η οποία βασίζεται σε ένα τροποποιημένο μεικτό μοντέλο και εκ των προτέρων πληροφορία σχετικά με την πιθανότητα ένα εικονοστοιχείο να ανήκει σε μία από τις τρεις κατηγορίες ιστού (λευκή ουσία, φαιά ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό).

Από την εφαρμογή της συγκεκριμένης διαδικασίας προκύπτουν τα εξής χαρακτηριστικά:

- Η αναλογία των εικονοστοιχείων που ανήκουν στη φαιά ουσία ως προς το συνολικό αριθμό εικονοστοιχείων του εγκεφάλου,
- Η μέση τιμή της ομάδα που αντιστοιχεί στη φαιά ουσία,
- Η τυπική απόκλιση της ομάδας που αντιστοιχεί στη φαιά ουσία.

#### 4.3.2.4. Χαρακτηριστικά από τις εικόνες fMR

##### **Ενεργοποίηση**

Από τις λειτουργικές απεικονίσεις στη βάση δεδομένων υπάρχουν μόνο εικόνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν χαρακτηριστικά όπως η ένταση και η έκταση της ενεργοποίησης που προκύπτουν από το στατιστικό χάρτη ενεργοποίησης ο οποίος αποτελεί την έξοδο του σταδίου μοντελοποίησης.

Η ένταση της ενεργοποίησης εκφράζεται μέσω του αριθμού των εικονοστοιχείων που χαρακτηρίστηκαν ως ενεργοποιημένα στο στατιστικό χάρτη. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν σαν χαρακτηριστικό διαφοροποίησης φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων τα πρότυπα ενεργοποίησης τα οποία συνδυάζουν πληροφορία τόσο για την ένταση όσο και για την έκταση της ενεργοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, τα πρότυπα ενεργοποίησης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Η μέγιστη τιμή στατιστικού τεστ
- Ο συνολικός αριθμός ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων
- Ο αριθμός των ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων στην σημαντικότερη ομάδα
  - Σημαντικότερη ομάδα θεωρείται αυτή που περιέχει το εικονοστοιχείο με τη μεγαλύτερη στατιστική τιμή
- Ο αριθμός των σημαντικών ομάδων

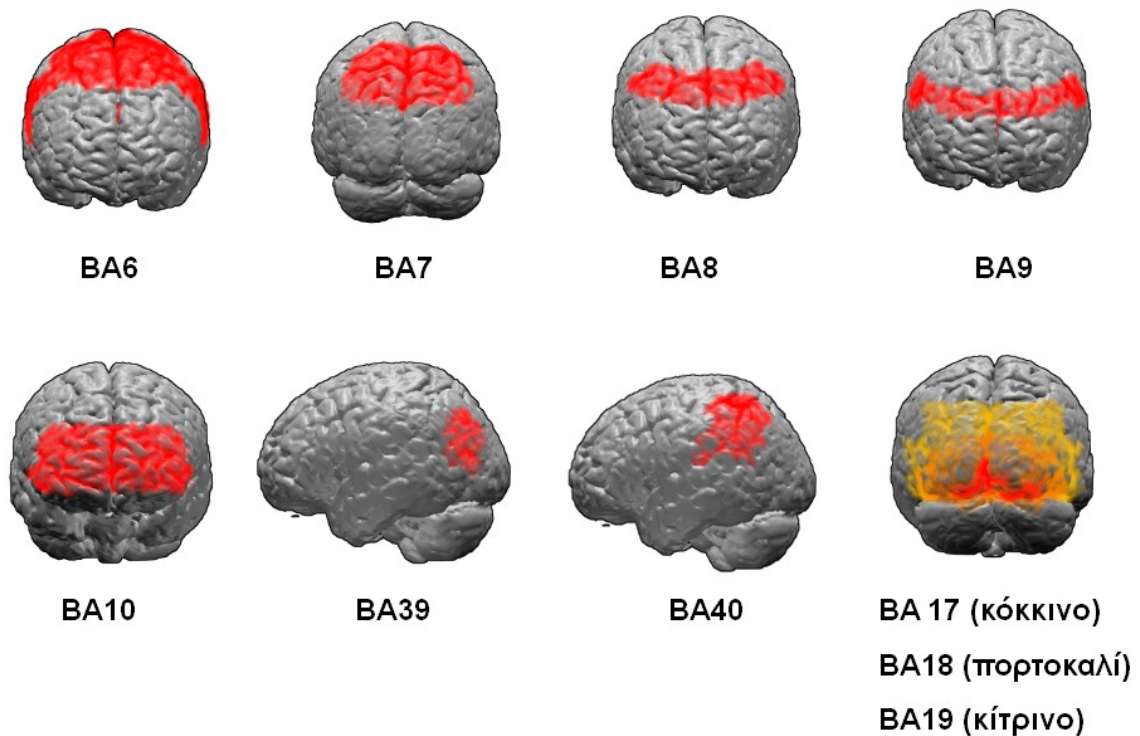
- Σημαντική ομάδα θεωρείται μια ομάδα με περισσότερα από 50 εικονοστοιχεία.
- Ο αριθμός των ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων στις σημαντικές ομάδες
- Το ποσοστό των ενεργοποιημένων περιοχών που αντιστοιχούν σε περιοχές ενδιαφέροντος

Αν εκφράσουμε τις περιοχές αυτές με βάση την κωδικοποίηση Broadmann (Σχήμα 4.7) τότε οι περιοχές ενδιαφέροντος είναι [103, 231]:

- BA6 (προ-κινητικός φλοιός),
- BA7 (σωματοαισθητικός φλοιός),
- BA8 (μετωπιαία οφθαλμικά πεδία),
- BA17 (πρωτεύον οπτικός φλοιός),
- BA18 (δευτερεύον οπτικός φλοιός),
- BA19 (συνειρμικός οπτικός φλοιός),
- BA10 (πρόσθιος προμετωπιαίος φλοιός)
- BA39 (γωνιώδης έλικα)
- BA40 (υπερχείλια έλικα)

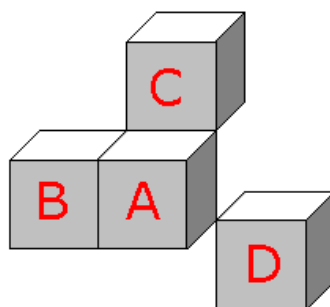
Οι τρεις τελευταίες περιοχές παρόλο που δεν αποτελούν περιοχές του οπτικού και του κινητικού φλοιού έχει αποδειχθεί στη βιβλιογραφία ότι επηρεάζονται από την εμφάνιση της νόσου.





Σχήμα 4.7 Περιοχές ενδιαφέροντος (BA6, BA7, BA8, BA9, BA10, BA17, BA18, BA19, BA39, BA 40).

Ως ομάδα ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων ορίζεται μία γειτονιά ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων. Η γειτονιά ορίζεται με βάση τις πλευρές (έδρες) και τις ακμές αλλά όχι τις κορυφές. Συνεπώς κάθε εικονοστοιχείο έχει 18 γείτονες. Αυτό φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα (Σχήμα 4.8).



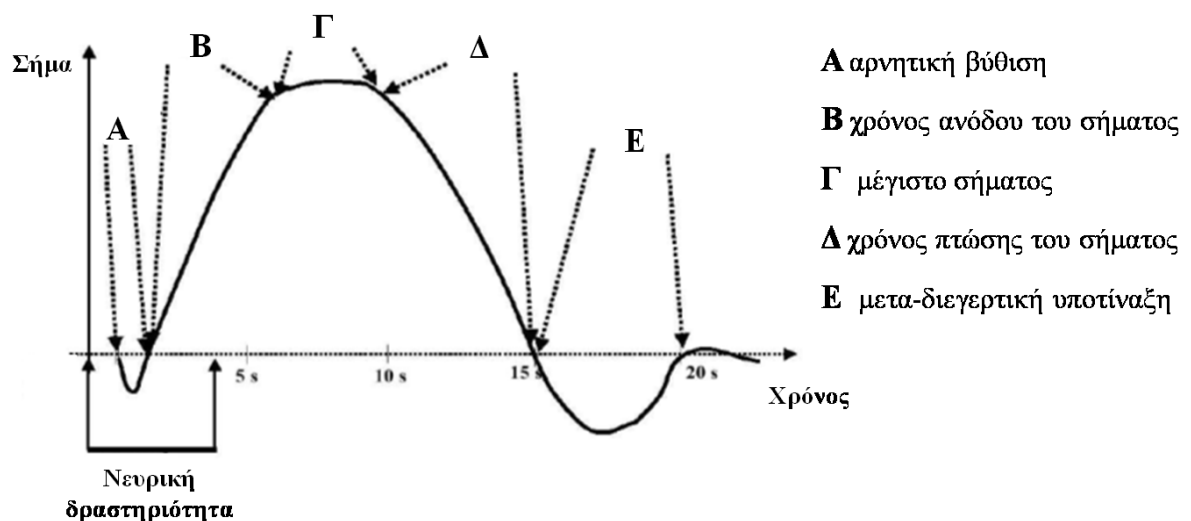
Σχήμα 4.8 Γειτονικά εικονοστοιχεία.

Τα εικονοστοιχεία A, B, και C είναι μία ομάδα 3 εικονοστοιχείων. Το εικονοστοιχείο D είναι μία ομάδα με ένα εικονοστοιχείο εφόσον δεν μοιράζεται κάποια έδρα ή ακμή με κάποιο από τα υπόλοιπα ενεργοποιημένα εικονοστοιχεία.

### Σχήμα καμπύλης BOLD

Ορισμένες εργασίες μελέτησαν το κατά πόσο διαφοροποιείται η μορφή της καμπύλης BOLD μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων [85, 86, 100, 101, 232]. Όπως φαίνεται από το σχήμα (Σχήμα 4.9) η καμπύλη BOLD αποτελείται από τα εξής τμήματα:

- Αρχική αρνητική βύθιση
- Χρόνος ανόδου
- Κορυφή αντίδρασης
- Χρόνος πτώσης
- Μετα-διεγερτική υποτίναξη



Σχήμα 4.9 Σχήμα καμπύλης BOLD.

Από τα στοιχεία αυτά το εύρος της αιμοδυναμικής απόκρισης, και το εύρος της μετα-διεγερτικής υποτίναξης είναι αυτά που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη.

### Μήκος μονοπατιού

Από τη διαδικασία της προεπεξεργασίας των fMR εικόνων και συγκεκριμένα από το στάδιο της διόρθωσης της κίνησης προκύπτει ένα ακόμη χαρακτηριστικό το οποίο καλείται μήκος μονοπατιού. Το μήκος μονοπατιού αποτελεί ένα μέτρο της κίνησης του κρανίου και ορίζεται από τη σχέση:

$$PL = \sum_{i=1}^{120} \sqrt{(X_{t,i+1} - X_{t,i})^2 + (Y_{t,i+1} - Y_{t,i})^2 + (Z_{t,i+1} - Z_{t,i})^2}, \quad (4.25)$$

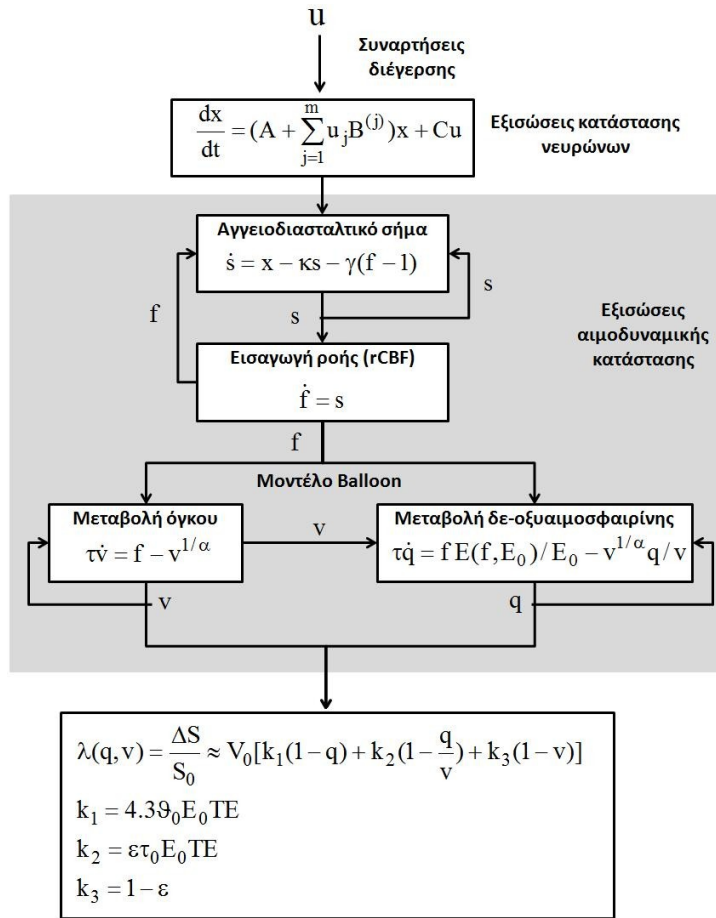
όπου  $i$  εκφράζει τον αριθμό των εικόνων fMR οι οποίες λήφθηκαν για κάθε άτομο και  $X_{t,i}$ ,  $Y_{t,i}$ ,  $Z_{t,i}$  και  $Z_{t,i}$  οι παράμετροι μετατόπισης στον άξονα  $x$ ,  $y$  και  $z$  αντίστοιχα.

Οι D'Esposito *et al.* [233] εφάρμοσαν ένα unpaired Mann–Whitney test ώστε να ελέγξουν αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του μήκους μονοπατιού μεταξύ νεαρών και ηλικιωμένων ατόμων. Στη παρούσα διδακτορική διατριβή μελετάται η δυνατότητα το μήκος μονοπατιού να λειτουργήσει σαν χαρακτηριστικό διαφοροποίησης μεταξύ των διαφόρων ομάδων (νεαρά υγιή άτομα, ηλικιωμένα υγιή άτομα, ηλικιωμένα άτομα με πολύ ήπια μορφή άνοια τύπου Alzheimer και ηλικιωμένα άτομα με ήπια μορφή άνοιας τύπου Alzheimer). Αρχικά ελέγχθηκε με τη χρήση ενός Mann-Whitney test, όπως στην αναφορά [233], αν οι τιμές του συγκεκριμένου χαρακτηριστικού παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων που αναφέρθηκαν προηγουμένως και στη συνέχεια μέσω της διαδικασίας επιλογής χαρακτηριστικών θα ελεγχθεί το κατά πόσο συμβάλλει στη διάγνωση και στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων και συγκεκριμένα ότι οι τιμές του χαρακτηριστικού αυξάνονται στους ασθενείς που παρουσιάζουν τη νόσο. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου τα οποία δηλώνουν ότι τα άτομα με άνοια διέπονται από ένα είδος ανησυχίας.

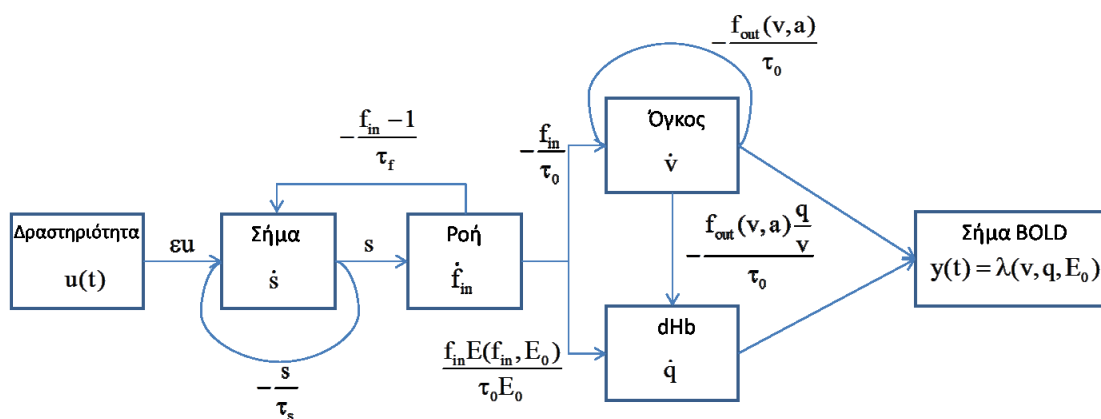
### **Αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά**

Δεδομένου ότι η βάση δεδομένων δεν διαθέτει απεικονίσεις μέσω των οποίων εκφράζονται οι διαφορές στην αιμάτωση και στο μεταβολισμό, αξιοποιήσαμε το αιμοδυναμικό μοντέλο (Σχήμα 4.10), το οποίο προτάθηκε από τους Friston *et al.* [234], προκειμένου να ενσωματωθούν στη μελέτη αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα, το αιμοδυναμικό μοντέλο μεσολαβεί μεταξύ της συναπτικής δραστηριότητας και της μετρούμενης αντίδρασης BOLD. Συνδυάζει το μοντέλο Balloon και ένα απλό γραμμικό μοντέλο των αλλαγών-μεταβολών στην τοπική αιματική ροή (regional Cerebral Blood Flow – rCBF) οι οποίες προκαλούνται από την

νευρική δραστηριότητα. Η αρχιτεκτονική του μοντέλου παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.11.



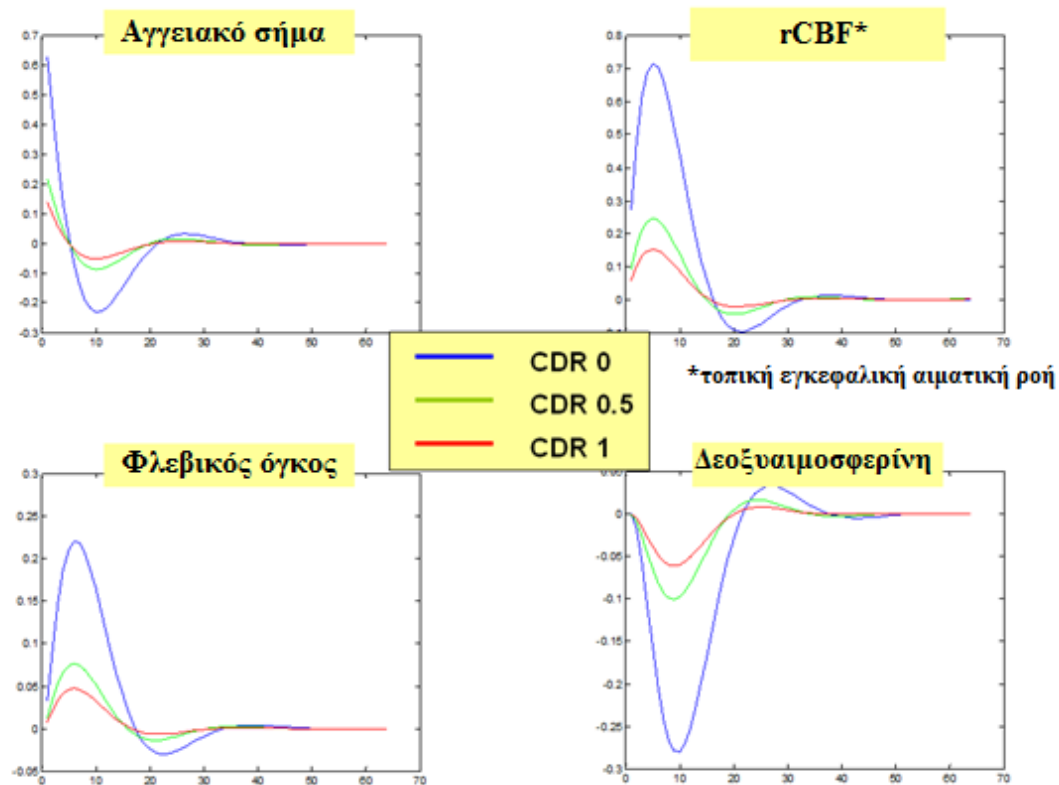
Σχήμα 4.10 Αιμοδυναμικό μοντέλο [234].



Σχήμα 4.11 Μοντέλο Balloon [234].

Από το αιμοδυναμικό μοντέλο προκύπτουν οι καμπύλες rCBV, vascular signal, venous volume και deoxyHb (Σχήμα 4.12) όπου υπολογίζεται και χρησιμοποιείται

ως χαρακτηριστικό το εύρος της κάθε καμπύλης τόσο για το πιο σημαντικό εικονοστοιχείο όσο και για την σημαντική ομάδα εικονοστοιχείων. Επίσης χρησιμοποιείται και ο μέσος χρόνος μετάδοσης.



Σχήμα 4.12 Αποτελέσματα του αιμοδυναμικού μοντέλου.

Συνολικά εξήχθησαν 27 χαρακτηριστικά 3 από τα οποία προέρχονται από τις ανατομικές εικόνες, 2 είναι χαρακτηριστικά συμπεριφοράς, 1 δημογραφικό χαρακτηριστικό και 21 προέρχονται από τις λειτουργικές εικόνες. Τα χαρακτηριστικά αυτά αποτελούν την είσοδο του επόμενου βήματος της μεθοδολογίας το οποίο στοχεύει στην επιλογή των χαρακτηριστικών ο συνδυασμός των οποίων οδηγεί στη διάγνωση της νόσου Alzheimer και στον προσδιορισμό του σταδίου εξέλιξης αυτής.

#### 4.4. Επιλογή χαρακτηριστικών

Η επιλογή χαρακτηριστικών είναι μια διαδικασία αναγνώρισης και απομάκρυνσης όσο το δυνατόν περισσότερης πλεονάζουσας πληροφορίας. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε μείωση της διάστασης των δεδομένων και μπορεί να επιτρέψει στους

αλγορίθμους μάθησης να λειτουργήσουν πιο γρήγορα και αποτελεσματικά. Σε ορισμένες περιπτώσεις, βελτιώνονται τα αποτελέσματα μιας μελλοντικής διαδικασίας ταξινόμησης, σε άλλες περιπτώσεις, τα αποτελέσματα είναι περισσότερο συμπαγή, με εύκολη και με δυνατότητα ερμηνείας αναπαράσταση της κεντρικής έννοιας [235].

Η επιλογή των χαρακτηριστικών μπορεί να επιτευχθεί με δύο τρόπους. Ο πρώτος είναι η ιεράρχηση των χαρακτηριστικών με βάση κάποιο κριτήριο και στην συνέχεια η επιλογή των  $k$  πρώτων στην ιεραρχία. Ο δεύτερος είναι η επιλογή ενός υποσυνόλου χαρακτηριστικών το οποίο περιλαμβάνει το μικρότερο δυνατό αριθμό χαρακτηριστικών και το οποίο δεν μειώνει την επίδοση της μάθησης. Πιο συγκεκριμένα, οι αλγόριθμοι επιλογής υποσυνόλου χαρακτηριστικών αποφασίζουν αυτόματα τον αριθμό των χαρακτηριστικών που θα επιλεγθούν ενώ οι αλγόριθμοι ιεράρχησης βασίζονται σε κάποιο δοθέν κατώφλι που θα καθορίσει τον αριθμό των επιλεγμένων χαρακτηριστικών [235, 236].

Κατά τη διάρκεια της αναζήτησης στο χώρο του υποσυνόλου των χαρακτηριστικών οι αλγόριθμοι επιλογής χαρακτηριστικών θα πρέπει να αντιμετωπίσουν τέσσερα βασικά θέματα τα οποία επηρεάζουν την φύση της αναζήτησης. Τα θέματα αυτά είναι: (α) το σημείο εκκίνησης, (β) την οργάνωση της αναζήτησης, (γ) την στρατηγική αξιολόγησης, και (δ) το κριτήριο τερματισμού [235-237].

#### *Σημείο εκκίνησης της αναζήτησης*

Η επιλογή του σημείου από το οποίο θα ξεκινήσει η αναζήτηση στο υποσύνολο χαρακτηριστικών μπορεί να επηρεάσει την κατεύθυνση της αναζήτησης. Μία επιλογή είναι να ξεκινήσει η αναζήτηση χωρίς κάποιο χαρακτηριστικό και να προστίθενται διαδοχικά χαρακτηριστικά. Στην περίπτωση αυτή η αναζήτηση καλείται forward. Αντίθετα, η αναζήτηση μπορεί να ξεκινήσει με όλα τα χαρακτηριστικά και διαδοχικά να απομακρύνει κάποια από αυτά. Στην περίπτωση αυτή η αναζήτηση καλείται backward. Μία εναλλακτική είναι να ξεκινήσει η αναζήτηση από κάπου στη μέση και να προχωράει προς τα έξω (outward search) [235].

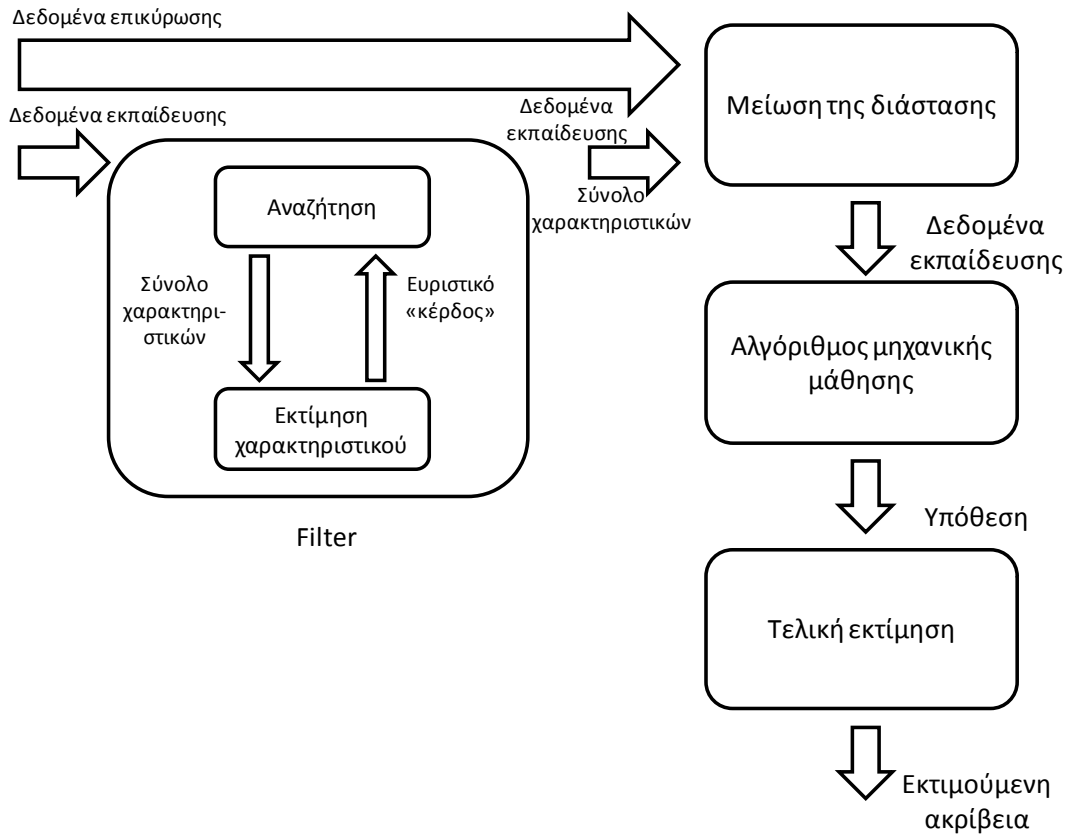
### *Οργάνωση της αναζήτησης*

Μία εξαντλητική αναζήτηση του χώρου χαρακτηριστικών είναι απαγορευτική σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από την περίπτωση που έχουμε ένα μικρό σύνολο χαρακτηριστικών. Με  $F$  αρχικά χαρακτηριστικά υπάρχουν  $2^F$  πιθανά υποσύνολα. Οι ευρετικές μέθοδοι αναζήτησης είναι πιο εφικτές από ότι οι εξαντλητικές και μπορούν να δώσουν καλά αποτελέσματα παρόλο που δεν εξασφαλίζουν το βέλτιστο υποσύνολο [235].

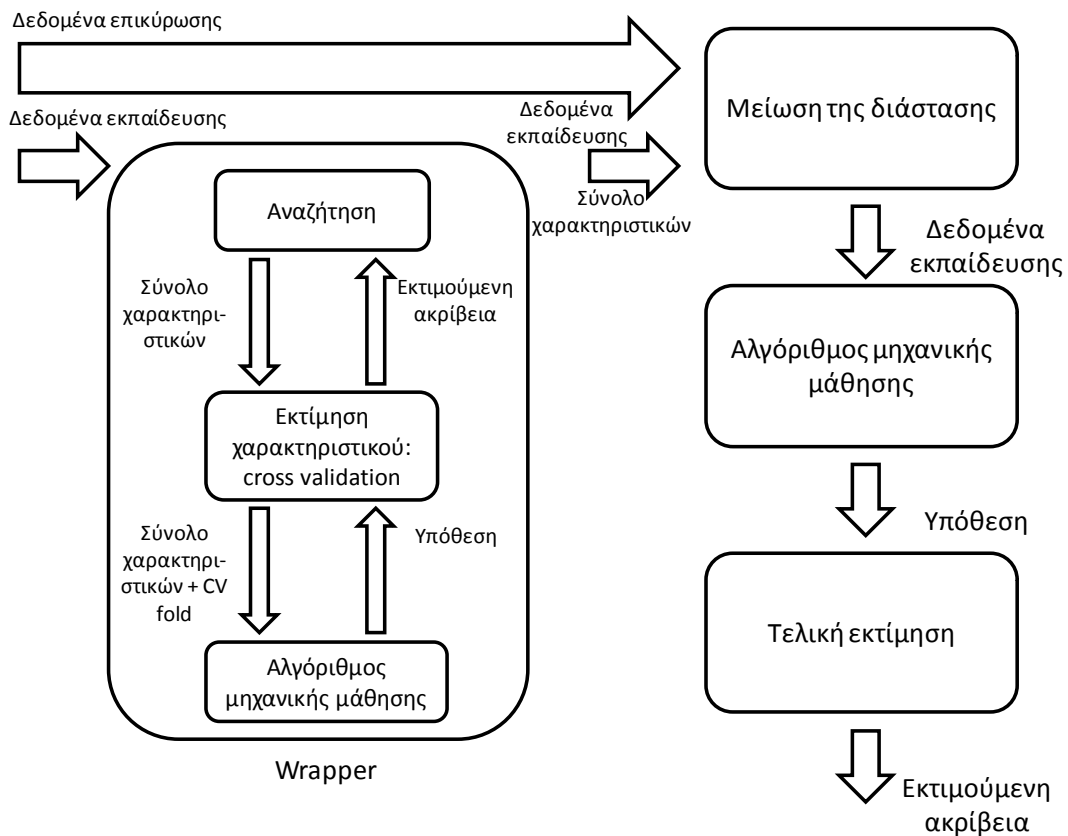
### *Στρατηγική αξιολόγησης*

Η διαδικασία αξιολόγησης του υποσυνόλου των χαρακτηριστικών είναι ο βασικός παράγοντας διαφοροποίησης των αλγορίθμων επιλογής χαρακτηριστικών. Τρία τυπικά μοντέλα αναζήτησης που χρησιμοποιούνται είναι τα ακόλουθα: (α) filter, (β) wrapper, (γ) embedded. Ένα embedded μοντέλο επιλογής χαρακτηριστικών ενσωματώνει την επιλογή των χαρακτηριστικών στην κατασκευή του μοντέλου. Οι filter τεχνικές (Σχήμα 4.13) λειτουργούν ανεξάρτητα από τον αλγόριθμο μάθησης και τα ανεπιθύμητα χαρακτηριστικά απομακρύνονται προτού ξεκινήσει η διαδικασία της μάθησης. Οι τεχνικές αυτές είναι ευρετικές και βασίζονται σε γενικά χαρακτηριστικά των δεδομένων προκειμένου να εκτιμήσουν την αξία του υποσυνόλου των χαρακτηριστικών [235, 238, 239].

Μία άλλη προσέγγιση βασίζεται στο γεγονός ότι η πόλωση ενός συγκεκριμένου επαγωγικού αλγορίθμου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή των χαρακτηριστικών. Η προσέγγιση καλείται wrapper (Σχήμα 4.14) και χρησιμοποιεί έναν επαγωγικό αλγόριθμο σε συνδυασμό με μία στατιστική τεχνική επαναδειγματοληψίας, όπως το cross-validation, για να εκτιμήσει την τελική ακρίβεια των υποσυνόλων των χαρακτηριστικών [235, 238, 239].



Σχήμα 4.13 Τεχνική φίλτρου για την επιλογή χαρακτηριστικών [235].



Σχήμα 4.14 Wrapper τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών [235].

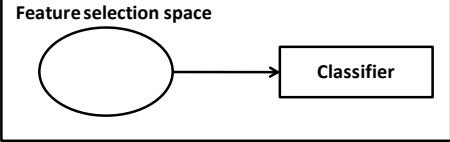


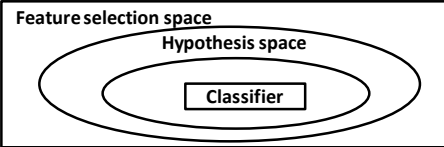
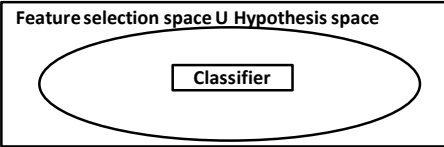
Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των παραπάνω μοντέλων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.6 [240].

#### Κριτήρια τερματισμού

Ένας αλγόριθμος επιλογής πρέπει να αποφασίσει πότε να σταματήσει την αναζήτηση. Ανάλογα με την στρατηγική αξιολόγησης ένας αλγόριθμος επιλογής μπορεί να σταματήσει να προσθέτει ή να απομακρύνει χαρακτηριστικά όταν καμία από τις εναλλακτικές δεν βελτιώνει πλέον την αξία του τρέχοντος συνόλου χαρακτηριστικών. Εναλλακτικά ο αλγόριθμος μπορεί να επανεξετάζει το υποσύνολο των χαρακτηριστικών όσο η αξία δεν υποβιβάζεται. Μια επιπλέον επιλογή είναι να συνεχίζει να δημιουργεί υποσύνολα χαρακτηριστικών μέχρι να φθάσει στην αντίθετη πλευρά του χώρου της αναζήτησης και στην συνέχεια να επιλέξει το καλύτερο [235].

Πίνακας 4.6 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μοντέλων αναζήτησης [240].

Μοντέλο αναζήτησης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<b>Filter</b>	<b>Τεχνικές μίας μεταβλητής</b>	
	Γρήγορες Κλιμακούμενες Ανεξάρτητες από τον ταξινομητή	Αγνοούν τις εξαρτήσεις των χαρακτηριστικών Αγνοούν την αλληλεπίδραση με τον ταξινομητή
<b>Feature selection space</b> 	<b>Τεχνικές πολλών μεταβλητών</b>	
	Μοντελοποιούν τις εξαρτήσεις των χαρακτηριστικών Ανεξάρτητες από τον ταξινομητή Καλύτερη υπολογιστική πολυπλοκότητα από τις wrapper μεθόδους	Αργότερες από τις τεχνικές μίας μεταβλητής Λιγότερο κλιμακούμενες από τις τεχνικές μίας μεταβλητής Αγνοούν την αλληλεπίδραση με τον ταξινομητή
<b>Wrapper</b>	<b>Ντετερμινιστικές τεχνικές</b>	

Μοντέλο αναζήτησης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
	<p>Απλές Αλληλεπιδρούν με τον ταξινομητή Μοντελοποιούν της εξαρτήσεις των χαρακτηριστικών Μικρότερη υπολογιστική πολυπλοκότητα από ότι οι τυχαίες τεχνικές (randomized)</p>	<p>Κίνδυνος για υπερεκπαίδευση Περισσότερο επιρρεπείς στο να εγκλωβιστούν σε ένα τοπικό βέλτιστο από ότι οι τυχαίες τεχνικές (randomized) Εξαρτώμενες από την επιλογή του ταξινομητή</p>
<b>Τυχαίες τεχνικές</b>		
	<p>Λιγότερο επιρρεπείς σε τοπικά βέλτιστα Αλληλεπιδρούν με τον ταξινομητή Μοντελοποιούν τις εξαρτήσεις των χαρακτηριστικών</p>	<p>Υπολογιστικά χρονοβόρες Εξαρτώμενες από την επιλογή του ταξινομητή Μεγαλύτερος κίνδυνος για υπερεκπαίδευση από τις ντετερμινιστικές τεχνικές</p>
<p><b>Embedded</b></p> 	<p>Αλληλεπιδρούν με τον ταξινομητή Καλύτερη υπολογιστική πολυπλοκότητα από τις wrapper τεχνικές Μοντελοποιούν τις εξαρτήσεις των χαρακτηριστικών</p>	<p>Εξαρτώμενες από την επιλογή του ταξινομητή</p>

#### 4.4.1. Επιλογή χαρακτηριστικών βασισμένη στη συσχέτιση

Στη παρούσα διδακτορική διατριβή ακολουθείται μία διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών η οποία βασίζεται στη συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών. Σύμφωνα με τους Genari *et al.* [241] ένα χαρακτηριστικό θεωρείται σχετικό αν οι τιμές του ποικίλουν συστηματικά με το βαθμό συμμετοχής στην κατηγορία. Πιο συγκεκριμένα, ένα χαρακτηριστικό θεωρείται χρήσιμο αν συσχετίζεται ή προβλέπει την μεταβλητή ταξινόμησης, διαφορετικά είναι άσχετο. Οι Kohavi και John [239] τυποποίησαν τον ορισμό ως εξής:

**Ορισμός 1:** Ένα χαρακτηριστικό  $f_i$  θεωρείται σχετικό αν και μόνο αν υπάρχει κάποιο  $f_j$  και  $c_l$  για τα οποία  $p(F_j = f_j) > 0$  έτσι ώστε  $p(C = c_l | F_j = f_j) \neq p(C = c_l)$ .

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία για την επιλογή χαρακτηριστικών θα πρέπει συγχρόνως με την άσχετη να απομακρύνεται και η περιττή πληροφορία [239, 242, 243]. Ένα χαρακτηριστικό θεωρείται περιττό αν ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά σχετίζονται σημαντικά με αυτό. Οι παραπάνω ορισμοί για την συνάφεια και τον πλεονασμό οδηγούν στην ακόλουθη υπόθεση. Ένα καλό υποσύνολο χαρακτηριστικών είναι αυτό το οποίο περιέχει χαρακτηριστικά τα οποία είναι ισχυρά συσχετισμένα (προβλέπουν) με την κλάση αλλά δεν σχετίζονται (δεν προβλέπουν) το ένα με το άλλο.

Συνεπώς το πρόβλημα της επιλογής χαρακτηριστικών ανάγεται στην εύρεση ενός κατάλληλου μέτρου συσχέτισης και μιας διαδικασίας επιλογής των χαρακτηριστικών βασισμένη σε αυτό το μέτρο. Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρέως για τον υπολογισμό της συσχέτισης δύο τυχαίων μεταβλητών. Μία προσέγγιση η οποία βασίζεται στην κλασική γραμμική συσχέτιση και μία η οποία βασίζεται στην θεωρία της πληροφορίας. Σύμφωνα με την πρώτη προσέγγιση ο πιο γνωστός συντελεστής συσχέτισης είναι ο γραμμικός συντελεστής συσχέτισης. Συγκεκριμένα, για ένα ζεύγος μεταβλητών  $(X', Y')$  ο γραμμικός συντελεστής συσχέτισης δίνεται από την ακόλουθη σχέση [243]:

$$r_{\text{coef}} = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x}_i)(y_i - \bar{y}_i)}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x}_i)^2} \sqrt{\sum_i (y_i - \bar{y}_i)^2}}, \quad (4.26)$$

όπου  $\bar{x}_i$  και  $\bar{y}_i$  είναι το μέσο της μεταβλητής  $X'$  και  $Y'$  αντίστοιχα. Η τιμή του συντελεστή συσχέτισης κυμαίνεται από -1 έως 1. Αν η μεταβλητή  $X'$  σχετίζεται πλήρως με τη μεταβλητή  $Y'$  τότε ο συντελεστής συσχέτισης παίρνει την τιμή 1 ή -1. Αν είναι τελείως ανεξάρτητες τότε ο συντελεστής είναι ίσος με 0. Πρόκειται για ένα συμμετρικό μέτρο για δύο μεταβλητές. Τα περισσότερα μέτρα αυτής της κατηγορίας είναι παραλλαγές του γραμμικού συντελεστή συσχέτισης. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει το σφάλμα παλινδρόμησης ελαχίστων τετραγώνων και ο δείκτης μέγιστης συμπίεσης πληροφορίας [245]. Υπάρχουν αρκετά πλεονεκτήματα από την επιλογή γραμμικής συσχέτισης για την ταξινόμηση. Πρώτον, βοηθάει στην απομάκρυνση χαρακτηριστικών με σχεδόν μηδενική συσχέτιση για την κλάση. Δεύτερον, μειώνει τον πλεονασμό μεταξύ των επιλεγμένων χαρακτηριστικών. Είναι γνωστό ότι αν τα δεδομένα είναι γραμμικά διαχωρίσιμα στην αρχική τους αναπαράσταση, τότε

παραμένουν γραμμικά διαχωρίσιμα ακόμη και αν ένα σύνολο γραμμικά εξαρτημένων χαρακτηριστικών απομακρυνθεί [246]. Ωστόσο, δεν είναι πάντοτε ασφαλές να υποθέτουμε ότι υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών. Τα μέτρα γραμμικής συσχέτισης μπορεί να μην έχουν την ικανότητα να συλλάβουν συσχετίσεις οι οποίες είναι μη γραμμικές στη φύση. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι ο υπολογισμός τους απαιτεί όλα τα χαρακτηριστικά να έχουν αριθμητικές τιμές.

Για να αποφευχθούν οι παραπάνω περιορισμοί χρησιμοποιούνται μέτρα που βασίζονται στην θεωρία της πληροφορίας και συγκεκριμένα στην εντροπία. Ένα τέτοιο μέτρο συσχέτισης είναι το μέτρο της αβεβαιότητας μιας τυχαίας μεταβλητής [235, 244]. Η εντροπία της μεταβλητής  $X'$  ορίζεται ως:

$$H(X') = -\sum_i p(x_i) \log_2(p(x_i)). \quad (4.27)$$

Η εντροπία της μεταβλητής  $X'$  δοθέντος των τιμών μια μεταβλητής  $Y'$  ορίζεται ως:

$$H(X'|Y') = -\sum_j p(y_j) \sum_i p(x_i|y_j) \log_2(p(x_i|y_j)), \quad (4.28)$$

όπου  $p(x_i)$  είναι η εκ των προτέρων πιθανότητα για όλες τις τιμές της  $X'$  και  $p(x_i|y_j)$  είναι η εκ των υστέρων πιθανότητα για την  $X'$  δοθέντος της  $Y'$ . Το ποσοστό κατά το οποίο μειώνεται η εντροπία της  $X'$  εκφράζει την επιπλέον πληροφορία για την  $X'$  η οποία προέρχεται από την  $Y'$  και καλείται κέρφος πληροφορίας [247]. Το κέρδος πληροφορίας δίνεται από:

$$IG(X'|Y') = H(X') - H(X'|Y'). \quad (4.29)$$

Σύμφωνα με το συγκεκριμένο μέτρο μία μεταβλητή  $Y'$  συσχετίζεται περισσότερο με μία μεταβλητή  $X'$  από ότι με μία μεταβλητή  $Z'$  αν  $IG(X'|Y') > IG(X'|Z')$ . Το κέρδος πληροφορίας είναι συμμετρικό για δύο τυχαίες μεταβλητές  $X'$  και  $Y'$  [244].

Αυτό αποδεικνύεται ως εξής:

$$\begin{aligned} IG(X'|Y') &= H(X') - H(X'|Y') \\ &= H(X') - (H(X', Y') - H(Y')) \\ &= H(Y') - (H(X', Y') - H(X')) \\ &= H(Y') - H(Y'|X') \\ &= IG(Y'|X'). \end{aligned} \quad (4.30)$$

Η συμμετρία είναι μία επιθυμητή ιδιότητα για ένα μέτρο συσχέτισης των χαρακτηριστικών. Ωστόσο, το information gain είναι πολωμένο υπέρ χαρακτηριστικών με μεγαλύτερο αριθμό τιμών. Επιπλέον, οι τιμές πρέπει να

κανονικοποιηθούν ώστε να εξασφαλιστεί το γεγονός ότι είναι συγκρίσιμες και ότι έχουν την ίδια επίδραση.

Ένα τέτοιο μέτρο είναι η συμμετρική αβεβαιότητα η οποία ορίζεται από τον ακόλουθο τύπο [235, 244, 248]:

$$SU(X', Y') = 2 * \frac{IG(X' | Y')}{H(X') + H(Y')} \quad (4.31)$$

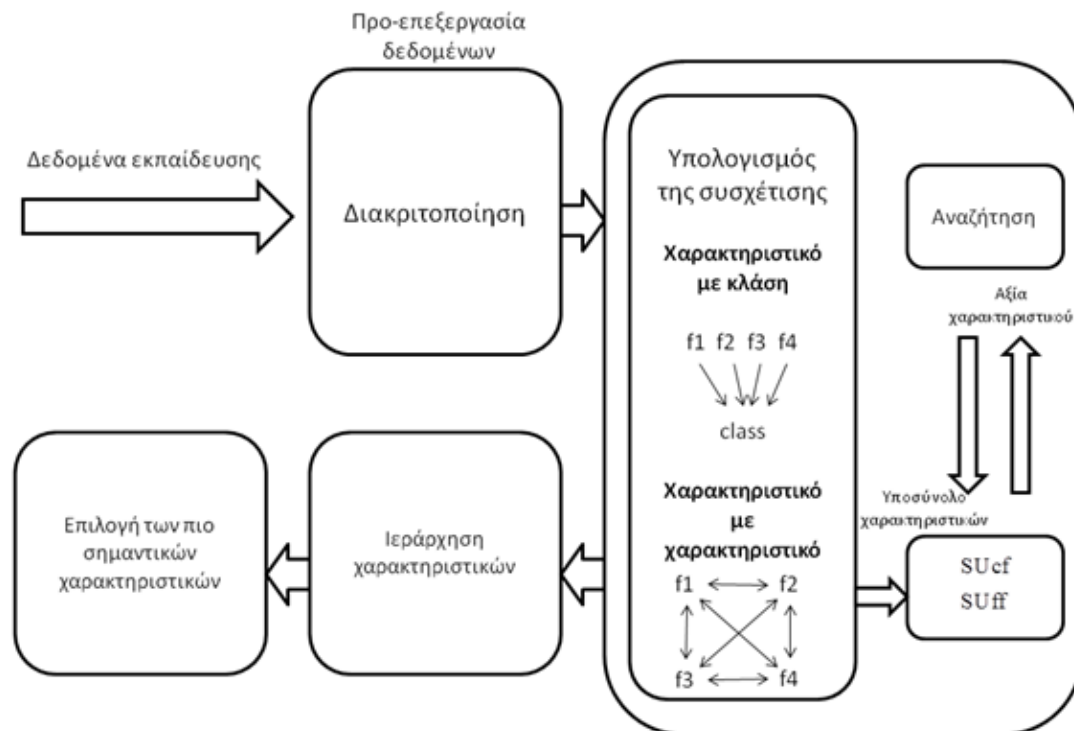
Το μέτρο της συμμετρικής αβεβαιότητας αντισταθμίζει την πόλωση του κέρδους πληροφορίας υπέρ των χαρακτηριστικών με πολλές τιμές και κανονικοποιεί τις τιμές του στο εύρος [0,1] με την τιμή 1 να δηλώνει ότι η γνώση της τιμής μιας εκ των δύο μεταβλητών προβλέπει πλήρως την τιμή της άλλης, ενώ η τιμή 0 δηλώνει ότι οι μεταβλητές  $X'$  και  $Y'$  είναι ανεξάρτητες. Επιπλέον, αντιμετωπίζει ένα ζεύγος χαρακτηριστικών συμμετρικά. Τα μέτρα που βασίζονται στην εντροπία απαιτούν διακριτά χαρακτηριστικά αλλά μπορούν να εφαρμοσθούν και σε συνεχή χαρακτηριστικά αν οι τιμές τους διακριτοποιηθούν κατάλληλα εκ των προτέρων.

Έχοντας χρησιμοποιήσει το μέτρο της συμμετρικής αβεβαιότητας για τον καθορισμό της καταλληλότητας των δεδομένων θα πρέπει στη συνέχεια να καθοριστεί η διαδικασία επιλογής καλών χαρακτηριστικών για την ταξινόμηση. Δεδομένου ότι έχει υπολογιστεί η συσχέτιση του κάθε χαρακτηριστικού με την μεταβλητή ταξινόμησης (κλάση) και η συσχέτιση του κάθε χαρακτηριστικού με όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, χρησιμοποιείται η ακόλουθη σχέση [235]:

$$M_S = \frac{kl * avSU_{cf}}{\sqrt{kl + kl(kl - 1)avSU_{ff}}}, \quad (4.32)$$

όπου  $M_S$  είναι η αξία του υποσυνόλου των χαρακτηριστικών,  $kl$  είναι το πλήθος των χαρακτηριστικών του υποσυνόλου,  $avSU_{cf}$  είναι ο μέσος όρος των συσχετίσεων του κάθε χαρακτηριστικού με την κλάση και  $avSU_{ff}$  είναι ο μέσος όρος των συσχετίσεων των χαρακτηριστικών μεταξύ τους.

Η διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών συνοψίζεται στο Σχήμα 4.15 [235].



Σχήμα 4.15 Διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών βασισμένη στη συσχέτιση [235].

Όπως φαίνεται από το σχήμα τα δεδομένα αρχικά υποβάλλονται σε προεπεξεργασία όπου υφίστανται διακριτοποίηση χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που προτάθηκε από τους Fayyad and Irani [249]. Στη συνέχεια υπολογίζεται η συσχέτιση του χαρακτηριστικού με τη κλάση και η συσχέτιση του χαρακτηριστικά του με όλα τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά χρησιμοποιώντας το μέτρο της συμμετρικής αβεβαιότητας. Οι παραπάνω ποσότητες δίνονται σαν είσοδο σε μια διαδικασία αναζήτησης η οποία υπολογίζει την ποσότητα  $M_S$  η οποία περιγράφηκε παραπάνω και δίνει ως έξοδο το υποσύνολο χαρακτηριστικών με το μεγαλύτερο  $M_S$ . Η διαδικασία αναζήτησης η οποία ακολουθήθηκε είναι αυτή η οποία προτάθηκε από τους Yu *et al.* [244].

Ο καθορισμός του βέλτιστου υποσυνόλου χαρακτηριστικών συνεπάγεται ότι πρέπει να καθορίσουμε εκ των προτέρων μία τιμή κατωφλίου η οποία να καθορίζει πόσα χαρακτηριστικά θα περιέχει το υποσύνολο. Στη παρούσα διδακτορική διατριβή το υποσύνολο χαρακτηριστικών έχει το ίδιο πλήθος χαρακτηριστικών με το αρχικό. Αυτό σημαίνει ότι δεν απομακρύνθηκαν χαρακτηριστικά από τη διαδικασία της αναζήτησης αλλά ιεραρχήθηκαν με βάση την αξία τους από το πιο σημαντικό στο λιγότερο σημαντικό. Η προσέγγιση αυτή ακολουθήθηκε για τον εξής λόγο: δεδομένου ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία χρησιμοποιείται για την επίλυση δύο

διαφορετικών προβλημάτων (διάγνωση της νόσου και προσδιορισμός του σταδίου εξέλιξης της νόσου) θεωρήθηκε σκόπιμο τα χαρακτηριστικά να επιλεγθούν ανάλογα με το πρόβλημα που επιλύεται χωρίς να τεθεί εκ των προτέρων ο περιορισμός σχετικά με το πλήθος των χαρακτηριστικών που θα απαρτίζουν το τελικό σύνολο.

Τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά δόθηκαν ως είσοδο στο βήμα της ταξινόμησης.

#### **4.5. Ταξινόμηση με χρήση των τυχαίων δασών και μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης**

Στο βήμα της ταξινόμησης εξετάστηκαν δύο διαφορετικοί ταξινομητές: (α) ο αλγόριθμος των τυχαίων δασών [112, 114, 250] καθώς και κάποιες τροποποιήσεις αυτού [115, 116, 118, 2510] και (β) οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης [118, 252]. Οι δύο αλγόριθμοι ανήκουν σε δύο διαφορετικές κατηγορίες ταξινομητών. Ο αλγόριθμος τυχαίων δασών αποτελεί ένα συλλογικό ταξινομητή (ensemble classifier) ενώ οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης ένα μεμονωμένο μοντέλο ταξινόμησης. Στη συνέχεια παρατίθεται η περιγραφή και των δύο ταξινομητών.

##### *4.5.1. Ταξινόμηση με χρήση του αλγορίθμου τυχαίων δασών*

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη μεθόδων συνδυασμού ταξινομητών, ένας τομέας της μηχανικής μάθησης και της αναγνώρισης προτύπων ο οποίος παραμένει ενεργός ακόμη και σήμερα. Οι μέθοδοι οι οποίες ασχολούνται με το σχεδιασμό συστημάτων ταξινόμησης τα οποία προκύπτουν από τη συνδυαστική χρήση κάποιων άλλων ταξινομητών, οι οποίοι είναι του ίδιου τύπου αλλά εκπαιδεύονται σε διαφορετικά υποσύνολα του αρχικού συνόλου δειγμάτων ή χαρακτηριστικών, καλούνται συλλογικές μέθοδοι. Ο νέος ταξινομητής που προκύπτει έχει μεγαλύτερη ακρίβεια από τον κάθε ταξινομητή που συμμετέχει στην συλλογή. Γενικά, έχει αποδειχθεί ότι ένας ταξινομητής ο οποίος προκύπτει από το συνδυασμό κάποιων άλλων ταξινομητών είναι καλός όταν οι ταξινομητές που τον συνθέτουν είναι «ισχυροί» (έχουν μεγάλη ακρίβεια) και μη συσχετισμένοι (κάνουν λάθος σε διαφορετικά δείγματα του συνόλου δεδομένων εισόδου) [253-255]. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί δύο βασικοί τρόποι κατασκευής συλλογικών ταξινομητών οι οποίοι είναι οι εξής: bagging και boosting [256, 257].

Μία παραλλαγή της διαδικασίας bagging είναι τα τυχαία δάση (Random Forests) [250]. Στο bagging, η τυχειότητα χρησιμοποιείται μόνο στον τρόπο που επιλέγονται τα σύνολα δεδομένων βάση των οποίων αναπτύσσονται τα δέντρα ταξινόμησης (που αποτελούν τους ταξινομητές-μέλη της συλλογής). Στα τυχαία δάση εισάγεται ένα ακόμη επίπεδο τυχειότητας το οποίο αφορά τον τρόπο δόμησης των δέντρων απόφασης. Η εισαγωγή τυχειότητας στην κατασκευή του δέντρου περιλαμβάνει: *την τυχαία επιλογή διαμέλισης*, όπου κάθε κόμβος διαμελίζεται επιλέγοντας τυχαία μία, από τις καλύτερες διαμελίσεις στο κόμβο αυτό [258] και *την τυχαία επιλογή εισόδου*, όπου η διαμέλιση του κόμβου αποφασίζεται από ένα τυχαία επιλεγμένο υποσύνολο των Fs χαρακτηριστικών εισόδου [259].

Τα τυχαία δάση αναπαρίστανται ως μία συλλογή  $K$  ταξινομητών οι οποίοι έχουν τη δομή δέντρου και συμβολίζονται ως  $\{h(x_{in}, \Theta_{ki}), ki=1, \dots, K\}$ . Το  $x_{in}$  συμβολίζει ένα διάνυσμα εισόδου διάστασης  $P$ . Κάθε μία από τις τιμές του διανύσματος αντιστοιχεί σε μία μεταβλητή πρόβλεψης και χρησιμοποιούνται προκειμένου να ανατεθεί στο διάνυσμα εισόδου μία κλάση. Κάθε  $\Theta_{ki}$  είναι ένα τυχαίο διάνυσμα το οποίο αντιστοιχεί στο δέντρο  $k$  της συλλογής, είναι ανεξάρτητο από τα προηγούμενα  $\Theta_1, \dots, \Theta_{ki-1}$  διανύσματα και έχει δημιουργηθεί από την ίδια κατανομή με αυτά. Τα διάνυσμα  $\Theta_{ki}$  εκφράζει, για το bagging, τον τρόπο επιλογής των παρατηρήσεων (επιλέγονται τυχαία με επανατοποθέτηση). Για τα τυχαία δάση εκφράζει και τον τρόπο επιλογής του υποσυνόλου των μεταβλητών πρόβλεψης (επιλέγονται τυχαία χωρίς επανατοποθέτηση) σε κάθε διαμέλιση των κόμβων του δέντρου. Και στις δύο περιπτώσεις το  $\Theta_{ki}$  είναι μία συλλογή από ακεραίους. Η έξοδος ενός ταξινομητή είναι, γενικά, η κλάση στην οποία ταξινομεί το διάνυσμα εισόδου. Στα τυχαία δάση η έξοδος, η κλάση δηλαδή στην οποία ταξινομούνται οι παρατηρήσεις, είναι αποτέλεσμα της ψηφοφορίας των δέντρων για τα οποία το δείγμα εισόδου δεν άνηκε στο σύνολο εκπαίδευσης [250, 260, 261].

Ο αλγόριθμος των τυχαίων δασών αποτελείται από τα εξής βήματα. Για κάθε ταξινομητή της συλλογής επιλέγεται ένα bootstrap δείγμα,  $L^{*ki}$ , του συνόλου εκπαίδευσης  $L$ . Χρησιμοποιώντας αυτό το δείγμα κατασκευάζεται το δέντρο ταξινόμησης,  $T^{*ki}$ , όπου σε κάθε κόμβο ακολουθείται η εξής διαδικασία. Επιλέγονται τυχαία  $m_f$  χαρακτηριστικά από τα Fs χαρακτηριστικά του συνόλου εισόδου, όπου  $m_f \ll F_s$ . Στη συνέχεια επιλέγεται το καλύτερο από τα  $m_f$  χαρακτηριστικά ώστε να



γίνει η διαμέλιση του κόμβου. Η επιλογή της καλύτερης διαμέλισης γίνεται με τη χρήση του δείκτη Gini ο οποίος περιγράφεται από την ακόλουθη σχέση [250, 260]:

$$\text{Gini}(p) = 1 - \sum_j p_j^2, \quad (4.33)$$

όπου  $p = \{p_1, \dots, p_c\}$  είναι οι πιθανότητες για κάθε μία από τις κλάσεις.

Τα δέντρα αναπτύσσονται στο μέγιστο βάθος και δεν χρησιμοποιείται κάποια διαδικασία «κλαδέματος». Ο αριθμός των χαρακτηριστικών,  $mf$ , που επιλέγεται σε κάθε κόμβο παραμένει σταθερός σε όλη τη διάρκεια κατασκευής του δάσους. Οι τιμές για την παράμετρο  $mf$  ποικίλουν και καθορίζονται μέσω των ακόλουθων σχέσεων:  $mf = \frac{1}{2}\sqrt{Fs}$ ,  $mf = \sqrt{Fs}$ ,  $mf = 2\sqrt{Fs}$ ,  $mf = 1$ ,  $mf = \log_2(Fs) + 1$ .

Η αλγοριθμική αναπαράσταση του αλγορίθμου παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.16 [260].

#### 4.5.1.1. Το σφάλμα γενίκευσης του αλγορίθμου τυχαίων δασών

Αν θεωρήσουμε ότι έχουμε μια συλλογή από  $K$  τυχαίους ταξινομητές της μορφής δέντρου  $\{h(x_{in}, \Theta_1), h(x_{in}, \Theta_2), \dots, h(x_{in}, \Theta_{ki})\}$  τότε το σφάλμα γενίκευσης ενός τυχαίου δάσους ορίζεται ως εξής [250, 261, 262]:

$$PE^* = P_{X,Y} \{mg(X, Y) < 0\}, \quad (4.34)$$

όπου  $mg(X, Y)$  είναι η συνάρτηση περιθωρίου (margin function) η οποία εκφράζει το πόσο διαφέρουν, κατά μέσο όρο, οι ψήφοι για τη σωστή κλάση για το διάνυσμα εισόδου από τις ψήφους για οποιαδήποτε άλλη κλάση. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της συνάρτησης περιθωρίου τόσο περισσότερο αξιόπιστη είναι η ταξινόμηση.

**Είσοδος:**  $L = \{(x_{in}, y_{in}), i = 1, 2, \dots, nin\}$ ,

$y_{in} \in \{1, 2, \dots, cl\}$ ,

mf Αριθμός μεταβλητών που επιλέγονται σε κάθε κόμβο

K Αριθμός bootstrap δειγμάτων

Για  $ki = 1, \dots, K$

- Επέλεξε ένα bootstrap δείγμα  $L^{*ki}$  από το σύνολο εκπαίδευσης L
- Χρησιμοποιώντας το δείγμα ανέπτυξε ένα δέντρο ταξινόμησης  $T^{*ki}$ 
  - Σε κάθε κόμβο του δέντρου επέλεξε τυχαία mf μεταβλητές
  - Επέλεξε την καλύτερη διαμέλιση χρησιμοποιώντας το δείκτη Gini
- Το δέντρο  $T^{*ki}$  δημιουργεί σχετικό διάνυσμα  $\Theta_{ki}$  το οποίο είναι ανεξάρτητο από τα προηγούμενα και του οποίου η μορφή και η διάσταση καθορίζεται απ' το πώς συμμετέχει στην κατασκευή του δάσους.
- Χρησιμοποιώντας το διάνυσμα αυτό και ένα διάνυσμα εισόδου X ο ταξινομητής  $h(X, \Theta_{ki})$  ψηφίζει για την κλάση του διανύσματος X

Η συλλογή των K ταξινομητών με δομή δέντρου  $h(X, \Theta_{ki})$  ονομάζεται τυχαίο δάσος

**Έξοδος:** Η κλάση τους διανύσματος εισόδου X

Το διάνυσμα εισόδου X ταξινομείται στην κλάση την οποία ψήφισε η πλειοψηφία των δέντρων.

Σχήμα 4.16 Ο αλγόριθμος τυχαίων δασών [236].

Η συνάρτηση περιθωρίου δίνεται από τη σχέση:

$$\begin{aligned} mg(X, Y) &= \frac{1}{K} \sum_{ki=1}^K I(h(X, \Theta_{ki}) = Y) - \max \left\{ \frac{1}{K} \sum_{ki=1}^K I(h(X, \Theta_{ki}) = jcl) \right\} \\ &= P_{\Theta}(h(X, \Theta) = Y) - \max_{j \neq Y} (P_{\Theta}(h(X, \Theta) = jcl)). \end{aligned} \quad (4.35)$$

Το  $I(\bullet)$  αποτελεί μία συνάρτηση υπόδειξης η οποία παίρνει την τιμή 1 αν ο ταξινομητής ψηφίζει τη σωστή κλάση και την τιμή 0 αν ο ταξινομητής ψηφίζει τη λάθος κλάση. Το  $jcl$  είναι οποιαδήποτε κλάση πέραν της σωστής. Στη σχέση που περιγράφει τη συνάρτηση περιθωρίου ο τελεστής  $\max$  παραλείπεται όταν έχουμε ένα πρόβλημα δύο κλάσεων.

Ο Breiman [250] έδειξε, χρησιμοποιώντας το ισχυρό νόμο για τους μεγάλους αριθμούς, ότι όσο αυξάνεται ο αριθμός των δέντρων που συνθέτουν το τυχαίο δάσος το σφάλμα γενίκευσης συγκλίνει, σχεδόν βέβαια, όλες οι ακολουθίες  $\Theta_1, \dots, \Theta_K, PE^*$  συγκλίνουν στην ακόλουθη τιμή:

$$P_{X,Y}((P_{\Theta}(h(X, \Theta) = Y) - \max_{j \neq Y} P_{\Theta}(h(X, \Theta) = jcl)) < 0) = P_{X,Y}(mg(X, Y) < 0). \quad (4.36)$$

Το συμπέρασμα αυτό εξηγεί γιατί ο αλγόριθμος τυχαίων δασών δεν υπέρ-εκπαιδεύεται καθώς προστίθενται δέντρα αλλά παράγει μία περιορισμένη τιμή για το

σφάλμα γενίκευσης. Η πιθανότητα  $P_{X,Y}$  ορίζεται στο χώρο  $(X, Y)$ , όπου  $X$  τα διανύσματα εισόδους και  $Y$  το διάνυσμα με τις κλάσεις στις οποίες ανήκουν τα διανύσματα εισόδου [250, 261].

Ένα άνω όριο για το σφάλμα γενίκευσης μπορεί να εκφραστεί σαν συνάρτηση δύο παραμέτρων. Μια πρώτης τάξης παράμετρο  $st$  η οποία μετράει την ισχύ του κάθε δέντρου του δάσους και μία δεύτερης τάξης παράμετρο  $\bar{\rho}$  η οποία εκφράζει την ολική συσχέτιση μεταξύ των δέντρων του δάσους. Επομένως το σφάλμα γενίκευσης φράσσεται από την ποσότητα [250, 261]:

$$PE^* \leq \frac{\bar{\rho}(1-st^2)}{st^2}. \quad (4.37)$$

Η ισχύς του κάθε ταξινομητή είναι ίση με την αναμενόμενη τιμή της συνάρτησης περιθωρίου:

$$st = E_{X,Y}(mg(X, Y)). \quad (4.38)$$

Θεωρώντας ότι  $st \geq 0$  και χρησιμοποιώντας την ανισότητα του Chebyshev έχουμε ότι:

$$PE^* \leq \frac{\text{var}_{X,Y}(mg(X, Y))}{st^2}. \quad (4.39)$$

Για να υπολογίσουμε την διακύμανση της συνάρτησης περιθωρίου ορίζουμε αρχικά την raw συνάρτηση περιθωρίου ως εξής:

$$rmg(X, Y, \Theta) = I(h(X, \Theta) = Y) - I(h(X, \Theta) = \hat{j}), \quad (4.40)$$

όπου  $\hat{j} = \underset{j \neq Y}{\text{argmax}} P_{\Theta}(h(X, \Theta) = j)$ .

Από τον ορισμό της  $mg(X, Y, \Theta)$  και της  $rmg(X, Y, \Theta)$  προκύπτει ότι:

$$mg(X, Y) = E_{\Theta}[rmg(X, Y, \Theta)]. \quad (4.41)$$

Δεδομένου ότι για κάθε συνάρτηση  $fn$  ισχύει η ισότητα  $[E_{\Theta}(fn(\Theta))]^2 = E_{\Theta, \Theta'}fn(\Theta)fn(\Theta')$  μόνο αν τα  $\Theta, \Theta'$  είναι ανεξάρτητα και ομοιόμορφα κατανεμημένα προκύπτει ότι:

$$[mg(X, Y)]^2 = [E_{\Theta}[rmg(\Theta, X, Y)]]^2 = E_{\Theta, \Theta'}rmg(\Theta, X, Y)rmg(\Theta', X, Y). \quad (4.42)$$

Χρησιμοποιώντας την τελευταία σχέση έχουμε ότι:

$$\begin{aligned} \text{var}_{X,Y}(mg(X, Y)) &= E_{\Theta, \Theta'}[\text{cov}_{X,Y}(rmg(\Theta, X, Y), rmg(\Theta', X, Y))] \\ &= E_{\Theta, \Theta'}[\rho(\Theta, \Theta')\text{std}(\Theta)\text{std}(\Theta')] \end{aligned} \quad (4.43)$$

όπου  $\rho(\Theta, \Theta')$  είναι η συσχέτιση μεταξύ της  $\text{img}(\Theta, X, Y)$  και της  $\text{img}(\Theta', X, Y)$ , κρατώντας τα  $\Theta, \Theta'$  σταθερά, και η  $\text{std}(\Theta)$  είναι η τυπική απόκλιση της  $\text{img}(\Theta, X, Y)$  κρατώντας το  $\Theta$  σταθερό.

Επομένως έχουμε ότι:

$$\text{var}_{X,Y}(\text{mg}(X, Y)) = \bar{\rho}[E_{\Theta}(\text{std}(\Theta))]^2 \leq \bar{\rho}E_{\Theta}[\text{var}(\Theta)]. \quad (4.44)$$

Το  $\bar{\rho}$  δίνεται από τη σχέση  $\bar{\rho} = \frac{E_{\Theta, \Theta'}[\rho(\Theta, \Theta')\text{std}(\Theta)\text{std}(\Theta')]}{E_{\Theta, \Theta'}[\text{std}(\Theta)\text{std}(\Theta')]}$ .

Το  $E_{\Theta}[\text{var}(\Theta)]$  ισούται με:

$$E_{\Theta}[\text{var}(\Theta)] = E_{\Theta}[E_{X,Y}[\text{img}(\Theta, X, Y)^2]] - s^2 \leq 1 - s^2. \quad (4.45)$$

Αντικαθιστώντας το  $E_{\Theta}[\text{var}(\Theta)]$  στη σχέση  $\text{var}_{X,Y}(\text{mg}(X, Y))$  προκύπτει ότι:

$$\text{var}_{X,Y}(\text{mg}(X, Y)) \leq \bar{\rho}(1 - s^2). \quad (4.46)$$

Άρα το  $PE^*$  φράσσεται από την ποσότητα  $PE^* \leq \frac{\bar{\rho}(1 - s^2)}{s^2}$ .

#### 4.5.1.2. Εκτίμηση της σπουδαιότητας των μεταβλητών εισόδου

Ο αλγόριθμος των τυχαίων δασών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η σπουδαιότητα κάθε μεταβλητής. Οι υπολογισμοί διεξάγονται σε ένα δέντρο κάθε φορά. Όπως πριν, έστω  $T^{*ki}$  ο ταξινομητής ο οποίος κατασκευάστηκε από το bootstrap δείγμα  $L^{*ki}$ . Τα δείγματα που δεν ανήκουν στο δείγμα αυτό καλούνται “out-of-bag” (OOB) δείγματα και περνάνε από το δέντρο  $T^{*ki}$ , καταγράφονται οι ταξινομήσεις και υπολογίζεται το OOB σφάλμα  $PE^*(OOB)$ . Στη συνέχεια μετατίθενται τυχαία οι OOB τιμές στη  $p^{\text{th}}$  μεταβλητή  $X_p$  ενώ τα δεδομένα σε όλες τις άλλες μεταβλητές παραμένουν αμετάβλητα. Αν η  $X_p$  είναι σημαντική, μεταθέτοντας τις παρατηρούμενες τιμές θα μειώσει την ικανότητά μας να ταξινομήσουμε επιτυχώς κάθε μία από τις OOB παρατηρήσεις. Οι μετατεθειμένες παρατηρήσεις περνάνε από το δέντρο  $T^{*ki}$  καταγράφοντας και πάλι τις ταξινομήσεις και υπολογίζοντας τον OOB ρυθμό σφάλματος,  $PE_{ki}(OOB_p)$ , ο οποίος θα πρέπει να είναι μεγαλύτερος από το σφάλμα των μη αλλαγμένων δεδομένων. Το raw  $T^{*ki}$ -score για τη  $X_p$  μπορεί να υπολογιστεί από τη διαφορά μεταξύ των δύο OOB ρυθμών σφάλματος:

$$\text{raw}_{ki}(p) = \text{PE}_{ki}(\text{OOB}_p) - \text{PE}_{ki}(\text{OOB}), \quad ki=1, \dots, K, \quad (4.47)$$

Υπολογίζοντας τα raw scores για όλα τα δέντρα στο δάσος και παίρνοντας το μέσο όρο έχουμε:

$$\text{imp}(p) = \frac{1}{K} \sum_{ki=1}^K \text{raw}_{ki}(p), \quad (4.48)$$

το οποίο εκφράζει το ολικό μέτρο σπουδαιότητας της  $X_p$ . Το μέτρο αυτό καλείται μέτρο σπουδαιότητας τυχαίας μετάθεσης για τη  $p^{\text{th}}$  μεταβλητή.

Υποθέτοντας ότι τα  $K$  raw scores είναι ανεξάρτητα από δέντρο σε δέντρο μπορούμε να υπολογίσουμε μια άμεση εκτίμηση του τυπικού σφάλματος. Αν η εκτίμηση αυτή του τυπικού σφάλματος είναι αποδεκτή, μπορούμε να υπολογίσουμε ένα z-score, διαιρώντας το  $\text{raw}_{ki}$  με το εκτιμώμε τυπικό σφάλμα, και μετά να υπολογίσουμε ένα κατάλληλο Gaussian –based επίπεδο σπουδαιότητας για αυτό το z-score. Αυτό το z-score καλείται μέση μείωση ακρίβειας για τη  $p^{\text{th}}$  μεταβλητή.

Ένα δεύτερο μέτρο εκτίμησης της σπουδαιότητας προκύπτει από το γεγονός ότι ο Gini δείκτης για ένα γονέα κόμβο είναι μεγαλύτερος από την τιμή του δείκτη για τα δύο παιδιά του κόμβου. Παίρνοντας το μέσο όρο των μειώσεων του δείκτη σε όλους τους κόμβους σε όλα τα δέντρα στο δάσος, προκύπτει ένα μέτρο το οποίο καλείται Gini importance index.

Να σημειωθεί ότι η ιεράρχηση των σημαντικών μεταβλητών αλλάζει με τον αριθμό των μεταβλητών που επιλέγονται τυχαία για τη διαμέλιση κάθε κόμβου, το αρχικό seed της τυχαιότητας και τον αριθμό των bootstrap δειγμάτων του δάσους [261-264].

#### 4.5.1.3. Εντοπισμός ομοιότητας των δειγμάτων

Η πιο σημαντική ιδέα η οποία ενσωματώνεται στον αλγόριθμο των τυχαίων δασών είναι ότι μπορεί να υπολογίσει τις γειτνιάσεις μεταξύ ζευγών παρατηρήσεων. Χρησιμοποιώντας τις γειτνιάσεις μπορεί να εφαρμοσθεί ο κλασικός αλγόριθμος για κλιμάκωσης πολλαπλών διαστάσεων (multidimensional scaling - MDS) των T.F. Cox and M.A. Cox [265] στο σύνολο εκπαίδευσης ώστε να δημιουργηθεί μία γραφική αναπαράσταση της ομαδοποίησης των δεδομένων σε ένα χώρο χαμηλότερης διάστασης. Οι γειτνιάσεις μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τον καταλογοισμό

χαμένων τιμών και στην αναγνώριση θορυβώδη σημείων, αν παρουσιάζονται στα δεδομένα.

Ας υποθέσουμε ότι κατασκευάζουμε ένα τυχαίο δάσος  $\{T^{*ki}\}$  από ένα σύνολο εκπαίδευσης  $L$ . Κάθε δέντρο του δάσους κατασκευάζεται στο μέγιστο βάθος, επομένως, κάθε τερματικός κόμβος στο  $T^{*ki}$  περιέχει μόνο λίγες παρατηρήσεις. Αν όλες οι παρατηρήσεις του  $L$  (συμπεριλαμβανομένων και των OOB παρατηρήσεων) περάσουν από τα δέντρα του δάσους, πόσο συχνά ζεύγη παρατηρήσεων απασχολούν-καταλήγουν στον ίδιο τερματικό κόμβο; Η απάντηση σε αυτή την ερώτηση μας δίνει ένα μέτρο της γειτνίασης αυτών των ζευγών των παρατηρήσεων.

Συνεπώς, επιθυμούμε τον ορισμό ενός μέτρου ομοιότητας  $\text{prox}(x_{in}, x_{jn})$  μεταξύ δύο παρατηρήσεων έτσι ώστε όσο πιο κοντά είναι οι δύο παρατηρήσεις τόσο μεγαλύτερη θα είναι η τιμή του μέτρου. Αν οι δύο παρατηρήσεις καταλήγουν στον ίδιο τερματικό κόμβο του  $T^{*ki}$  αυξάνεται το  $\text{prox}(x_{in}, x_{jn})$  κατά ένα. Επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία για όλα τα δέντρα του δάσους. Η συνολική συχνότητα συνύπαρξης των γειτνιάσεων ανα ζεύγη διαιρείται με το πλήθος των δέντρων  $K$ . Αυτό δίνει την αναλογία των δέντρων για τα οποία κάθε ζεύγος παρατηρήσεων καταλήγει στον ίδιο τερματικό κόμβο. Αν αφαιρέσουμε τα αποτελέσματα από τη μονάδα προκύπτουν οι διαφορές-ανομοιότητες:

$$\delta_{ij} = 1 - \text{prox}(x_{in}, x_{jn}) \quad x_{in}, x_{jn} \in L \quad i, j = 1, \dots, \text{nin}. \quad (4.49)$$

Οι ανομοιότητες συγκεντρώνονται σε έναν πίνακα  $(\text{nin} \times \text{nin}) \quad \Delta = \delta_{ij}$  ο οποίος είναι συμμετρικός και θετικά ορισμένος με διαγώνιο ίση με το μηδέν. Ο πίνακας αυτός χρησιμοποιείται ως είσοδος στον κλασικό αλγόριθμο κλιμάκωσης. Ο αλγόριθμος αυτός μας παρέχει μία οπτική σύγκριση των  $\text{nin}$  παρατηρήσεων σε ένα χώρο μικρότερης διάστασης όπου οι αποστάσεις μεταξύ των σημείων μεταξύ όλων των ζευγών των παρατηρήσεων διατηρούνται όσο το δυνατόν περισσότερο στο χώρο αυτό.

Μια γραφική απεικόνιση των ζευγών των κύριων συστατικών (τυπικά το πρώτο σε σχέση με το δεύτερο) συχνά οδηγεί σε μια σύγκριση των δεδομένων στο σύνολο εκπαίδευσης, η οποία αξίζει τον κόπο [261, 263, 264].

#### 4.5.1.4. Αντικατάσταση ελλειπουσών τιμών

Το μέτρο ομοιότητας χρησιμοποιείται για την αντικατάσταση των ελλειπουσών τιμών και τον εντοπισμό θορύβου στα δεδομένα. Υπάρχουν δύο τρόποι για τη διαχείριση των ελλειπουσών τιμών. Αν η μεταβλητή δεν είναι κατηγορηματική η μέθοδος υπολογίζει το μέσο όλων των τιμών στην κλάση  $c$  και χρησιμοποιεί την τιμή αυτή για να αντικαταστήσει τις ελλείπουσες τιμές της μεταβλητής στην κλάση  $c$ . Αν η μεταβλητή είναι κατηγορηματική η αντικατάσταση γίνεται με την πιο συχνά εμφανιζόμενη τιμή της μεταβλητής στην κλάση  $c$ . Ο δεύτερος τρόπος είναι υπολογιστικά πιο χρονοβόρος αλλά έχει καλύτερη επίδοση ακόμη και όταν απουσιάζει μεγάλο ποσοστό τιμών. Αντικαθιστά τις ελλείπουσες τιμές μόνο στο σύνολο εκπαίδευσης. Πιο συγκεκριμένα, αντικαθιστά τις ελλείπουσες τιμές με μία ανακριβή και προσεγγιστική διαδικασία και στη συνέχεια υπολογίζει την ομοιότητα των δειγμάτων. Αν  $x(m, nin)$  είναι μια ελλείπουσα τιμή μιας συνεχούς μεταβλητής, τότε την αντικαθιστά με το μέσο όρο των μη ελλειπουσών τιμών της μεταβλητής  $m$  σταθμισμένο με το μέτρο ομοιότητας μεταξύ του  $nin^{th}$  δείγματος και ενός δείγματος χωρίς ελλείπουσες τιμές. Αν  $x(m, nin)$  είναι μια ελλείπουσα τιμή μια κατηγορηματικής μεταβλητής τότε αντικαθίσταται με την πιο συχνά εμφανιζόμενη τιμή. Η συχνότητα σταθμίζεται και πάλι από το μέτρο ομοιότητας. Στη συνέχεια κατασκευάζεται το δάσος, βρίσκονται οι νέες τιμές για την αντικατάσταση των ελλειπουσών τιμών και επαναλαμβάνεται η διαδικασία. Πειράματα έδειξαν ότι 4 με 6 επαναλήψεις είναι αρκετές [264].

Οι παραπάνω διαδικασίες αφορούσαν την διαχείριση των ελλειπουσών τιμών στο σύνολο εκπαίδευσης. Όσον αφορά τη διαδικασία αντικατάστασης των τιμών αυτών στο σύνολο επικύρωσης υπάρχουν δύο τρόποι, ανάλογα με τα αν υπάρχουν ετικέτες ή όχι στο σύνολο ελέγχου. Αν υπάρχουν ετικέτες, τότε οι τιμές αντικατάστασης που προέκυψαν από το σύνολο εκπαίδευσης χρησιμοποιούνται και στο σύνολο ελέγχου. Αν δεν υπάρχουν ετικέτες, τότε για κάθε δείγμα που ανήκει στο σύνολο ελέγχου και περιέχει ελλείπουσες τιμές δημιουργούνται τέσσερα αντίγραφα. Το πρώτο αντίγραφο θεωρείται ότι ανήκει στην κλάση 1 όποτε συμπληρώνεται με τις τιμές αντικατάστασης της κλάσης 1 κ.ο.κ. Το επαυξημένο αυτό σύνολο ελέγχου περνάει από κάθε δέντρο. Το αντίγραφο που συγκέντρωσε τις περισσότερες ψήφους καθορίζει την κλάση του αρχικού δείγματος [264].

#### 4.5.1.5. Αναγνώριση θορύβου

Ο εντοπισμός και η αναγνώριση θορυβώδη σημείων σε δεδομένα πολλών μεταβλητών μπορεί να είναι πολύ δύσκολο, ιδιαίτερα όταν η διάσταση του χώρου είναι μεγάλη. Επομένως, οποιαδήποτε διαδικασία η οποία είναι επιτυχής στον εντοπισμό θορύβου αξίζει. Οι γειτνιάσεις που υπολογίστηκαν στα τυχαία δάση μπορεί να χρησιμοποιηθούν στον εντοπισμό θορύβου [261, 262, 264].

Η βασική ιδέα είναι ότι αναγνωρίζουμε το θόρυβο από το πόσο μακριά είναι από όλες τις άλλες παρατηρήσεις που ανήκουν στην ίδια κλάση με αυτό, στο σύνολο εκπαίδευσης. Έστω ότι  $x_{in} \in \Pi_{cl}$ . Αν η ομοιότητα-εγγύτητα του  $x_{in}$  με κάθε άλλη παρατήρηση της κλάσης  $cl$ , έστω  $x_{jn}$ , είναι μικρή τότε είναι σπάνιο αυτές οι δύο παρατηρήσεις να καταλήξουν στους ίδιους τερματικούς κόμβους όταν περάσουν συγχρόνως από όλα τα δέντρα του δάσους. Με άλλα λόγια,  $x_{in}$  και  $x_{jn}$  είναι μακριά η μία από την άλλη αν και μόνο αν το μέτρο εγγύτητας είναι μικρό. Αν το  $x_{in}$  είναι μακριά από όλες τις άλλες παρατηρήσεις της κλάσης  $cl$  στο σύνολο εκπαίδευσης τότε όλα τα  $\text{prox}(x_{in}, x_{jn})$  του  $x_{in}$  με το  $x_{jn}$  θα είναι μικρές. Οι Breiman και Culter (2004) προτείνουν ένα μέτρο θορύβου για την  $i^{\text{th}}$  παρατήρηση  $x_i$ , στην κλάση  $cl$ :

$$u_{icl} = \frac{n_{in}}{\sum_{x_1 \in \Pi_{cl, i}} [\text{prox}(x_i, x_1)]^2}, \quad i = 1, 2, \dots, n_{in} \quad cl = 1, \dots, C. \quad (4.50)$$

Επομένως αν το  $x_i$  αποτελεί θορυβώδη σημείο για την κλάση  $cl$  ο παρανομαστής θα είναι μικρός και κατά συνέπεια το  $u_{icl}$  θα είναι μεγάλο.

Έστω  $\mu_{cl} = \text{med}_{x_1 \in \Pi_{cl}} \{u_{kl}\}$  ο μέσος (median) του μέτρου θορύβου όλων των παρατηρήσεων που ανήκουν στην κλάση  $cl$ . Τότε για  $cl = 1, \dots, C$  μια τυποποιημένη έκδοση του  $u_{icl}$  δίνεται από τη σχέση:

$$\tilde{u}_{icl} = \frac{u_{icl} - \mu_{cl}}{\sum_{x_1 \in \Pi_{cl}} |u_{icl} - \mu_{cl}|}, \quad i = 1, 2, \dots, n_{in}. \quad (4.51)$$



#### 4.5.1.6. Αντιμετώπιση μη ισορροπημένων κλάσεων

Ένα βασικό εμπόδιο σε μια καλή ταξινόμηση εμφανίζεται, σε πρακτικά προβλήματα, όταν τουλάχιστον μια από τις κλάσεις (συχνά η κλάση κύριου ενδιαφέροντος) περιέχει μια μικρή αναλογία από παρατηρήσεις [261].

Οι αλγόριθμοι ταξινόμησης, οι οποίοι εστιάζονται στην ελαχιστοποίηση του συνολικού σφάλματος ταξινόμησης, ταξινομούν τις περισσότερες παρατηρήσεις σύμφωνα με την κλάση στην οποία ανήκουν οι περισσότερες παρατηρήσεις, με αποτέλεσμα ο ρυθμός σφάλματος να είναι πολύ μικρός αλλά οι παρατηρήσεις που ανήκουν στην κλάση κύριου ενδιαφέροντος να είναι λάθος ταξινομημένες. Στην περίπτωση των τυχαίων δασών τα bootstrap δείγματα εκπαίδευσης θα περιέχουν πολύ λίγα (και πιθανά κανένα) δείγματα από την κλάση μειοψηφίας και θα έχουν υψηλό σφάλμα πρόβλεψης για τη συγκεκριμένη κλάση. Για να αντιμετωπιστούν τέτοιες δυσκολίες, ποικίλες τροποποιήσεις του αλγορίθμου τυχαίων δασών προτάθηκαν από τους Chen, Liaw και Breiman (2004) [266] συμπεριλαμβανομένων του ισοσταθμισμένου τυχαίου δάσους (balanced random forest - BRF), όπου η κλάση πλειοψηφίας υποδειγματοληπτείται, και του σταθμισμένου τυχαίου δάσους (weighted random forest - WRF), όπου το μεγαλύτερο βάρος καθορίζεται από την επιλογή της κλάσης μειοψηφίας στα bootstrap δείγματα ώστε να αποτραπεί η λανθασμένη ταξινόμηση της συγκεκριμένης κλάσης. Πειράματα σε ποικίλα σύνολα δεδομένων, έδειξαν ότι δεν υπάρχει πραγματική διαφορά στο σφάλμα πρόβλεψης μεταξύ BRF και WRF παρόλο που ο BRF καταλήγει να είναι υπολογιστικά καλύτερος.

#### *4.5.2. Ταξινόμηση με χρήση τροποποιήσεων του αλγορίθμου τυχαίων δασών*

Στην ενότητα 4.5.1.1 όπου ορίστηκε το σφάλμα γενίκευσης του αλγορίθμου τυχαίων δασών αναφέρθηκε ότι φράσσεται από μία ποσότητα η οποία εξαρτάται από δύο παραμέτρους: τη ισχύ του δέντρου που συμμετέχει στο δάσος και τη μέση συσχέτιση όλου του δάσους [250]. Η ανισότητα αυτή σημαίνει ότι για να μειωθεί το σφάλμα γενίκευσης του αλγορίθμου θα πρέπει να αυξηθεί η ισχύ του κάθε ταξινομητή και να μειωθεί η μέση συσχέτιση. Επιπλέον, η απόδοση ενός συλλογικού ταξινομητή εξαρτάται σημαντικά από τον τρόπο με το οποίο σχηματίζεται η τελική απόφαση ταξινόμησης (συνδυασμός των επιμέρους αποφάσεων των ταξινομητών). Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται τροποποιήσεις του αλγορίθμου των τυχαίων δασών προκειμένου να επιτευχθεί ο παραπάνω στόχος (βελτίωση της απόδοσης του

αλγορίθμου). Οι τροποποιήσεις παρεμβαίνουν είτε στον τρόπο κατασκευής των ταξινομητών, είτε στον τρόπο ψηφοφορίας, είτε και στα δύο [115-118, 251].

#### 4.5.2.1. Τροποποιήσεις που επηρεάζουν την κατασκευή των ταξινομητών των τυχαίων δασών

Η ισχύς ενός ταξινομητή, ο οποίος έχει τη μορφή δέντρου, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το πόσο σημαντικά είναι τα χαρακτηριστικά τα οποία χρησιμοποιούνται για να γίνει η διάσπαση του κάθε κόμβου του δέντρου. Η συνεισφορά του χαρακτηριστικού στη διαδικασία διάσπασης καθορίζεται από το δείκτη ο οποίος αξιολογεί την ομοιογένεια του κόμβου. Στον κλασσικό αλγόριθμο των τυχαίων δασών χρησιμοποιείται ο δείκτης Gini [250, 260]. Ο δείκτης Gini είναι γρήγορος αλλά δεν λαμβάνει υπόψη του τις συσχετίσεις που πιθανά να υπάρχουν μεταξύ των χαρακτηριστικών. Η αδυναμία του αυτή οφείλεται στη υπόθεση που κάνει ότι τα χαρακτηριστικά είναι ανεξάρτητα οπότε εκτιμά το καθένα ξεχωριστά και δεν λαμβάνει υπόψη το περιεχόμενο των άλλων χαρακτηριστικών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η εκτίμηση να είναι λανθασμένη και η απόδοση του ταξινομητή «φτωχή». Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ο εκτιμητής ReliefF, ως βήμα επεξεργασίας (*RF with ReliefF*) [251, 267]. Πιο συγκεκριμένα οι εκτιμήσεις που έδωσε ο ReliefF για το κάθε χαρακτηριστικό χρησιμοποιήθηκαν για να επιλεχθούν τα χαρακτηριστικά τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για τη διάσπαση του κάθε κόμβου. Για τον καθορισμό της σπουδαιότητας κάθε χαρακτηριστικού  $W(f_i)$ , χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη σχέση [267, 268]:

$$W(f_i) = W(f_i) - \frac{\sum_{j=1}^{k_s} \text{diff}(f_i, R_i, H_j)}{gn * k_s} + \frac{\sum_{cl \neq \text{class}(R_i)} \left[ \frac{p(cl)}{1 - p(\text{class}(R_i))} \sum_{j=1}^{k_s} \text{diff}(f_i, R_i, M_j(cl)) \right]}{gn * k_s} \quad (4.52)$$

όπου  $f_i$  είναι το χαρακτηριστικό το οποίο εκτιμάται,  $R_i$  είναι ένα τυχαίο δείγμα,  $H_j$  είναι ένα από τα όμοια δείγματα με το  $R_i$  (hits),  $M_j(c)$  είναι τα όμοια δείγματα από κάθε άλλη κλάση πέρα της κλάσης στην οποία ανήκει το  $R_i$  (misses),  $gn$  είναι το πλήθος των τυχαίων δειγμάτων,  $k$  είναι το πλήθος των όμοιων δειγμάτων,  $p(cl)$  είναι

η πιθανότητα για την κλάση  $c$ ,  $p(\text{class}(R_i))$  είναι η πιθανότητα για την κλάση στην οποία ανήκει το  $R_i$  και  $\text{diff}(\bullet, \bullet, \bullet)$  είναι η συνάρτηση η οποία δίνεται από τη σχέση:

$$\text{diff}(A, I_1, I_2) = \frac{|\text{value}(A, I_1) - \text{value}(A, I_2)|}{\max(A) - \min(A)}. \quad (4.53)$$

Ο ReliefF για κάθε δείγμα  $R_i, i=1, \dots, gn$  επιλέγει  $k_s$  όμοια δείγματα και  $k_s$  ανόμοια δείγματα από κάθε κλάση διαφορετική από αυτή του  $R_i$  και δίνει υψηλή τιμή βάρους  $W(f_i)$  σε ένα χαρακτηριστικό  $f_i$  αν διαχωρίζει όμοια δείγματα τα οποία ανήκουν σε διαφορετική κλάση και δεν διαχωρίζει όμοια δείγματα τα οποία ανήκουν στην ίδια κλάση. Η συνεισφορά για κάθε κλάση των misses έχει ως βάρος την εκ των προτέρων πιθανότητα της κλάσης αυτής  $p(cl)$  (εκτιμάται από το σύνολο εκπαίδευσης). Εφόσον η συνεισφορά των hits και των misses σε κάθε βήμα πρέπει να είναι στο διάστημα  $[0,1]$  και συμμετρική πρέπει να εξασφαλιστεί ότι το άθροισμα των πιθανοτήτων των misses ισούται με τη μονάδα. Επιπλέον, η κλάση των hits λείπει από το άθροισμα, για το λόγο αυτό θα πρέπει να διαιρεθεί το βάρος κάθε πιθανότητας με τον παράγοντα  $1 - p(\text{class}(R_i))$  (ο οποίος αναπαριστά το άθροισμα των πιθανοτήτων για τις κλάσεις των misses) [268].

Η επόμενη τροποποίηση εστιάζεται και πάλι στην αξιολόγηση των χαρακτηριστικών για τη διάσπαση του κάθε κόμβου του δέντρου με τη διαφορά ότι χρησιμοποιείται διαφορετικός εκτιμητής για την κατασκευή κάθε δέντρου του δάσους (*RF with me*). Για το σκοπό αυτό επιλέχθηκαν πέντε εκτιμητές οι οποίοι χρησιμοποιούνται ευρέως στην βιβλιογραφία κάθε ένας από τους οποίους ήταν υπεύθυνος για την κατασκευή ενός αριθμού δέντρων. Οι εκτιμητές οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο Gini index, Gain Ratio, ReliefF, Myopic ReliefF και ο Minimum Description Length. Οι εκτιμητές περιγράφονται από τις ακόλουθες σχέσεις [251, 267, 269]:

*Gini index*

$$\text{Gini}(f_i) = -\sum_{i=1}^{cl} p(y_i)^2 + \sum_{j=1}^{m_l} p(v_{l,j}) \sum_{i=1}^{cl} p(y_i | v_{l,j})^2, \quad (4.54)$$

*Gain Ratio*

$$GR(f_1) = \frac{\sum_{i=1}^{cl} p(y_i) \log p(y_i) - \sum_{j=1}^{m_1} \sum_{i=1}^{cl} p(y_i | v_{1,j}) \log p(y_i | v_{1,j})}{\sum_{j=1}^{m_1} p(v_{1,j}) \log p(v_{1,j})}, \quad (4.55)$$

*ReliefF*

$$W(f_1) = W(f_1) - \frac{\sum_{j=1}^{ks} \text{diff}(f_1, R_i, H_j)}{gn * ks}, \quad (4.56)$$

$$+ \frac{\sum_{cl \neq \text{class}(R_i)} \left[ \frac{p(cl)}{1 - p(\text{class}(R_i))} \sum_{j=1}^{ks} \text{diff}(f_1, R_i, M_j(cl)) \right]}{gn * ks}$$

*Myopic ReliefF*

$$MR(f_1) = \frac{(\sum_{j=1}^{m_1} p(v_{1,j})^2 \sum_{i=1}^{cl} p(y_i | v_{1,j})^2) - (\sum_{j=1}^{m_1} p(v_{1,j})^2) \sum_{i=1}^{cl} p(y_i)^2}{(\sum_{i=1}^{cl} p(y_i)^2) (1 - \sum_{i=1}^{cl} p(y_i)^2)}, \quad (4.57)$$

*Minimum Description Length*

$$MDL = \frac{1}{nl} \left( \log \binom{nl}{n_1, \dots, n_c} \right) - \sum_j \log \binom{n_j}{n_{1j}, \dots, n_{cj}} + \log \binom{nl + cl - 1}{cl - 1} - \sum_j \log \binom{n_j + cl - 1}{cl - 1}, \quad (4.58)$$

όπου  $p(y_i)$  είναι η πιθανότητα για την κλάση  $y_i$ ,  $p(v_{1,j})$  είναι η πιθανότητα το χαρακτηριστικό  $l$  έχει την τιμή  $v_j$ ,  $p(y_i | v_{1,j})$  είναι η πιθανότητα για την κλάση  $y_i$  δεδομένου ότι το χαρακτηριστικό  $l$  έχει την τιμή  $v_j$ ,  $m_1$  είναι το πλήθος των τιμών του χαρακτηριστικού  $l$ ,  $n_i$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων εκπαίδευσης που ανήκουν στην κλάση  $i$ ,  $n_j$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων εκπαίδευσης με την  $j^{\text{th}}$  τιμή για το δοθέν χαρακτηριστικό,  $nl$  είναι το πλήθος των δειγμάτων εκπαίδευσης και  $n_{ij}$  είναι το πλήθος των δειγμάτων εκπαίδευσης που ανήκουν στην κλάση  $i$  με την  $j^{\text{th}}$  τιμή για το δοθέν χαρακτηριστικό.

Οι δύο τροποποιήσεις που περιγράφηκαν παραπάνω προτάθηκαν από τον Marko Robnik-Sikonja [267] και βασίζονται στην ιδέα ότι η αύξηση της ισχύς και η μείωση της συσχέτισης των ταξινομητών που έχουν τη δομή δέντρου επιτυγχάνεται ωθώντας τους ταξινομητές να δομηθούν χρησιμοποιώντας ισχυρούς εκτιμητές, οι οποίοι διαφέρουν από δέντρο σε δέντρο.

#### 4.5.2.2. Τροποποιήσεις που επηρεάζουν την ψηφοφορία των ταξινομητών των τυχαίων δασών

Στον κλασικό αλγόριθμο τυχαίων δασών το κάθε δέντρο ψηφίζει για την κλάση στην οποία ανήκει ένα δείγμα προς ταξινόμηση. Όταν ψηφίσουν όλα τα δέντρα υπολογίζονται οι ψήφοι που δόθηκαν σε κάθε κλάση και η νικήτρια είναι αυτή που συγκέντρωσε τις περισσότερες ψήφους. Μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα μόνο από τα δέντρα του δάσους ευθύνονται για τη λανθασμένη ταξινόμηση των διαφόρων παρατηρήσεων του συνόλου δεδομένων. Για το λόγο αυτό προτάθηκε η ανάθεση βαρών στις ψήφους των δέντρων. Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζονται έξι προσεγγίσεις ανάθεσης βαρών στις ψήφους των δέντρων. Από τις προσεγγίσεις αυτές τέσσερις βασίζονται στο πως ταξινομήθηκαν οι κοντινότεροι γείτονες, μία στηρίζεται στην τοπική ακρίβεια κάθε δέντρου και μία στην εύρεση των βέλτιστων βαρών με χρήση της διαδικασίας των γενετικών αλγορίθμων [115-118, 251, 267, 270-274].

Η πρώτη διαδικασία ανάθεσης βαρών, η οποία βασίζεται στο πως έχουν ταξινομηθεί οι κοντινότεροι γείτονες ενός τυχαίου δείγματος, προτάθηκε από τον Marko Robnik-Sikonja [267] (*RF with wn-1*). Σύμφωνα με τη διαδικασία αυτή για κάθε δείγμα υπολογίζεται η ομοιότητά του με όλα τα δείγματα του συνόλου εκπαίδευσης. Στη συνέχεια επιλέγονται τα  $t$  περισσότερο όμοια δείγματα και ταξινομούνται με κάθε δέντρο για το οποίο ανήκουν στο σύνολο με τα “out-of-bag” δείγματα. Υπολογίζεται το margin του κάθε δέντρου στα όμοια “out-of-bag” δείγματα και τα δέντρα με αρνητικό μέσο όρο margin δεν συμμετέχουν στην ταξινόμηση. Τα δέντρα που συμμετέχουν στην ταξινόμηση είναι αυτά που παρέμειναν από το προηγούμενο βήμα και το βάρος του κάθε δέντρου είναι ο μέσος όρος των margins των όμοιων διανυσμάτων που ανήκουν στο “out-of-bag” σύνολο. Το μέτρο ομοιότητας δύο δειγμάτων είναι η συχνότητα συνύπαρξης των δειγμάτων στον ίδιο τερματικό κόμβο (φύλλο) του δέντρου.

Σύμφωνα με την επόμενη διαδικασία (*RF with wn-2*) για κάθε δείγμα προς ταξινόμηση  $x_q$  καθορίζεται η απόστασή του από τα δείγματα εκπαίδευσης  $x_{in}$  χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σχέση:

$$d(x_q, x_{in}) = \sum_{f \in F} w_f \delta(q_f, x_{in_f}). \quad (4.59)$$

Το  $w_f$  είναι το βάρος το οποίο έχει ανατεθεί στο χαρακτηριστικό  $f$  του συνόλου χαρακτηριστικών  $F_s$  και το  $\delta(q_f, x_{in_f})$  δίνεται από τη σχέση:

$$\delta(q_f, x_{inf}) = \begin{cases} 0 & \text{if } q_f = x_{inf} \\ 1 & \text{if } q_f \neq x_{inf} \end{cases} \quad (4.60)$$

Επιλέγονται οι  $t_s$  κοντινότεροι γείτονες και η κλάση στην οποία θα ανατεθεί ένα δείγμα προς ταξινόμηση  $x_q$  είναι η κλάση η οποία μεγιστοποιεί την τιμή της ακόλουθης σχέσης (P. Cunningham [270]):

$$\text{Vote}(y_j) = \sum_{ln=1}^{t_s} \frac{1}{d(x_q, x_{ln})^n} I(y_j, y_{cl}), \quad (4.61)$$

όπου

$$I(y_j, y_{cl}) = \begin{cases} 1 & y_j = y_{cl} \\ 0 & y_j \neq y_{cl} \end{cases} \quad (4.62)$$

Το επόμενο σχήμα ανάθεσης βαρών (*RF with wv-3*) διαφέρει από το προηγούμενο ως προς τη συνάρτηση η οποία καθορίζει την ομοιότητα των δειγμάτων. Συγκεκριμένα η απόσταση  $d(x_q, x_{in})$  δίνεται από τη σχέση [115-118, 251]:

$$d(x_q, x_{in}) = \sqrt{\sum_{f=1}^{|Fs|} \text{vdm}_f(q_f, x_{inf})^2}, \quad (4.63)$$

όπου για το  $\text{vdm}_f(q_f, x_{inf})$  χρησιμοποιήθηκαν δύο εκδόσεις (D.R. Wilson *et al.* [271]):

$$\text{vdm}_{af} = \sum_{cl=1}^C |P_{f,q_f,cl} - P_{f,x_{inf},cl}|^2, \quad (4.64)$$

$$\text{vdm}_{bf} = \sqrt{\sum_{cl=1}^C |P_{f,q_f,cl} - P_{f,x_{inf},cl}|^2}. \quad (4.65)$$

Το  $P_{f,q_f,cl}$   $P_{f,q_f,cl}$  είναι ίσο με  $\frac{N_{f,q_f,cl}}{N_{f,q_f}}$  και το  $P_{f,x_{inf},cl}$  ισούται με  $\frac{N_{f,x_{inf},cl}}{N_{f,x_{inf}}}$  όπου  $N_{f,x_{inf},cl}$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων του συνόλου εκπαίδευσης όπου έχουν την τιμή  $x_{inf}$  για το χαρακτηριστικό  $f$  και ανήκουν στην κλάση  $cl$  και  $N_{f,x_{inf}}$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων του συνόλου εκπαίδευσης όπου έχουν την τιμή  $x_{inf}$ .

Στην τέταρτη διαδικασία το βάρος για την ψήφο για κάθε κλάση επηρεάζεται από την ακρίβεια του δέντρου ταξινόμησης (H. Hu *et al.* [272]). Δεδομένου ενός

συνόλου με  $Tr$  εκπαιδευμένα δέντρα και ένα δείγμα προς ταξινόμηση  $x_q$  ακολουθούνται τα εξής βήματα:

```
for j=1 to Tr
  cl the class output by tree j
  Vote(cl) = Vote(cl) + accarcy(tree_j)
end
```

Η κλάση του άγνωστου δείγματος  $x_q$  είναι αυτή η οποία μεγιστοποιεί την ποσότητα  $Vote(cl)$ .

Ο A. Tsymbal *et al.* [273] εκμεταλλεύθηκε το γεγονός ότι στον αλγόριθμο των τυχαίων δασών υπάρχει ένας εσωτερικός μηχανισμός ελέγχου κάθε δέντρου ο οποίος βασίζεται στα “out-of-bag” δείγματα προκειμένου να αναθέσει βάρη στις ψήφους των δέντρων. Το βάρος του δέντρου ορίζεται από τη σχέση:

$$w_i(x_q) = \frac{\sum_{j=1}^{t_s} I(x_j \in OOB_i) \sigma(x_q, x_j) m_i(x_j)}{\sum_{j=1}^{ks} I(x_j \in OOB_i) \sigma(x_q, x_j)} \quad i = 1, \dots, Tr, \quad (4.66)$$

όπου  $x_q$  είναι ένα δείγμα προς ταξινόμηση,  $Tr$  είναι τα δέντρα που συνθέτουν το δάσος,  $OOB_i$  είναι τα “out-of-bag” δείγματα του δέντρου  $i$ ,  $\sigma(x_q, x_j)$  εκφράζει την ομοιότητα μεταξύ του δείγματος προς ταξινόμηση  $x_q$  και ενός “out-of-bag” δείγματος  $x_j$ ,  $m_i(x_j)$  είναι το margin του δέντρου  $i$  για το  $j^{th}$  δείγμα  $x_j$  και  $t_s$  είναι το μέγεθος της γειτονιάς του  $x_q$ . Η απόσταση  $\sigma(x_q, x_j)$  δίνεται από είτε τη σχέση:

$$\sigma(x_q, x_j) = \frac{1}{d\_heom(x_q, x_j)}, \quad (4.67)$$

είτε από τη σχέση:

$$\sigma(x_q, x_j) = rf\_sim^3(x_q, x_j). \quad (4.68)$$

Το  $d\_heom(x_1, x_2)$  ισούται με:

$$d\_heom(x_1, x_2) = \sqrt{\sum_{f=1}^F heom_f^2(x_1, x_2)}, \quad (4.69)$$

όπου

$$\text{heom}_f(x_1, x_2) = \frac{|x_{1f} - x_{2f}|}{\text{range}_f}, \quad (4.70)$$

με  $\text{range}_f = \max_f - \min_f$  και  $f$  ένα χαρακτηριστικό του διανύσματος εισόδου.

Το  $\text{if\_sim}(x_q, x_j)$  είναι το μέτρο ομοιότητας που χρησιμοποίησε ο Marko Robnik-Sikonja [267] (*RF with wv-1*). Το  $\text{mi}(x_j)$  ισούται με 1 αν έχει προβλεφθεί σωστά η κλάση για το διάνυσμα  $x_j$  ενώ παίρνει την τιμή -1 σε διαφορετική περίπτωση. Στην παρούσα προσέγγιση (*RF with wv-5*) εφόσον έχουν οριστεί τα βάρη για κάθε δέντρο του δάσους εφαρμόζεται η διαδικασία δυναμικής ψηφοφορίας με επιλογή σύμφωνα με την οποία απορρίπτονται οι ταξινομητές με το μεγαλύτερο τοπικό σφάλμα (ταξινομητές των οποίων το σφάλμα ανήκει στο άνω μισό του διαστήματος σφάλματος) και στη συνέχεια εφαρμόζεται δυναμική ψηφοφορία με τους ταξινομητές που έχουν μείνει. Στη δυναμική ψηφοφορίας κάθε ταξινομητής λαμβάνει ένα βάρος το οποίο είναι ανάλογο της εκτιμούμενης τοπικής του ακρίβειας και η τελική ταξινόμηση γίνεται με χρήση ψηφοφορίας με βάρη.

Η τελευταία προσέγγιση (*RF with wv-6*) χρησιμοποιεί τη μέθοδο των γενετικών αλγορίθμων [274] προκειμένου να υπολογίσει τα βέλτιστα βάρη τα οποία θα ανατεθούν στα δέντρα. Η συνάρτηση αποτίμησης ορίζεται ως ο ρυθμός αναγνώρισης του δάσους χρησιμοποιώντας την ψηφοφορία με βάρη.

#### 4.5.2.3. Τροποποιήσεις που επηρεάζουν και την κατασκευή και την ψηφοφορία των ταξινομητών των τυχαίων δασών

Οι τροποποιήσεις οι οποίες περιγράφηκαν παραπάνω επηρεάζουν κάθε ένα από τους παράγοντες (κατασκευή δέντρου, ψηφοφορία του δάσους), που επιδρούν στην απόδοση του αλγορίθμου των τυχαίων δασών, ξεχωριστά. Στην παρούσα ενότητα θα περιγραφούν δύο τροποποιήσεις οι οποίες αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα όλους τους παράγοντες, μία προσέγγιση η οποία παρουσιάζεται για πρώτη φορά στην παρούσα διδακτορική διατριβή [118, 251].

Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις χρησιμοποιούν πολλαπλούς εκτιμητές για την κατασκευή των δέντρων του δάσους (*RF with ReliefF*) και διαφέρουν ως προς τον τρόπο με τον οποίο αναθέτουν τα βάρη στους ταξινομητές. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι προσεγγίσεις *RF with wv-1* και *RF with wv-3*. Για την αναφορά



στις δύο αυτές νέες τροποποιήσεις θα χρησιμοποιείται το όνομα *me with wn-1* και *me with wn-3*, αντίστοιχα. Ο λόγος συνδυασμού των συγκεκριμένων τροποποιήσεων βασίζεται στην ακρίβεια ταξινόμησης που παρουσίασαν. Όπως θα γίνει αντιληπτό από τα αποτελέσματα, τα οποία παρουσιάζονται σε επόμενο κεφάλαιο, η προσέγγιση *RF with me* δίνει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την *RF with ReliefF*, όσον αφορά την κατασκευή του δέντρου, ενώ οι προσεγγίσεις ανάθεσης βαρών *RF with wn-1* και *RF with wn-3* είναι αυτές με τα δύο καλύτερα αποτελέσματα, ανάμεσα στις έξι που προτάθηκαν. Παρακινούμενοι από τα καλά αποτελέσματα που παρουσίασαν οι τροποποιήσεις και από το γενικότερο ενδιαφέρον για τους συλλογικούς ταξινομητές οδηγηθήκαμε σε περαιτέρω τροποποιήσεις – βελτιώσεις του αλγορίθμου των τυχαίων δασών. Η εκτενής περιγραφή των τροποποιήσεων – βελτιώσεων καθώς και η εις βάθος ανάλυση και σύγκρισή τους παρουσιάζονται σε ξεχωριστό κεφάλαιο.

#### 4.5.3. Ταξινόμηση με χρήση των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης

Οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης (Support Vector Machines - SVM) [252, 275, 276] έχουν αρκετές αξιοπρόσεκτες ιδιότητες που οι άλλοι αλγόριθμοι μάθησης δεν έχουν, όπως η μεγιστοποίηση του περιθωρίου και ο μη γραμμικός μετασχηματισμός του χώρου εισόδου στο χώρο των χαρακτηριστικών χρησιμοποιώντας μεθόδους πυρήνων. Μια γραμμική SVM ορίζει ένα υπερ-επίπεδο που διαχωρίζει ένα σύνολο θετικών δειγμάτων από ένα σύνολο αρνητικών, μεγιστοποιώντας το περιθώριο στο χώρο των χαρακτηριστικών, την απόσταση δηλαδή του υπερ-επιπέδου από τα πλησιέστερα θετικά ή αρνητικά δείγματα. Τα δείγματα αυτά που βρίσκονται πάνω στο περιθώριο καλούνται διανύσματα υποστήριξης. Στο Σχήμα 4.17 φαίνεται ένα παράδειγμα ενός απλού δισδιάστατου προβλήματος που είναι γραμμικά διαχωρίσιμο. Κάθε χαρακτηριστικό αντιστοιχεί σε μια διάσταση στο χώρο των χαρακτηριστικών. Η απόσταση ενός σημείου δεδομένου από το υπερ-επίπεδο καθορίζεται από την «ισχύ» κάθε χαρακτηριστικού του δεδομένου. Για παράδειγμα, έστω ένα θετικό δείγμα με πολλά ισχυρά χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τη θετική κλάση, τότε η θέση του σημείου στο χώρο των χαρακτηριστικών θα είναι μακριά από το υπερ-επίπεδο, στη θετική μεριά. Όμοια, ένα ισχυρό αρνητικό δείγμα θα βρίσκεται μακριά από το υπερ-επίπεδο, στην αρνητική μεριά. Για τα προβλήματα που δεν είναι γραμμικά διαχωρίσιμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέθοδοι πυρήνων που μετασχηματίζουν ένα μη γραμμικό χώρο εισόδου σε ένα γραμμικό χώρο

χαρακτηριστικών. Επίσης, στις περιπτώσεις όπου τα σημεία δεν είναι γραμμικά διαχωρίσιμα, ο αλγόριθμος SVM έχει μία παράμετρο  $C$  η οποία επηρεάζει το πλήθος των δεδομένων εκπαίδευσης που θα βρίσκεται στη λάθος μεριά του υπερ-επιπέδου [252, 275, 276]. Οι πιο συνηθισμένοι μέθοδοι πυρήνων για το μετασχηματισμό του χώρου είναι οι:

- Πολυωνυμικός πυρήνας (ομοιογενής):  $K(x, y) = (x \cdot y)^d$
- Πολυωνυμικός πυρήνας (ανομοιογενής):  $K(x, y) = (x \cdot y + 1)^d$
- Πυρήνες ακτινικής συνάρτησης βάσης:  $K(x, y) = \exp(-\gamma \|x - y\|^d)$
- Σιγμοειδής πυρήνες:  $K(x, y) = \tanh(kx \cdot y + \theta)$

Οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης είναι γραμμικές συναρτήσεις της μορφής:

$$f(x) = w^T x + b, \quad (4.71)$$

όπου  $w^T x$  είναι το εσωτερικό γινόμενο μεταξύ του διανύσματος βάρους  $w$  και του διανύσματος εισόδου  $x$ . Χρησιμοποιείται ως ταξινομητής θέτοντας την κλάση σε 1 αν  $f(x) > 0$  και σε -1 διαφορετικά. Η κύρια ιδέα είναι να επιλέξουμε ένα υπερ-επίπεδο που να διαχωρίζει τα θετικά και τα αρνητικά δείγματα, μεγιστοποιώντας ταυτόχρονα το περιθώριο, την απόσταση δηλαδή του υπερ-επιπέδου από τα πλησιέστερα από αυτά δείγματα στο χώρο των χαρακτηριστικών.

Έστω ένα σύνολο από ταξινομημένα δείγματα εκπαίδευσης  $\{(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)\}$ , όπου  $x_{in}$  είναι ένα διάνυσμα εισόδου και  $y_i$  είναι η κλάση του,  $y_i \in \{-1, 1\}$ . Το πρόβλημα εύρεσης του υπερ-επιπέδου μπορεί να εκφραστεί ως το παρακάτω πρόβλημα βελτιστοποίησης:

$$\text{Ελαχιστοποίησε την ποσότητα } \frac{1}{2} w^T w$$

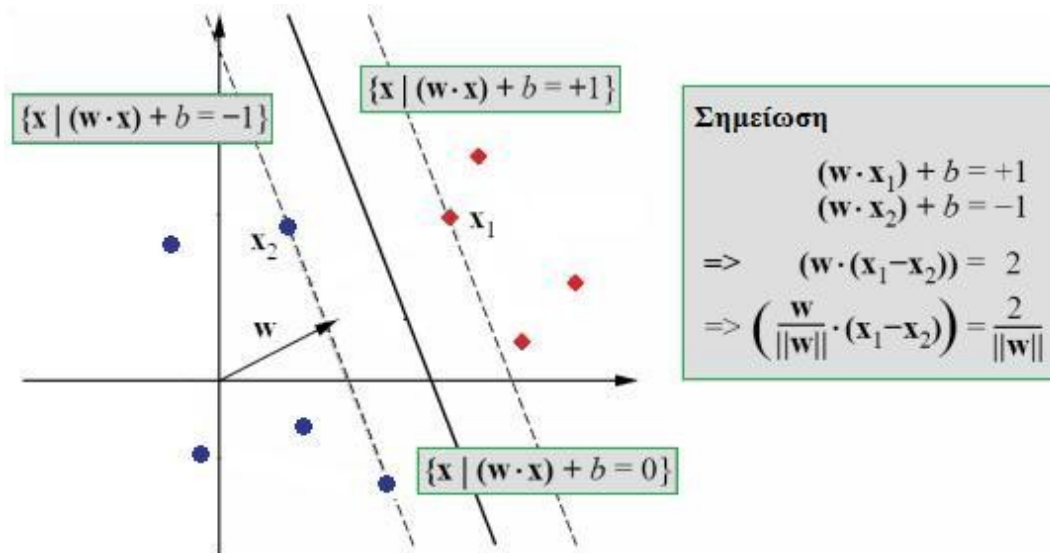
$$\text{Υπό τον όρο } y_i (w^T x_i + b) \geq 1 \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Για τις περιπτώσεις που μπορεί να μην υπάρχει κάποιο υπερ-επίπεδο που να διαχωρίζει τα θετικά και τα αρνητικά δείγματα, π.χ. λόγω «θορύβου» (λάθος ταξινομημένα δείγματα στο σώμα εκπαίδευσης), έχει προταθεί ο αλγόριθμος SVM με χρήση εξασθετισμένου περιθωρίου (soft margin) που διατυπώνεται ως εξής [277]:

Ελαχιστοποίησε την ποσότητα  $\frac{1}{2}w^T w + C_{SVM} \sum_{i=1}^n \xi_i^k$

Υπό τον όρο  $y_i(w^T x_i + b) \geq 1 - \xi_i$  και  $\xi_i \geq 0$   $i=1,2,\dots,n$

όπου  $C_{SVM} \geq 0$  είναι μία παράμετρος που ελέγχει το πλήθος των λαθών που επιτρέπονται στα δεδομένα εκπαίδευσης.



Σχήμα 4.17 Γραμμικά διαχωρισμο πρόβλημα με χρήση SVM [276].

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο SVM για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer (διαχωρισμός μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών) και ένα μοντέλο SVM δύο βημάτων (two-stage SVM model) για τον προσδιορισμό του σταδίου εξέλιξης της νόσου [118]. Στο πρώτο βήμα ταξινομεί το δείγμα σαν φυσιολογικό ή παθολογικό και στην περίπτωση που είναι παθολογικό προχωρά στο δεύτερο βήμα για να προσδιορίσει το στάδιο εξέλιξης. Για τη δημιουργία των δύο μοντέλων εξετάστηκαν διαφορετικοί αλγόριθμοι βελτιστοποίησης, διαφορετικές συναρτήσεις πυρήνων και διαφορετικές τιμές της παραμέτρου  $C_{SVM}$  ώστε να βρεθεί το βέλτιστο μοντέλο. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι πυρήνες:

- Γραμμικός πυρήνας (Linear kernel):  $K(x, y) = (x \cdot y)$
- Τετραγωνικός πυρήνας (Quadratic kernel):  $K(x, y) = (x \cdot y + 1)^2$

- Gaussian ακτινική συνάρτηση βάσης με προεπιλεγμένη τιμή για την παράμετρο σίγμα την τιμή ένα:  $K(x, y) = \exp\left(-\frac{\|x - y\|^2}{2\sigma^2}\right)$
- Πολυωνυμικός πυρήνας βαθμού 3 (Polynomial kernel):  $K(x, y) = (x \cdot y + 1)^3$

Όσον αφορά τις μεθόδους βελτιστοποίησης εξετάστηκαν οι ακόλουθες:

- QP-Quadratic Programming
- SMO-Sequential Minimal Optimization
- LS-Least squares

Στη μέθοδο Quadratic Programming ο ταξινομητής θεωρείται μία 2-norm soft margin SVM, δηλαδή το πρόβλημα βελτιστοποίησης είναι το εξής:

$$\text{Ελαχιστοποίησε την ποσότητα } \frac{1}{2} w^T w + C_{\text{SVM}} \sum_{i=1}^n \xi_i^2$$

$$\text{Υπό τον όρο } y_i(w^T x_i + b) \geq 1 - \xi_i \quad i=1, 2, \dots, n$$

ενώ στην περίπτωση της μεθόδου Σειριακής Ελάχιστης Βελτιστοποίησης ο ταξινομητής θεωρείται μία 1-norm soft margin SVM, δηλαδή το πρόβλημα της βελτιστοποίησης είναι το εξής:

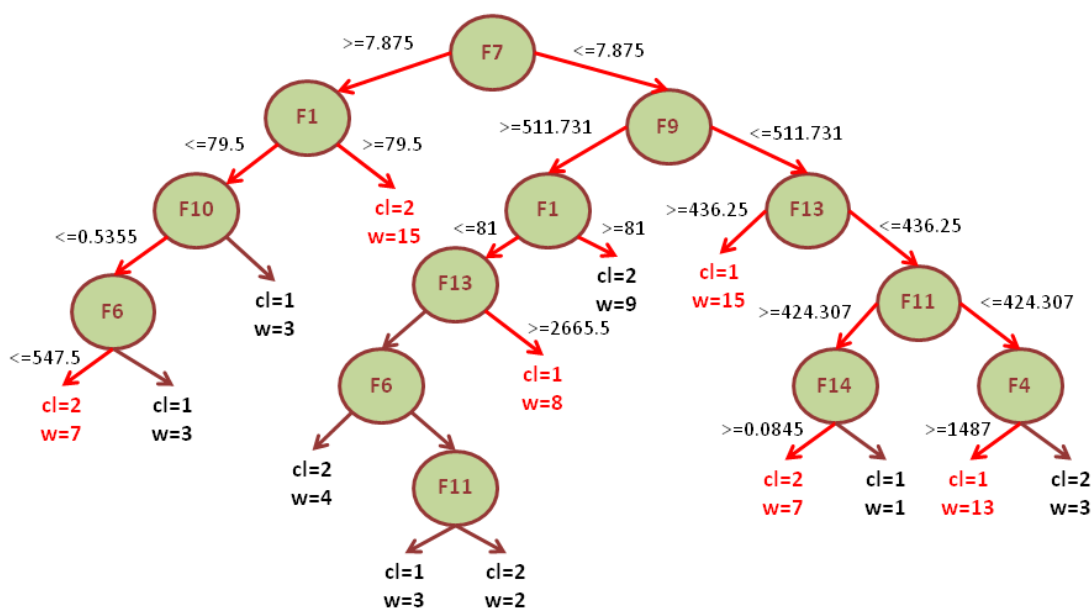
$$\text{Ελαχιστοποίησε την ποσότητα } \frac{1}{2} w^T w + C_{\text{SVM}} \sum_{i=1}^n \xi_i$$

$$\text{Υπό τον όρο } y_i(w^T x_i + b) \geq 1 - \xi_i \quad \text{και} \quad \xi_i \geq 0 \quad i=1, 2, \dots, n$$

#### 4.6. Εξαγωγή κανόνων από τα δέντρα που συνθέτουν το τυχαίο δάσος

Στο τελευταίο βήμα της προτεινόμενης μεθοδολογίας για τη διάγνωση της νόσου ορισμένα από τα δέντρα που συνθέτουν το τυχαίο δάσος μετατράπηκαν σε κανόνες [118]. Για το σκοπό αυτό ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία. Αρχικά επιλέχθηκαν τα δέντρα των οποίων η ακρίβεια είναι μεγαλύτερη από τη μέση ακρίβεια όλων των δέντρων. Από το κάθε δέντρο που επιλέχθηκε επιλέγουμε τα κλαδιά των οποίων ο τερματικός κόμβος (φύλλο του δέντρου) έχει βάρος μεγαλύτερο από 5. Το βάρος ορίζεται ως ο αριθμός των δειγμάτων εκπαίδευσης τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για να ταξινομηθεί ένα δείγμα χρησιμοποιώντας το συγκεκριμένο κλαδί. Οι κανόνες που εξήχθησαν ελέγχθηκαν προκειμένου να απομακρυνθούν οι κανόνες που φέρουν την ίδια πληροφορία. Ένα παράδειγμα εφαρμογής της παραπάνω διαδικασία

απεικονίζεται στο Σχήμα 4.18. Όπως φαίνεται και από το σχήμα κάθε κόμβος του δέντρου περιέχει το χαρακτηριστικό F βάση του οποίου έγινε η διάσπασή του. Τα φύλλα του δέντρου προσδιορίζουν την κλάση (το  $cl=1$  αντιστοιχεί στην ομάδα των φυσιολογικών και  $cl=2$  αντιστοιχεί στην ομάδα των παθολογικών) καθώς και το βάρος που αναφέρθηκε προηγουμένως. Η σύμπραξη όλων των χαρακτηριστικών που περιέχονται σε ένα κλαδί σχηματίζουν τον κανόνα ο οποίος αποφασίζει την ταξινόμηση σε μία από τις δύο ομάδες. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα τα κλαδιά που επιλέχθηκαν για να μετατραπούν σε κανόνες έχουν επισημανθεί με ανοιχτό κόκκινο χρώμα. Το συγκεκριμένο δέντρο αποτελεί ένα παράδειγμα δέντρου το οποίο χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer. Η αντίστοιχη διαδικασία εφαρμόστηκε και για τον προσδιορισμό του σταδίου εξέλιξης της νόσου όπου προέκυψαν διαφορετικοί κανόνες. Ένα δείγμα κανόνων οι οποίοι εξήχθησαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.7.



Σχήμα 4.18 Ένα από τα επιλεγμένα δέντρα του δάσους. Με κόκκινο οι κανόνες που εξήχθησαν από το δέντρο.

Για την αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 41 άτομα, 14 από το οποία είναι νεαρά φυσιολογικά άτομα, 14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα, 7 ηλικιωμένα άτομα τα οποία βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο της νόσου Alzheimer και 6 ηλικιωμένα άτομα τα οποία βρίσκονται σε

προχωρημένο στάδιο της νόσου. Η αναλυτική περιγραφή των δεδομένων τα οποία χρησιμοποιήθηκαν καθώς και τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν παρουσιάζονται στο επόμενο κεφάλαιο.

Πίνακας 4.7 Δείγμα εξαγόμενων κανόνων.

Κανόνας	Απόφαση	Χαρακτηριστικά
<b>IF</b> F1>45 <b>AND</b> F9 >0.161 <b>AND</b> F5 <=35 <b>AND</b> F13<=2586 <b>AND</b> F11<=1453 <b>AND</b> F6<=0.1315 <b>THEN</b>	Ηλικιωμένος υγιής	F1: ηλικία F2: μήκος μονοπατιού F3: αριθμός ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων F4: αριθμός σημαντικών ομάδων F5: μέγιστο z-score F6: εύρος φλεβικού όγκου F7: εύρος rCBF F8: εύρος deoxyHb F9: εύρος σφυγμού F10: εύρος BOLD response F11: ενεργοποίηση στις σημαντικές ομάδες F12: εύρος υποτίναξης F13: μέγεθος της σημαντικότερης ομάδας
<b>IF</b> 45<F1<=70.5 <b>AND</b> F9<=0.3555 <b>AND</b> F3<=19324 <b>AND</b> F4 >29 <b>AND</b> F12<=- 0.008 <b>THEN</b>	Ηλικιωμένος υγιής	
<b>IF</b> 45<F1<=73 <b>AND</b> F13>212 <b>AND</b> F6<=0.1265 <b>AND</b> F9<=0.231 <b>AND</b> F11<=2702 <b>THEN</b>	Ηλικιωμένος με πολύ ήπια μορφή της νόσου	
<b>IF</b> F2>7.82 <b>AND</b> F1<=82.5 <b>AND</b> F13<=463 <b>AND</b> F8<=0.043 <b>AND</b> F10<=0.857 <b>THEN</b>	Ηλικιωμένος με πολύ ήπια μορφή της νόσου	
<b>IF</b> F7<=0.2175 <b>AND</b> F6>0.0095 <b>AND</b> F5<34 <b>AND</b> F8<=0.0165 <b>THEN</b>	Ηλικιωμένος με ήπια μορφή της νόσου	
<b>IF</b> 45<F1<=69.5 <b>AND</b> F7<=0.2725 <b>AND</b> 6.8<F2<9.6 <b>AND</b> 0.011<F8<=0.034 <b>THEN</b>	Ηλικιωμένος με ήπια μορφή της νόσου	



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗΣ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER

---

5.1 Περιγραφή της βάσης δεδομένων

5.2 Αποτελέσματα προτεινόμενης μεθοδολογίας

---

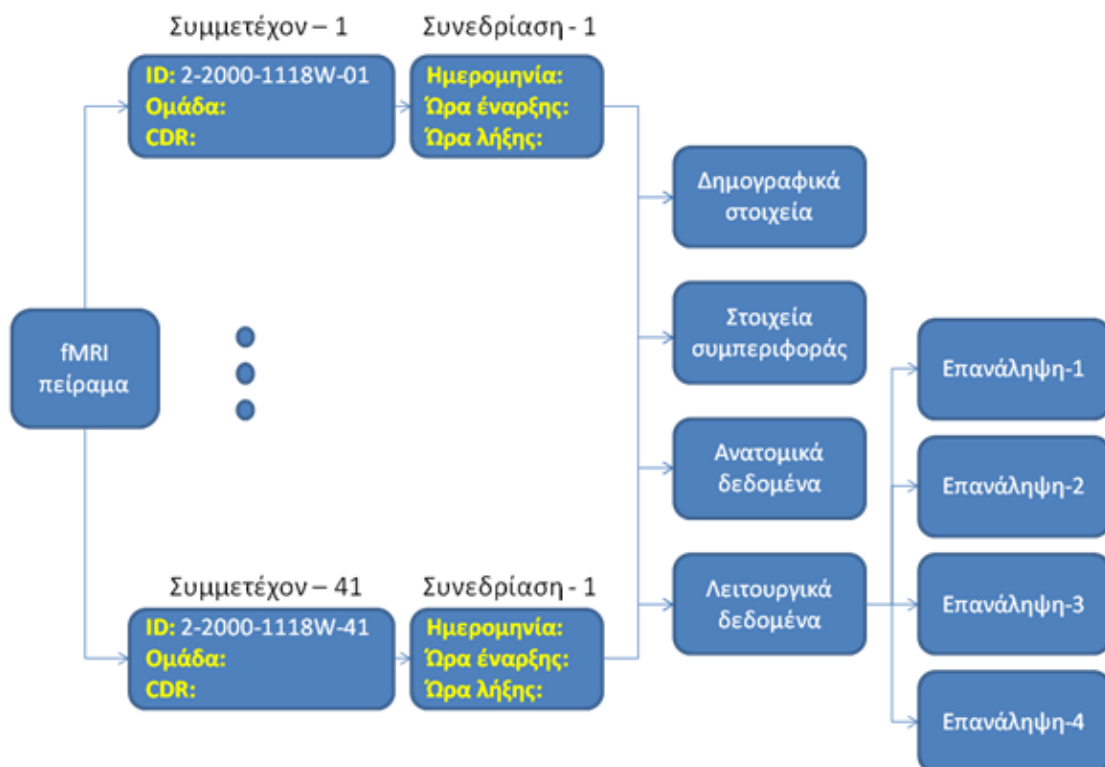
### 5.1 Περιγραφή της βάσης δεδομένων

Η αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας έγινε με τη χρήση δεδομένων τα οποία είναι διαθέσιμα στο fMRI Data Center (<http://www.fmridc.org/f/fmridc> αριθμός πρόσβασης: 2-2000-1118W). Τα δεδομένα προήλθαν από ένα fMRI πείραμα το οποίο εφαρμόστηκε σε 41 άτομα τα οποία ανήκουν σε τέσσερις διαφορετικές ομάδες: α) 14 νεαρά φυσιολογικά άτομα, β) 14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα, γ) 7 ηλικιωμένα άτομα σε πρώιμο στάδιο της νόσου και δ) 6 ηλικιωμένα άτομα σε προχωρημένο στάδιο της νόσου [90]. Λέγοντας φυσιολογικά άτομα αναφερόμαστε σε άτομα για τα οποία έχει διαγνωσθεί ότι δεν πάσχουν από τη νόσο Alzheimer ενώ λέγοντας παθολογικά αναφερόμαστε στα άτομα τα οποία βρίσκονται είτε σε πρώιμο είτε σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Τόσο τα φυσιολογικά όσο και τα παθολογικά άτομα που συμμετείχαν στο πείραμα δεν πάσχουν ή δεν έχουν ιστορικό σε κάποια νευρολογική ασθένεια ή κάποιο πρόβλημα όρασης και κυρίως τα ηλικιωμένα άτομα δεν έχουν ιστορικό σε κάποια ψυχολογική ή ψυχική ασθένεια η οποία μπορεί να προκαλέσει άνοια. Όλοι οι συμμετέχοντες είναι δεξιόχειρες, ομιλούν την αγγλική γλώσσα και έχουν φυσιολογική οπτική οξύτητα. Η αξιολόγηση της κατάστασης των συμμετεχόντων (αν πάσχουν από Alzheimer ή όχι ) έγινε με χρήση διαδικασιών οι οποίες αναπτύχθηκαν από το Alzheimer's Disease Research Centre στο πανεπιστήμιο της Washington και οι οποίες ακολουθούν τα κριτήρια του Εθνικού



Ινστιτούτου Νευρολογίας και Αποπληκτικών Διαταραχών των ΗΠΑ και της Εταιρείας της Νόσου Alzheimer – National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [19-22]. Για τον κλινικό χαρακτηρισμό χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Clinical Dementia Rating (CDR), όπου το CDR 0 δηλώνει ότι δεν πάσχει από Alzheimer και το CDR 0.5 και CDR 1 δηλώνουν πολύ ήπια και ήπια μορφή άνοιας τύπου Alzheimer αντίστοιχα [278].

Για κάθε ασθενή έγινε μία συνεδρίαση στην οποία δεδομένα αναφέρονται στο Σχήμα 5.1.



Σχήμα 5.1 Πληροφορίες οι οποίες λήφθηκαν κατά τη διάρκεια του πειράματος fMRI.

Τα δημογραφικά στοιχεία καθώς και τα στοιχεία συμπεριφοράς περιγράφηκαν λεπτομερώς στην ενότητα 4.3.2 επομένως στην παρούσα ενότητα θα δοθεί περισσότερο έμφαση στον τρόπο λήψης των ανατομικών και λειτουργικών δεδομένων.

Κατά τη διάρκεια του πειράματος έγιναν 8 λήψεις, 4 από τις οποίες αφορούσαν ανατομικές εικόνες MRI και 4 λειτουργικές εικόνες fMRI. Τα στοιχεία του μηχανήματος λήψης των εικόνων παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.2 ενώ το πρωτόκολλο λήψης τόσο των λειτουργικών όσο και των ανατομικών δεδομένων φαίνεται στο Σχήμα 5.3 [90].

<b>Κατασκευαστής</b>	Siemens
<b>Μοντέλο</b>	Magnetom Vision
<b>Λογισμικό</b>	Numaris 3, Version B33a
<b>Ένταση μαγνήτη</b>	1.5T
<b>Ένταση βαθμιδοτών πεδίων</b>	24mT/m
<b>Ρυθμός ανόδου</b>	80mT.m.ms

Σχήμα 5.2 Στοιχεία μαγνητικού τομογράφου.

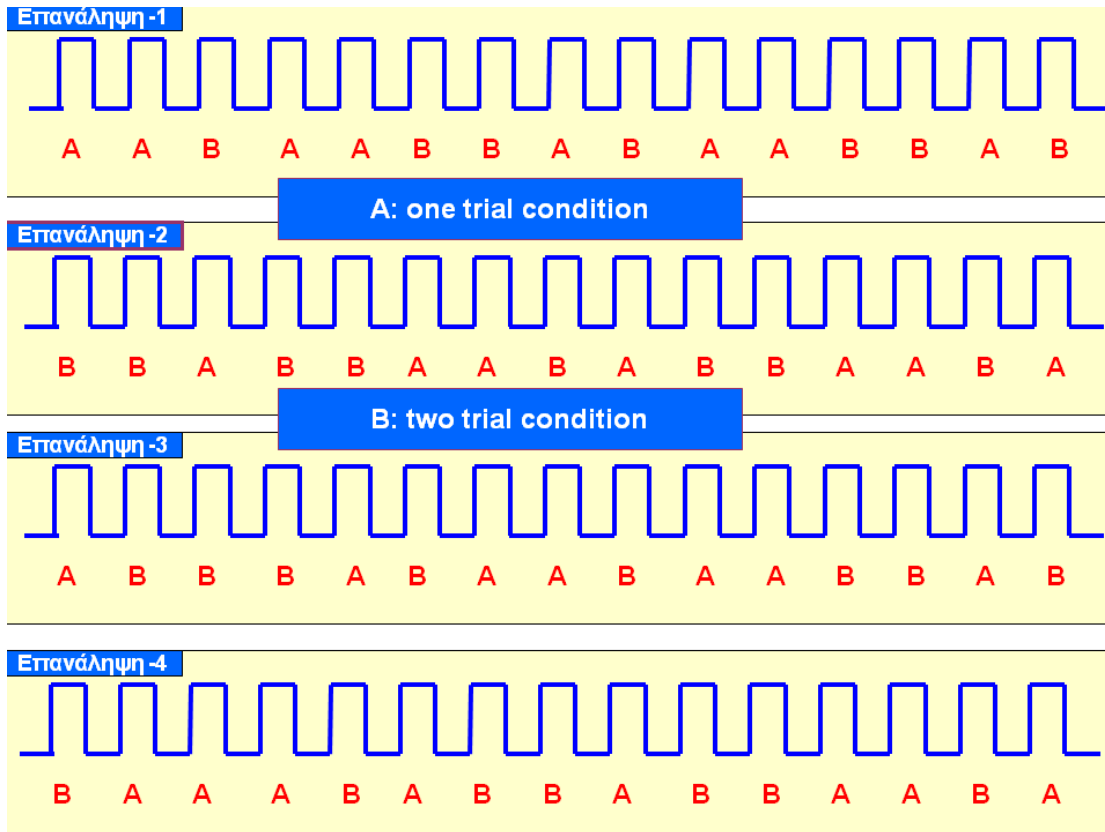
Όνομα πρωτοκόλλου	BOLD SENSORY MOTOR	MPRAGE STRUCTURAL
Είδος πηνίου	standard head	standard head
Είδος ακολουθίας παλμών	asymmetric spin echo	MPRAGE
Γωνία περιστροφής	90°	10°
Χρόνος ηχούς (TE)	37msec	4ms
Χρόνος επανάληψης (TR)	2.68ms	9.7ms
Αριθμός χρονικών σημείων	128	1
Αριθμός εικονικών λήψεων	0	0
Αριθμός τομών	16	128
Πάχος τομής	8mm	1.25mm
Διάστημα μεταξύ τομών	0mm	0mm
Τύπος ακολουθίας	interleaved	interleaved
Πεδίο απεικόνισης	240mm	256mm
Εύρος συχνοτήτων δέκτη	άγνωστο	άγνωστο
Μήτρα απεικόνισης	64x64	256x256
Μήτρα ανασύνθεσης	256x256	256x256
Full or partial K	full	full
Προσανατολισμός εικόνων	ακτινολογική	ακτινολογική
Ramp sampling	ναι	ναι
Μετατόπιση ηχούς	50	50

Σχήμα 5.3 Πρωτόκολλο λήψης ανατομικών και λειτουργικών δεδομένων.

Για τη λήψη των λειτουργικών δεδομένων ο συμμετέχων δεχόταν οπτική διέγερση η οποία διαρκούσε 1.5 δευτερόλεπτο. Οι συμμετέχοντες όταν ξεκινούσε η οπτική διέγερση πατούσαν ένα πλήκτρο με το δείκτη τους δεξιού τους χεριού. Η οπτική διέγερση ήταν ένας checkerboard ο οποίος τρεμόπαιζε με συχνότητα 8-Hz (counter phase flickering - black to white) και ο οποίος υποτείνει προσεγγιστικά 12° της οπτικής γωνίας (6° στο πεδίο κάθε ματιού). Η οπτική διέγερση ξεκινούσε με την εκκίνηση λήψης των εικόνων μέσω ενός PsyScope button box. Η χωρική συχνότητα

του πίνακα μειώνονταν με την οπτική γωνία ώστε να είναι προσεγγιστικά σταθερή σε σχέση με την οξύτητα κατά μήκος του οπτικού πεδίου. Η παροχή των διεγέρσεων ελεγχόταν από έναν Power Macintosh υπολογιστή με χρήση του λογισμικού PsyScope (Cohen, MacWhitney, Flatt, & Provost, 1993, Behav. Res. Methods, Instr. Comp., 25, 257-271). Η διέγερση προβαλλόταν με οπισθοπροβολή σε οθόνη (AmPro Model LCD-150, Ampro, Melbourne, FL) η οποία ήταν τοποθετημένη στο πίσω μέρος του μηχανήματος λήψης (the rear of the scanner bore). Όσοι από τους συμμετέχοντες χρειάζονταν διορθωτικούς φακούς, κυρίως οι ηλικιωμένοι συμμετέχοντες, φορούσαν συμβατικά με το μαγνήτη γυαλιά. Το πάτημα του πλήκτρου γινόταν με τη χρήση ενός κουτιού πίεσης το οποίο είναι ευαίσθητο στο φως από οπτικές ίνες. Όλα τα κουμπιά εκτός από ένα ήταν καλυμμένα ώστε να ελαχιστοποιήσουν την πολυπλοκότητα της αντίδρασης [90, 279].

Για κάθε συμμετέχοντα πραγματοποιήθηκαν 4 επαναλήψεις κατά τις οποίες λήφθηκαν λειτουργικές εικόνες. Τα πειράματα σε κάθε επανάληψη είχαν δομηθεί με τέτοιο τρόπο ώστε κάθε φορά που λαμβάνονταν οκτώ εικόνες (21.44 δευτερόλεπτα), ο συμμετέχον να δέχεται ένα από τα δύο είδη διεγέρσεων. Έγιναν 60 δοκιμές σε κάθε συμμετέχοντα και συγκεκριμένα 15 δοκιμές ανά τρέξιμο (15 trials per run for a total of 60 trials per subject). Οι δοκιμές περιελάμβαναν είτε διέγερση τύπου A (one trial condition) είτε διέγερση τύπου B (two trial condition). Οι one trial και two-trial συνθήκες αναμειγνύονταν ψευδο-τυχαία ώστε σε κάθε τρέξιμο να έχουμε οκτώ δοκιμές του ενός τύπου και επτά δοκιμές του άλλου τύπου (Σχήμα 5.4). Σε κάθε τρέξιμο έχουμε 128 εικόνες επομένως για κάθε ασθενή έχουμε 512 εικόνες. Η κάθε εικόνα αποτελείται από 16 τομές (διαστάσεις: 64x64x16 και ανάλυση: 3,75x3,75x8) [90, 279].



Σχήμα 5.4 Τρόπος εναλλαγής συνθηκών διέγερσης σε κάθε επανάληψη.

Από τα δεδομένα αυτά εξήχθησαν 27 χαρακτηριστικά τα οποία περιγράφηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο στην ενότητα 4.3.2. Τα χαρακτηριστικά εξήχθησαν για κάθε συμμετέχοντα και για κάθε μία από τις τέσσερις επαναλήψεις του συμμετέχοντα. Επομένως δημιουργείται ένας πίνακας δεδομένων με 164 γραμμές (41ασθενείς x 4 επαναλήψεις) (δείγματα) και 27 στήλες. Από τον πίνακα αυτό δημιουργούνται τα υποσύνολα δεδομένων με τα οποία εργαζόμαστε ανάλογα με το πρόβλημα το οποίο πρέπει να επιλυθεί, διάγνωση της νόσου ή προσδιορισμός του σταδίου εξέλιξης της νόσου Alzheimer. Τα υποσύνολα αυτά περιγράφονται στον Πίνακα 5.1. Όπως φαίνεται από τον πίνακα δημιουργούνται τρία υποσύνολα όταν συμμετέχουν όλα τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν και τρία υποσύνολα όταν απομακρυνθούν τα τρία χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από τις ανατομικές εικόνες. Ο λόγος που απομακρύνθηκαν τα ανατομικά χαρακτηριστικά ανατομία και επαναλήφθηκε η προτεινόμενη μεθοδολογία είναι το ότι θέλουμε να αξιολογήσουμε το κατά πόσο το fMRI, χωρίς τη συμβολή της ανατομικής πληροφορίας που αποτελεί κλασικό δείκτη για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer, μπορεί να συνεισφέρει στο

Πίνακας 5.1 Υποσύνολα δεδομένων προτού εφαρμοσθεί η διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών.

<b>Όλα τα χαρακτηριστικά</b>	<b>1<sup>ο</sup> σύνολο – Διάγνωση της νόσου (Πρόβλημα 2 ομάδων)</b>	
	<b>Δεδομένα</b>	14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα + 13 ηλικιωμένα παθολογικά άτομα=27x4=108
	108x(27+κλάση)	27 χαρακτηριστικά Κλάση=1 φυσιολογικοί Κλάση=2 παθολογικοί
	<b>2<sup>ο</sup> σύνολο – Προσδιορισμός σταδίου εξέλιξης της νόσου (πρόβλημα 3 ομάδων)</b>	
	<b>Δεδομένα</b>	14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα + 7 παθολογικά με CDR 0.5 + 6 παθολογικά με CDR 1 =27x4=108
	108x(27+κλάση)	27 χαρακτηριστικά Κλάση=1 φυσιολογικοί Κλάση=2 παθολογικοί CDR 0.5 Κλάση=3 παθολογικοί CDR 1
<b>3<sup>ο</sup> σύνολο – Προσδιορισμός σταδίου εξέλιξης της νόσου – Συμμετοχή νεαρών φυσιολογικών ατόμων (πρόβλημα 4 ομάδων)</b>		
<b>Δεδομένα</b>	14 νεαρά φυσιολογικά άτομα + 14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα + 7 παθολογικά με CDR 0.5 + 6 παθολογικά με CDR 1 =41x4=164	
164x(27+κλάση)	27 χαρακτηριστικά Κλάση=1 φυσιολογικοί (νεαρά άτομα) Κλάση=2 φυσιολογικοί (ηλικιωμένα άτομα) Κλάση=3 παθολογικοί CDR 0.5 Κλάση=4 παθολογικοί CDR 1	
<b>Μόνο τα χαρακτηριστικά από τις λειτουργικές εικόνες</b>	<b>1<sup>ο</sup> σύνολο – Διάγνωση της νόσου (πρόβλημα 2 ομάδων)</b>	
	<b>Δεδομένα</b>	14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα + 13 ηλικιωμένα παθολογικά άτομα=27x4=108
	108x(24+κλάση)	24 χαρακτηριστικά (27 – 3 χαρακτηριστικά ανατομίας) Κλάση=1 φυσιολογικοί Κλάση=2 παθολογικοί
	<b>2<sup>ο</sup> σύνολο – Προσδιορισμός σταδίου εξέλιξης της νόσου (πρόβλημα 3 ομάδων)</b>	
	<b>Δεδομένα</b>	14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα + 7 παθολογικά με CDR 0.5 + 6 παθολογικά με CDR 1 =27x4=108
	108x(24+κλάση)	24 χαρακτηριστικά (27 – 3 χαρακτηριστικά ανατομίας) Κλάση=1 φυσιολογικοί Κλάση=2 παθολογικοί CDR 0.5 Κλάση=3 παθολογικοί CDR 1
<b>3<sup>ο</sup> σύνολο – Προσδιορισμός σταδίου εξέλιξης της νόσου – Συμμετοχή νεαρών φυσιολογικών ατόμων (πρόβλημα 4 ομάδων)</b>		
<b>Δεδομένα</b>	14 νεαρά φυσιολογικά άτομα + 14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα + 7 παθολογικά με CDR 0.5 + 6 παθολογικά με CDR 1 =41x4=164	
164x(24+κλάση)	24 χαρακτηριστικά (27 – 3 χαρακτηριστικά ανατομίας) Κλάση=1 φυσιολογικοί (νεαρά άτομα) Κλάση=2 φυσιολογικοί (ηλικιωμένα άτομα) Κλάση=3 παθολογικοί CDR 0.5 Κλάση=4 παθολογικοί CDR 1	

πρόβλημα το οποίο μελετάται (διάγνωση της νόσου Alzheimer και προσδιορισμός του σταδίου εξέλιξης). Επιπλέον, θέλαμε η σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τις ήδη υπάρχουσες να είναι ισότιμη, δηλαδή να βασίζεται μόνο σε χαρακτηριστικά που εξάγονται από λειτουργικά δεδομένα. Το κάθε ένα από τα υποσύνολα διαφέρει ως προς τον αριθμό των ομάδων – κλάσεων οι οποίες συμμετέχουν. Το πρώτο υποσύνολο περιλαμβάνει δύο ομάδες, τα 14 ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα και τα 13 παθολογικά άτομα. Το δεύτερο υποσύνολο διαφέρει από το πρώτο στο ότι η ομάδα των παθολογικών ατόμων χωρίστηκε σε δύο υποομάδες, 7 παθολογικά άτομα με CDR 0.5 και 6 παθολογικά άτομα με CDR 1. Το τρίτο υποσύνολο διαφέρει από το δεύτερο ως προς το ότι συμμετέχουν και τα 14 νεαρά φυσιολογικά άτομα. Τα σύνολα αυτά δόθηκαν κάθε ένα ξεχωριστά ως είσοδο στην προτεινόμενη μεθοδολογία (Κεφάλαιο 4) και τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν περιγράφονται στην επόμενη ενότητα.

## 5.2 Αποτελέσματα προτεινόμενης μεθοδολογίας

### 5.2.1 Αποτελέσματα επιλογής χαρακτηριστικών

Τα σύνολα δεδομένων που περιγράφηκαν παραπάνω είναι αποτέλεσμα των τριών πρώτων βημάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας (προεπεξεργασία, μοντελοποίηση και εξαγωγή χαρακτηριστικών). Το κάθε ένα από τα σύνολα αυτά δίνεται ως είσοδο στο βήμα της επιλογής χαρακτηριστικών με αποτέλεσμα να προκύπτουν έξι νέα σύνολα δεδομένων τα οποία διαφέρουν από τα προηγούμενα ως προς τον αριθμό των χαρακτηριστικών που συμμετέχουν. Πιο συγκεκριμένα η διάσταση των νέων συνόλων δεδομένων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.2.

Τα χαρακτηριστικά που διατηρήθηκαν μετά την επιλογή χαρακτηριστικών διαφέρουν σε κάθε περίπτωση. Πιο συγκεκριμένα, τα χαρακτηριστικά τα οποία επιλέχθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις είναι τα ακόλουθα: ηλικία, μήκος μονοπατιού, στοιχεία συμπεριφοράς, συνολική ενεργοποίηση, η μέγιστη τιμή του στατιστικού τεστ, ο αριθμός ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων στη σημαντικότερη ομάδα, το ποσοστό των ενεργοποιημένων περιοχών που αντιστοιχούν σε περιοχές ενδιαφέροντος, ο αριθμός ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων στις σημαντικές ομάδες, το εύρος της καμπύλης BOLD, της μετα-διεγερτικής υποτίναξης, της rCBF, του φλεβικού όγκου και της δεοξυαιμοσφαιρίνης (deoxyHB). Όταν

Πίνακας 5.2 Υποσύνολα δεδομένων μετά την επιλογή χαρακτηριστικών.

<b>Όλα τα χαρακτηριστικά</b>	<b>1<sup>ο</sup> σύνολο – Διάγνωση της νόσου (πρόβλημα 2 ομάδων)</b>	
	108x(19+κλάση)	108 δείγματα 19 χαρακτηριστικά κλάση =1 φυσιολογικοί; κλάση =2 παθολογικοί
	<b>2<sup>ο</sup> σύνολο – Προσδιορισμός σταδίου εξέλιξης της νόσου (πρόβλημα 3 ομάδων)</b>	
	108x(18+κλάση)	108 δείγματα 18 χαρακτηριστικά κλάση =1 φυσιολογικοί κλάση =2 παθολογικοί CDR 0.5 κλάση =3 παθολογικοί CDR 1
	<b>3<sup>ο</sup> σύνολο – Προσδιορισμός σταδίου εξέλιξης της νόσου – Συμμετοχή νεαρών φυσιολογικών ατόμων (πρόβλημα 4 ομάδων)</b>	
164x(16+κλάση)	164 δείγματα 16 χαρακτηριστικά κλάση =1 φυσιολογικοί (νεαρά άτομα) κλάση =2 φυσιολογικοί (ηλικιωμένα άτομα) κλάση =3 παθολογικοί CDR 0.5 κλάση =4 παθολογικοί CDR 1	
<b>Μόνο τα χαρακτηριστικά από τις λειτουργικές εικόνες</b>	<b>1<sup>ο</sup> σύνολο – Διάγνωση της νόσου (πρόβλημα 2 ομάδων)</b>	
	108x(14+κλάση)	108 δείγματα 14 χαρακτηριστικά κλάση =1 φυσιολογικοί κλάση =2 παθολογικοί
	<b>2<sup>ο</sup> σύνολο – Προσδιορισμός σταδίου εξέλιξης της νόσου (πρόβλημα 3 ομάδων)</b>	
	108x(17+κλάση)	108 δείγματα 17 χαρακτηριστικά κλάση =1 φυσιολογικοί κλάση =2 παθολογικοί CDR 0.5 κλάση =3 παθολογικοί CDR 1
	<b>3<sup>ο</sup> σύνολο – Προσδιορισμός σταδίου εξέλιξης της νόσου – Συμμετοχή νεαρών φυσιολογικών ατόμων (πρόβλημα 4 ομάδων)</b>	
	164x(15+κλάση)	164 δείγματα 15 χαρακτηριστικά κλάση =1 φυσιολογικοί (νεαρά άτομα) κλάση =2 φυσιολογικοί (ηλικιωμένα άτομα) κλάση =3 παθολογικοί CDR 0.5 κλάση =4 παθολογικοί CDR 1

συμμετέχουν όλες οι κατηγορίες χαρακτηριστικών τότε επιλέγονται τα τρία χαρακτηριστικά που εκφράζουν την ατροφία της φαιά ουσίας και ο μέσος χρόνος μετάδοσης. Αν απομακρύνουμε τα χαρακτηριστικά ογκομετρίας τότε ο χρόνος μετάδοσης αντικαθίσταται από το εύρος της καμπύλης του σφυγμό. Διαφορετικοί

συνδυασμοί των παραπάνω χαρακτηριστικών επιλέγονται ανάλογα με το πρόβλημα της ταξινόμησης (δύο ομάδες, τρεις ομάδες, τέσσερις ομάδες).

### 5.2.2 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση του αλγορίθμου τυχαίων δασών

Τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά ταξινομήθηκαν με τον αλγόριθμο τυχαίων δασών προκειμένου να διαγνωσθεί η νόσος Alzheimer και να προσδιοριστεί το στάδιο εξέλιξης της νόσου. Ο αλγόριθμος τυχαίων δασών για να κατασκευάσει το δάσος χρειάζεται δύο παραμέτρους ως είσοδο: α) πόσα δέντρα θα συνθέτουν το δάσος και β) πόσα χαρακτηριστικά θα επιλεγθούν σε κάθε κόμβο του δέντρου προκειμένου να γίνει η διαμέλιση του. Για την δεύτερη παράμετρο χρησιμοποιήθηκε η κλασσική τιμή η οποία χρησιμοποιείται στη βιβλιογραφία και η οποία ισούται με την τετραγωνική ρίζα του αριθμού των χαρακτηριστικών τα οποία δίνονται ως είσοδο στον αλγόριθμο. Για την πρώτη παράμετρο δοκιμάστηκε ένα εύρος τιμών ξεκινώντας από το 5 και φθάνοντας στα 100, αυξάνοντας κατά ένα. Το 100, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [68], θεωρείται ένα ικανοποιητικό μέγιστο μέγεθος δάσους. Από τις τιμές αυτές επιλέχθηκε αυτή για την οποία επιτεύχθηκαν τα καλύτερα, αποτελέσματα ταξινόμησης. Το μέτρο αξιολόγησης είναι η ακρίβεια. Τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.3.

Πίνακας 5.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης χρησιμοποιώντας τον κλασσικό αλγόριθμο τυχαίων δασών.

Όλα τα χαρακτηριστικά					
Πρόβλημα	Σύνολο δεδομένων	Αριθμός δέντρων	Ευαισθησία (Sens)	Εξειδίκευση (Spec)	Ακρίβεια (Acc)
2 ομάδων	108x(19+κλάση)	19	98%	98%	98%
3 ομάδων	108x(18+κλάση)	36	-	-	97%
4 ομάδων	164x(16+κλάση)	52	-	-	98%
Μόνο τα χαρακτηριστικά από τις λειτουργικές εικόνες					
Πρόβλημα	Σύνολο δεδομένων	Αριθμός δέντρων	Ευαισθησία (Sens)	Εξειδίκευση (Spec)	Ακρίβεια (Acc)
2 ομάδων	108x(14+κλάση)	35	82%	87%	84%
3 ομάδων	108x(17+κλάση)	82	-	-	785
4 ομάδων	164x(15+κλάση)	75	-	-	85%



Για τη λήψη των παραπάνω αποτελεσμάτων εφαρμόστηκε η μέθοδος αξιολόγησης 10 fold stratified cross validation και στη συνέχεια υπολογίστηκε η ευαισθησία, η εξειδίκευση και η ακρίβεια της μεθόδου. Για το πρόβλημα των τριών και των τεσσάρων κλάσεων υπολογίστηκε μόνο η ακρίβεια της ταξινόμησης.

Η ευαισθησία (Sens), η εξειδίκευση (Spec) και η ακρίβεια (Acc) δίνονται από τις σχέσεις:

$$\text{Sens} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}}, \quad (5.1)$$

$$\text{Spec} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}}, \quad (5.2)$$

$$\text{Acc} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}}, \quad (5.3)$$

Όπου TP ο αριθμός των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων, TN ο αριθμός των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων, FP ο αριθμός των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, και FN ο αριθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.

### 5.2.3 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των τροποποιήσεων του αλγορίθμου τυχαίων δασών.

Ο Breiman [250] απέδειξε ότι όσο αυξάνεται ο αριθμός των δέντρων του δάσους το σφάλμα γενίκευσης του αλγορίθμου φράσσεται από μία ποσότητα η οποία εξαρτάται από την ισχύ του κάθε ταξινομητή και τη μέση συσχέτιση των δέντρων του δάσους. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκαν τροποποιήσεις του αλγορίθμου των τυχαίων δασών οι οποίες στοχεύουν στην αύξηση της ισχύος και στην μείωση της συσχέτισης. Οι τροποποιήσεις αυτές προτάθηκαν από τον Marko Robnik-Sikonja [267] και εστιάζουν κυρίως στον τρόπο με τον οποίο γίνεται η διαμέλιση του κάθε κόμβου του δέντρου. Εφαρμόζοντας τις τροποποιήσεις αυτές προέκυψαν τα αποτελέσματα του Πίνακα 5.4.

Οι τροποποιήσεις εφαρμόστηκαν για διαφορετικό αριθμό δέντρων, όπως και ο κλασικός αλγόριθμος τυχαίων δασών, προκειμένου να βρεθεί ο βέλτιστος αριθμός δέντρων.

Πίνακας 5.4 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των τροποποιήσεων RF with ReliefF και RF with me.

<b>Όλα τα χαρακτηριστικά</b>					
<b>Μέθοδος</b>	<b>Πρόβλημα</b>	<b>Αριθμός δέντρων</b>	<b>Ευαισθησία (Sens)</b>	<b>Εξειδίκευση (Spec)</b>	<b>Ακρίβεια (Acc)</b>
RF with ReliefF	2 ομάδων	27	98%	98%	98%
	3 ομάδων	67	-	-	99%
	4 ομάδων	47	-	-	99%
RF with me	2 ομάδων	48	98%	98%	98%
	3 ομάδων	41	-	-	98%
	4 ομάδων	51	-	-	99%
<b>Μόνο τα χαρακτηριστικά από τις λειτουργικές εικόνες</b>					
<b>Μέθοδος</b>	<b>Πρόβλημα</b>	<b>Αριθμός δέντρων</b>	<b>Ευαισθησία (Sens)</b>	<b>Εξειδίκευση (Spec)</b>	<b>Ακρίβεια (Acc)</b>
RF with ReliefF	2 ομάδων	42	86%	86%	86%
	3 ομάδων	53	-	-	80%
	4 ομάδων	89	-	-	81%
RF with me	2 ομάδων	100	84%	90.3%	87%
	3 ομάδων	18	-	-	80.5%
	4 ομάδων	84	-	-	83%

Δεδομένου ότι σε ένα συλλογικό ταξινομητή η προβλεπόμενη κλάση είναι αυτή που συγκέντρωσε τις περισσότερες ψήφους από τα δέντρα και δεδομένου ότι όλα τα δέντρα δεν αποφασίζουν το ίδιο σωστά προτάθηκαν κάποιες τροποποιήσεις μέσω των οποίων ανατίθενται βάρη στις ψήφους των δέντρων. Τα αποτελέσματα των τροποποιήσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.5.

Πίνακας 5.5 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των τροποποιήσεων ανάθεσης βαρών στις ψήφους των δέντρων.

Όλα τα χαρακτηριστικά										
Μέθοδος	Πρόβλημα	Αριθμός δέντρων	Ευαισθησία (Sens)	Εξειδίκευση (Spec)	Ακρίβεια (Acc)					
RF with wv-1	2 ομάδων	42	99%	98%	99%					
	3 ομάδων	22	-	-	99%					
	4 ομάδων	91	-	-	99%					
Μόνο τα χαρακτηριστικά από τις λειτουργικές εικόνες										
Μέθοδος	2 ομάδων				3 ομάδων		4 ομάδων			
	Αριθμός δέντρων	Sens	Spec	Acc	Αριθμός δέντρων	Acc	Αριθμός δέντρων	Acc		
RF with wv-	1	55	84%	92,3%	91%	82	80%	81	87%	
	2	35	85%	91%	87.9%	82	84%	75	83%	
	3	35	94%	97%	97%	82	86%	75	94%	
	4	35	82%	90%	85.7%	82	79%	75	80%	
	5	35	90%	82%	86.8%	82	80%	75	87%	
	6	55	86%	91%	88.5%	82	80%	81	82%	

Μία σημαντική παράμετρος, στις τροποποιήσεις οι οποίες βασίζονται στο πως έχουν ταξινομηθεί οι κοντινότεροι γείτονες (RF with wv-1, -2, -3, -5) είναι το πόσοι είναι αυτοί οι κοντινότεροι γείτονες. Για το πρώτο σχήμα ανάθεση βαρών (RF with wv-1) δοκιμάστηκαν διάφορες τιμές ξεκινώντας από το ένα και φθάνοντας μέχρι το 25. Για τις υπόλοιπες περιπτώσεις ο αριθμός των γειτόνων καθορίζονταν από το μέτρο της απόστασης που χρησιμοποιήθηκε για να καθοριστεί η ομοιότητα μεταξύ του κάθε δείγματος προς ταξινόμηση και των δειγμάτων εκπαίδευσης. Πιο συγκεκριμένα επιλέγονταν οι γείτονες των οποίων η απόσταση ήταν μικρότερη από τη μέση απόσταση, συνεπώς ο αριθμός των γειτόνων διέφερε από δείγμα σε δείγμα.

Παραπάνω διαπιστώσαμε, ότι αντιμετωπίζοντας μεμονωμένα κάθε έναν από τους παράγοντες που επηρεάζουν την απόδοση του αλγορίθμου των τυχαίων δασών, τα αποτελέσματα βελτιώνονται. Η διαπίστωση αυτή μας οδήγησε στον να προτείνουμε δύο νέες τροποποιήσεις οι οποίες ταυτόχρονα βελτιώνουν όλους τους

μηχανισμούς (κατασκευή δέντρου, ψηφοφορία δάσους) που επηρεάζουν στην απόφαση του συλλογικού ταξινομητή. Τα αποτελέσματα των τροποποιήσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.6.

Πίνακας 5.6 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των τροποποιήσεων me with wv-1 και me with wv-3.

Μόνο τα χαρακτηριστικά από τις λειτουργικές εικόνες					
Μέθοδος	Πρόβλημα	Αριθμός δέντρων	Ευαισθησία (Sens)	Εξειδίκευση (Spec)	Ακρίβεια (Acc)
me with wv-1	2 ομάδων	20	89.3%	96%	96%
	3 ομάδων	95	-	-	82.5%
	4 ομάδων	81	-	-	86%
me with wv-3	2 ομάδων	35	91.5%	98%	98%
	3 ομάδων	82	-	-	87%
	4 ομάδων	81	-	-	88%

#### 5.2.4 Αποτελέσματα ταξινόμησης με χρήση των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης

Για κάθε ένα από τα προβλήματα ταξινόμησης κατασκευάστηκαν διαφορετικά μοντέλα SVM. Για το πρόβλημα δύο ομάδων δομήθηκαν δύο μοντέλα: (α) ένα μοντέλο SVM που διαχωρίζει του φυσιολογικούς από τους παθολογικούς (2-SVM-HD), (β) ένα μοντέλο SVM για το διαχωρισμό των παθολογικών ατόμων χρησιμοποιώντας (2-SVM-DD). Για τα δύο μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν για το πρόβλημα των δύο ομάδων. Για το πρόβλημα των τριών και των τεσσάρων ομάδων δομήθηκαν τρία μοντέλα SVM: (α) ένα μοντέλο SVM που διαχωρίζει τους φυσιολογικούς από τους παθολογικούς (3-SVM-HD και 4-SVM-HD, αντίστοιχα), (β) ένα μοντέλο που διαχωρίζει τις δύο ομάδες των παθολογικών ατόμων δεχόμενο ως είσοδο τα άτομα που είναι πραγματικά παθολογικά (3-SVM-DD-A και 4-SVM-DD-A, αντίστοιχα), (γ) ένα μοντέλο που διαχωρίζει τις δύο ομάδες των παθολογικών ατόμων, με τη διαφορά ότι αποτελείται από τα άτομα που ταξινομήθηκαν ως παθολογικά από το μοντέλο 3-SVM-HD και 4-SVM-HD, αντίστοιχα. Για την αναφορά στα μοντέλα αυτά χρησιμοποιείται η κωδική ονομασία 3-SVM-DD-B και 4-SVM-DD-B, αντίστοιχα. Ο συνδυασμός των μοντέλων 3-SVM-HD με το 3-SVM-HD-(A ή B) οδηγεί σε ένα δύο βημάτων SVM

μοντέλο για την επίλυση του προβλήματος των τριών ομάδων. Αντίστοιχα, ο συνδυασμός του μοντέλου 4-SVM-HD με το 4-SVM-DD-(A ή B) είχε σαν αποτέλεσμα το δύο βημάτων SVM μοντέλο για την επίλυση του προβλήματος των 4 ομάδων.

Για την κατασκευή των βέλτιστων μοντέλων εξετάστηκαν διαφορετικοί αλγόριθμοι βελτιστοποίησης (QP, SMO, LS) σε συνδυασμό με διαφορετικές συναρτήσεις πυρήνα (γραμμική, τετραγωνική, Gaussian ακτινική συνάρτηση, πολυωνυμική τρίτου βαθμού) και με διαφορετικές τιμές για την παράμετρο  $C_{SVM}$  ( $2^{-5}, 2^{-3}, \dots, 2^{13}, 2^{15}$ ). Για την εκπαίδευση και τον έλεγχο των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα δεδομένα που προήλθαν από τα λειτουργικά δεδομένα. Ως μέθοδοι αξιολόγησης των μεμονωμένων μοντέλων SVM εφαρμόστηκαν το 10 fold stratified cross validation (10FSCV) και η τεχνική Leave-One-Out (LOO), ενώ για την αξιολόγηση των two-stage SVM μοντέλων, όπου είναι αυτά τα οποία τελικά και χρησιμοποιήθηκαν στην προτεινόμενη μεθοδολογία (σκιασμένα κελιά του Πίνακα 5.7), χρησιμοποιήθηκε μόνο η τεχνική 10FSCV. Ο λόγος για την ενέργεια αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι τα μεμονωμένα μοντέλα έδωσαν καλύτερα αποτελέσματα για το 10FSCV σε σχέση με το LOO. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους Πίνακες 5.7 και 5.8, αντίστοιχα.

Πίνακας 5.7 Αποτελέσματα ταξινόμησης χρησιμοποιώντας SVM και 10FSCV.

<b>Μόνο τα χαρακτηριστικά από τις λειτουργικές εικόνες</b>			
<b>Πρόβλημα</b>	<b>Μοντέλο</b>	<b>Σύνολο δεδομένων</b>	<b>Ακρίβεια (Acc)</b>
2 ομάδες	2-SVM - HD	108x(14+κλάση)	86%
	2-SVM - DD <sup>a</sup>	52x(17+κλάση)	87%
3 ομάδες	3-SVM - HD	108x(17+κλάση)	88%
	3-SVM-DD - A <sup>b</sup>	52x(17+κλάση)	84%
	3-SVM-HD-DD - A <sup>b</sup>	108x(17+κλάση)	95%
	3-SVM-HD-DD - B <sup>b</sup>	108x(17+κλάση)	94%
4 ομάδες	4-SVM - HD	164x(15+κλάση)	91%
	4-SVM-DD - A <sup>c</sup>	52x(17+κλάση)	83%
	4-SVM-HD-DD - A <sup>c</sup>	164x(15+κλάση)	91%
	4-SVM-HD-DD - B <sup>c</sup>	164x(15+κλάση)	73%

<sup>a</sup> διαχωρισμός παθολογικών ατόμων με χρήση των χαρακτηριστικών των 2 ομάδων

<sup>b</sup> διαχωρισμός παθολογικών ατόμων με χρήση των χαρακτηριστικών των 3 ομάδων

<sup>c</sup> διαχωρισμός παθολογικών ατόμων με χρήση των χαρακτηριστικών των 4 ομάδων

Πίνακας 5.8 Αποτελέσματα ταξινόμησης χρησιμοποιώντας SVM και LOO.

Μόνο τα χαρακτηριστικά από τις λειτουργικές εικόνες			
Πρόβλημα	Μοντέλο	Σύνολο δεδομένων	Ακρίβεια (Acc)
2 ομάδες	2-SVM - HD	108x(14+κλάση)	83%
	2-SVM - DD <sup>a</sup>	52x(17+κλάση)	88%
3 ομάδες	3-SVM - HD	108x(17+κλάση)	73%
	3-SVM-DD - A <sup>b</sup>	52x(17+κλάση)	77%
	3-SVM-HD-DD - A <sup>b</sup>	108x(17+κλάση)	-
	3-SVM-HD-DD - B <sup>b</sup>	108x(17+κλάση)	-
4 ομάδες	4-SVM - HD	164x(15+κλάση)	69%
	4-SVM-DD - A <sup>c</sup>	52x(17+κλάση)	68%
	4-SVM-HD-DD - A <sup>c</sup>	164x(15+κλάση)	-
	4-SVM-HD-DD - B <sup>c</sup>	164x(15+κλάση)	-

<sup>a</sup> διαχωρισμός παθολογικών ατόμων με χρήση των χαρακτηριστικών των 2 ομάδων

<sup>b</sup> διαχωρισμός παθολογικών ατόμων με χρήση των χαρακτηριστικών των 3 ομάδων

<sup>c</sup> διαχωρισμός παθολογικών ατόμων με χρήση των χαρακτηριστικών των 4 ομάδων

### 5.2.5 Σύγκριση των αλγορίθμων ταξινόμησης

Για την ταξινόμηση των συμμετεχόντων σε φυσιολογικούς και παθολογικούς και για τον προσδιορισμό του σταδίου εξέλιξης της νόσου Alzheimer στους παθολογικούς χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά μοντέλα ταξινομητών: οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης και τα τυχαία δάση. Η σύγκριση έγινε αρχικά μεταξύ των μηχανών διανυσμάτων υποστήριξης και των τυχαίων δασών και στη συνέχεια συγκρίθηκαν και με τις τροποποιήσεις του αλγορίθμου των τυχαίων δασών αλλά και με τα αποτελέσματα τα οποία έδωσαν οι κανόνες οι οποίοι εξήχθησαν. Οι κλασικός αλγόριθμος των τυχαίων δασών και οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης αξιολογήθηκαν με τη χρήση των τεχνικών 10FSCV, ενώ οι τροποποιήσεις του αλγορίθμου τυχαίων δασών μόνο με την 10FSCV τεχνική.

Ο Πίνακας 5.9 παρουσιάζει τη σύγκριση του κλασικού αλγορίθμου τυχαίων δασών με τις SVM. Από τα αποτελέσματα παρατηρείται ότι ο αλγόριθμος τυχαίων δασών δίνει καλύτερα αποτελέσματα από τις μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης. Οι διαφορές είναι σημαντικές κυρίως στην περίπτωση που χρησιμοποιείται η τεχνική LOO. Στην περίπτωση του 10FSCV υπάρχουν μικρές διαφορές μεταξύ των δύο αλγορίθμων με μόνη εξαίρεση στο πρόβλημα των τεσσάρων ομάδων όπου οι μηχανές

διανυσμάτων υποστήριξης διαχωρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια το στάδιο εξέλιξης της νόσου.

Στον Πίνακα 5.9 τα αποτελέσματα έχουν προκύψει διασπώντας το πρόβλημα σε υπο-προβλήματα των δύο ομάδων (φυσιολογικοί – παθολογικοί και παθολογικοί σε πρώιμο στάδιο – παθολογικοί σε προχωρημένο στάδιο). Η συγκεκριμένη ενέργεια οφείλεται στο γεγονός ότι οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης λειτουργούν για προβλήματα δύο κλάσεων. Προκειμένου να επιλύσουν προβλήματα περισσότερων των δυο κλάσεων αναπτύχθηκε ένα δύο βημάτων SVM μοντέλο το οποίο περιγράφηκε στην ενότητα 5.2.4. Τα αποτελέσματα του μοντέλου αυτού και η σύγκρισή του με τα τυχαία δάση και τους κανόνες παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.10. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα τυχαία δάση και οι κανόνες αντιμετωπίζουν το πρόβλημα ενιαία χωρίς να χρειάζεται να το διασπάσουν σε υπο-προβλήματα, γεγονός το οποίο συνεπάγεται ότι εκπαιδεύεται ένα μοντέλο, με τις ίδιες παραμέτρους.

Τα αποτελέσματα των κανόνων παρουσιάζονται αναλυτικά στην ενότητα 5.2.6.

Πίνακας 5.9 Σύγκριση SVM και κλασσικού αλγορίθμου τυχαίων δασών.

Πρόβλημα	Μέθοδος							
	SVM				Classical RF			
2 ομάδων	2-SVM-HD		2-SVM-DD <sup>a</sup>		RF		RF	
	LOO	83%	LOO	88%	LOO	86%	LOO	91%
	FSCV	86%	FSCV	87%	FSCV	84%	FSCV	90%
3 ομάδων	3-SVM-HD		3-SVM-DD-A <sup>b</sup>		RF		RF	
	LOO	73%	LOO	77%	LOO	85%	LOO	83%
	FSCV	88%	FSCV	84%	FSCV	86%	FSCV	83%
4 ομάδων	4-SVM-HD		4-SVM-DD-A <sup>c</sup>		RF		RF	
	LOO	69%	LOO	68%	LOO	93%	LOO	77%
	FSCV	91%	FSCV	83%	FSCV	93%	FSCV	79%

<sup>a</sup> διαχωρισμός παθολογικών ατόμων με χρήση των χαρακτηριστικών των 2 ομάδων

<sup>b</sup> διαχωρισμός παθολογικών ατόμων με χρήση των χαρακτηριστικών των 3 ομάδων

<sup>c</sup> διαχωρισμός παθολογικών ατόμων με χρήση των χαρακτηριστικών των 4 ομάδων

Πίνακας 5.10 Σύγκριση two-stage SVM με τα τυχαία δάση και κανόνες.

Πρόβλημα	Μέθοδος			
	SVM	Classical RF	Τροποποιήσεις RF	Κανόνες
2 ομάδων	86%	84%	98% (me with wv-3)	94%
3 ομάδων	94%*	78%	87% (me with wv-3)	97%
4 ομάδων	73%*	85%	94% (RF with wv-3)	99%

\*two-stage SVM

### 5.2.6 Αποτελέσματα εφαρμογής των κανόνων που εξήχθησαν

Για κάθε ένα από τα τρία προβλήματα δημιουργήθηκε ένα διαφορετικό δάσος χρησιμοποιώντας ένα διαφορετικό υποσύνολο επιλεγμένων χαρακτηριστικών και ένα διαφορετικό αριθμό δέντρων. Από τα τρία τυχαία δάση που δημιουργήθηκαν εξήχθησαν κανόνες με τη διαδικασία που περιγράφηκε στην ενότητα 4.6. Οι κανόνες που προέκυψαν εφαρμόστηκαν στα σύνολα δεδομένων των αντίστοιχων προβλημάτων και προέκυψαν οι Πίνακες 5.11, 5.12 και 5.13. Για την αξιολόγηση των κανόνων χρησιμοποιήθηκαν τα μέτρα της ευαισθησίας, της εξειδίκευσης, της ακρίβειας και της θετικής προγνωστικής αξίας (PPV). Η θετική προγνωστική αξία δίνεται από τη σχέση:

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \quad (5.4)$$

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού των κανόνων που δημιουργήθηκαν εφαρμόστηκε ένα επιπλέον βήμα επεξεργασίας. Επιλέχθηκαν οι κανόνες οι οποίοι συνθέτονται από χαρακτηριστικά τα οποία είναι κοινά και για τα τρία προβλήματα (2, 3 και 4 ομάδων) οι οποίοι έχουν βάρος μεγαλύτερο ίσο του 5. Η διαδικασία αυτή είχε ως αποτέλεσμα να επιλεγούν 7 κανόνες οι οποίοι αποφασίζουν για τα νεαρά φυσιολογικά άτομα (οι κανόνες προήλθαν από το τυχαίο δάσος για το πρόβλημα των 4 ομάδων), 8 κανόνες οι οποίοι αποφασίζουν για τα να ηλικιωμένα φυσιολογικά άτομα (συνδυασμός από κανόνες που δημιουργήθηκαν από τα τυχαία δάση για το πρόβλημα των 2, 3 και 4 ομάδων), 9 κανόνες οι οποίοι αποφασίζουν για τους



ηλικιωμένους παθολογικούς σε πρώιμο στάδιο (CDR 0.5) και 9 κανόνες οι οποίοι αποφασίζουν για τους ηλικιωμένους παθολογικούς σε προχωρημένο στάδιο (CDR 1). Οι τελευταίοι 18 κανόνες προέκυψαν από τα δάση που δημιουργήθηκαν για το πρόβλημα των 3 και 4 ομάδων αντίστοιχα. Συνολικά δημιουργήθηκαν, 33 κανόνες οι οποίοι αξιολογήθηκαν με τον ακόλουθο τρόπο. Αρχικά δημιουργήθηκε ένα σύνολο δεδομένων το οποίο αποτελούνταν από 164 δείγματα και κάθε δείγμα ήταν ένα διάλυμα 13 χαρακτηριστικών. Κάθε δείγμα του συνόλου αξιολογήθηκε από τους κανόνες και τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.14.

Τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν από την εφαρμογή των κανόνων είναι πολύ υψηλά παρόλα αυτά όμως θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι κανόνες θα πρέπει να αξιολογηθούν και σε νέα σύνολα δεδομένων προκειμένου να γενικευθούν και να έχουν εφαρμογή στην κλινική πράξη.

Πίνακας 5.11 Αποτελέσματα εφαρμογής κανόνων για το πρόβλημα των 2 ομάδων.

Πρόβλημα 2 ομάδων	Ηλικιωμένοι φυσιολογικοί	Ηλικιωμένοι παθολογικοί
Ηλικιωμένοι φυσιολογικοί	52	4
Ηλικιωμένοι παθολογικοί	2	50
Μέτρα αξιολόγησης		
<b>Ευαισθησία</b>	<b>Εξειδίκευση</b>	<b>Ακρίβεια</b>
96%	93%	94,44%

Πίνακας 5.12 Αποτελέσματα εφαρμογής κανόνων για το πρόβλημα των 3 ομάδων.

Πρόβλημα 3 ομάδων	Ηλικιωμένοι φυσιολογικοί	Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 0.5	Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 1
Ηλικιωμένοι φυσιολογικοί	56	0	0
Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 0.5	2	26	0
Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 1	0	1	23
<b>Μέτρα αξιολόγησης</b>			
<b>Ευαισθησία</b> cl=1 100%	<b>Ευαισθησία</b> cl=2 93%	<b>Ευαισθησία</b> cl=3 96%	
<b>Εξειδίκευση</b> cl=1 96%	<b>Εξειδίκευση</b> cl=2 99%	<b>Εξειδίκευση</b> cl=3 100%	<b>Ακρίβεια</b> 97%
<b>Θετική προγνωστική αξία PPV</b> cl=1 97%	<b>Θετική προγνωστική αξία PPV</b> cl=2 96%	<b>Θετική προγνωστική αξία PPV</b> cl=3 100%	

Πίνακας 5.13 Αποτελέσματα εφαρμογής κανόνων για το πρόβλημα των 4 ομάδων.

Πρόβλημα 4 ομάδων		Φυσιολογικά άτομα		Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 0.5	Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 1
		Νεαρά	Ηλικιωμένα		
Φυσιολογικά άτομα	Νεαρά	56	0	0	0
	Ηλικιωμένα	0	56	0	0
Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 0.5		0	1	27	0
Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 1		0	1	0	23
<b>Μέτρα αξιολόγησης</b>					
<b>Ευαισθησία</b> cl=1 100%	<b>Ευαισθησία</b> cl=2 100%	<b>Ευαισθησία</b> cl=3 96.43%	<b>Ευαισθησία</b> cl=4 95.83%		
<b>Εξειδίκευση</b> cl=1 100%	<b>Εξειδίκευση</b> cl=2 98%	<b>Εξειδίκευση</b> cl=3 100%	<b>Εξειδίκευση</b> cl=4 100%	<b>Ακρίβεια</b> 98,78%	
<b>Θετική προγνωστική αξία PPV</b> cl=1 100%	<b>Θετική προγνωστική αξία PPV</b> cl=2 96.55%	<b>Θετική προγνωστική αξία PPV</b> cl=3 100%	<b>Θετική προγνωστική αξία PPV</b> cl=4 100%		

Πίνακας 5.14 Αποτελέσματα εφαρμογής του τελικού συνόλου κανόνων.

Πρόβλημα 4 ομάδων		Φυσιολογικά άτομα		Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 0.5	Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 1
		Νεαρά	Ηλικιωμένα		
Φυσιολογικά άτομα	Νεαρά	56	0	0	0
	Ηλικιωμένα	0	56	0	0
Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 0.5		0	1	26	1
Ηλικιωμένοι παθολογικοί με CDR 1		0	1	0	23
Μέτρα αξιολόγησης					
Ευαισθησία cl=1 100%	Ευαισθησία cl=2 100%	Ευαισθησία cl=3 92.86%	Ευαισθησία cl=4 95.83%		
Εξειδίκευση cl=1 100%	Εξειδίκευση cl=2 97.22%	Εξειδίκευση cl=3 100%	Εξειδίκευση cl=4 100%	Ακρίβεια 98,17%	
Θετική προγνωστική αξία PPV cl=1 100%	Θετική προγνωστική αξία PPV cl=2 94,92%	Θετική προγνωστική αξία PPV cl=3 100%	Θετική προγνωστική αξία PPV cl=4 100%		

### 5.2.7 Σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τη βιβλιογραφία

Πέρα από την ποιοτική σύγκριση, η οποία αναφέρθηκε στην αρχή του κεφαλαίου 4, της προτεινόμενης μεθοδολογίας με αυτές που έχουν ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία, στην παρούσα ενότητα, παρουσιάζεται μία ποσοτική σύγκριση χρησιμοποιώντας με βάση την ευαισθησία και τη εξειδίκευση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μόνο τρεις από τις εργασίες [103, 110, 111] που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία έχει χρησιμοποιήσει την ίδια ομάδα συμμετεχόντων με αυτή που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διδακτορική διατριβή. Στον Πίνακα 5.15 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης.

Πίνακας 5.15 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία.

Μέθοδος	Σύνολο δεδομένων	Προσέγγιση	Ευαισθησία	Εξειδίκευση
<b>Προτεινόμενη Τυχαία δάση[117]</b>	<i>Washington University data</i> 14 ηλικιωμένοι φυσιολογικοί 7 ηλικιωμένοι με CDR 0.5 6 ηλικιωμένοι με CDR 1	Προεπεξεργασία Μοντελοποίηση Εξαγωγή χαρακτηριστικών Επιλογή χαρακτηριστικών Ταξινόμηση με τυχαία δάση	94%	97%
<b>Προτεινόμενη Κανόνες [117]</b>		Προεπεξεργασία Μοντελοποίηση Εξαγωγή χαρακτηριστικών Επιλογή χαρακτηριστικών Ταξινόμηση με τυχαία δάση Εξαγωγή κανόνων	96%	93%
<b>Προτεινόμενη SVM [117]</b>		Προεπεξεργασία Μοντελοποίηση Εξαγωγή χαρακτηριστικών Επιλογή χαρακτηριστικών Ταξινόμηση με SVM	88%	87%
<b>Supekar et al (2008)[105]</b>	18 ηλικιωμένοι φυσιολογικοί 21 ηλικιωμένοι παθολογικοί	Προεπεξεργασία Διαχωρισμός σε ανατομικές περιοχές Κατασκευή του δικτύου Υπολογισμός των μέτρων που χαρακτηρίζουν το δίκτυο	72%	78%
<b>Greicius et al.(2004)[103]</b>	<i>Washington University data</i> 14 ηλικιωμένοι φυσιολογικοί 7 ηλικιωμένοι με CDR 0.5	Προεπεξεργασία ICA Επιλογή του καλύτερου συστατικού	85%	77%

Μέθοδος	Σύνολο δεδομένων	Προσέγγιση	Ευαισθησία	Εξειδίκευση
	6 ηλικιωμένοι με CDR 1	Goodness-of-fit ανάλυση		
	Resting state data 7 ηλικιωμένοι φυσιολογικοί 9 ηλικιωμένοι παθολογικοί		89%	100%
Li et al.(2002)[108]	9 ηλικιωμένοι φυσιολογικοί 10 ηλικιωμένοι με τη νόσο Alzheimer 5 ηλικιωμένοι με ήπια νοητική διαταραχή	Επιλογή περιοχής ενδιαφέροντος Εξαγωγή των χρονοσειρών από την περιοχή Φιλτράρισμα των χρονοσειρών Δείκτης COSLOF	80%	90%
Xu et al.(2008) [109]	9 ηλικιωμένοι φυσιολογικοί 10 ηλικιωμένοι με τη νόσο Alzheimer 8 ηλικιωμένοι με ήπια νοητική διαταραχή	Επιλογή περιοχής ενδιαφέροντος Εξαγωγή των χρονοσειρών από την περιοχή Φιλτράρισμα των χρονοσειρών Δείκτης ολίσθησης φάσης	-	-
Wang et al.(2006) [106]	14 ηλικιωμένοι φυσιολογικοί 14 ηλικιωμένοι παθολογικοί	Κατασκευή του task positive και του task negative δικτύου Υπολογισμός μέσης χρονοσειράς για κάθε περιοχή του δικτύου Υπολογισμός των συντελεστών συσχέτισης για κάθε ζεύγος περιοχών Εφαρμογή του μετασχηματισμού r-to-z Εφαρμογή ενός δείγματος t-test Ανάλυση γραμμικού διαχωρισμού	<b>Ρυθμός σωστής πρόβλεψης</b>	
			<b>Φυσιολογικά άτομα</b>	72%

Μέθοδος	Σύνολο δεδομένων	Προσέγγιση	Ευαισθησία	Εξειδίκευση
		Pseudo-Fisher	<b>Παθολογικά άτομα</b>	93%
<b>Chen et al. (2007) [110]</b>	<i>Washington University data</i> 14 ηλικιωμένοι φυσιολογικοί 7 ηλικιωμένοι με CDR 0.5 6 ηλικιωμένοι με CDR 1	<p>Εξαγωγή χαρακτηριστικών: χάρτης ενεργοποίησης του ασθενούς. Επιλογή χαρακτηριστικών: περιοχές ενδιαφέροντος οι οποίες εντοπίζονται με τη χρήση ενός Bayesian network ταξινομητής με δομή αναστραμμένου δέντρου Ταξινόμηση:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>δέχεται ως είσοδο τον χάρτη ενεργοποίησης ενός ασθενούς</li> <li>εντοπίζει τις περιοχές και την κατάστασή τους (R=0 δηλώνει ότι η κατάσταση είναι off, R=1 δηλώνει ότι η κατάσταση είναι on)</li> <li>Χρησιμοποιεί έναν Bayesian network ταξινομητή για να αποφασίσει αν ο ασθενής είναι υγιής ή παθολογικός</li> </ul>	<b>Ακρίβεια (Leave One Out Cross Validation)</b>	81%
			<b>Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve - AUC)</b>	71%

Μέθοδος	Σύνολο δεδομένων	Προσέγγιση	Ευαισθησία	Εξειδίκευση
<b>Burge et al. (2009)[111]</b>	<i>Washington University data</i> 14 ηλικιωμένοι φυσιολογικοί 7 ηλικιωμένοι με CDR 0.5 6 ηλικιωμένοι με CDR 1	Κατασκευή ενός διακριτού δυναμικού Bayesian δικτύου για να εντοπίσει λειτουργικές συσχετίσεις ανάμεσα σε περιοχές ενδιαφέροντος. Χρησιμοποιεί το αποτέλεσμα του προηγούμενου βήματος ώστε να εκπαιδεύσει ένα Bayesian network το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση ενός ατόμου ως υγιές ή παθολογικό.	<b>Ακρίβεια</b>	70%
			<b>Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve - AUC)</b>	64%
<b>Zang et al.(2010)[107]</b>	16 με <i>mild Alzheimer</i> 11 με <i>moderate Alzheimer</i> 12 με <i>severe Alzheimer</i> 16 φυσιολογικά	Προεπεξεργασία των εικόνων Φιλτράρισμα των δεδομένων που αντιστοιχούσαν στην φαιά ουσία Κλιμάκωση της φωτεινότητας των εικονοστοιχείων Επιλογή της περιοχής ενδιαφέροντος (οπίσθιος ζωνωτός φλοιός) Εξαγωγή των γραμμικών συντελεστών συσχέτισης Pearson μεταξύ των χρονοσειρών της περιοχής ενδιαφέροντος Εφαρμογή του μετασχηματισμού Fisher r- to - z Χρήση στατιστικής ανάλυσης	-	-

Η σύγκριση των μεθόδων αφορά μόνο το πρόβλημα των δύο ομάδων διότι οι μέθοδοι της βιβλιογραφίας εστιάζουν στο να διαγνώσουν αν υπάρχει η νόσος και όχι σε ποιο στάδιο εξέλιξης βρίσκεται. Εξαίρεση αποτελεί η τελευταία εργασία των Zang *et al.* [107] η οποία περιέχει στη μελέτη της ασθενείς σε διαφορετικά στάδια της νόσου. Παρόλα αυτά όμως δεν διαφοροποιεί τις ομάδες ασθενών μεταξύ τους και από τους φυσιολογικούς αλλά μελετάει τι διαφοροποιείται μεταξύ αυτών. Από τη σύγκριση παρατηρούμε ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία, και με τις τρεις εκδοχές (τυχαία δάση, κανόνες, SVM), δίνει καλύτερα αποτελέσματα από τις υπόλοιπες.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στον παρόν κεφάλαιο διαπιστώνουμε ότι οι τροποποιήσεις των μηχανισμών κατασκευής και ψηφοφορίας των τυχαίων δασών οδηγούν σε πολύ καλά αποτελέσματα όσον αφορά τη διάγνωση της νόσου Alzheimer. Για το σκοπό αυτό οδηγηθήκαμε στην περαιτέρω τροποποίηση των μηχανισμών αυτών θέλοντας να επιτύχουμε τα βέλτιστα αποτελέσματα. Η διαδικασία αυτή είχε ως αποτέλεσμα να οδηγηθούμε σε βελτιώσεις των υπάρχοντων τροποποιήσεων αλλά και στην παρουσίαση νέων οι οποίες περιγράφονται λεπτομερώς στο Κεφάλαιο 6.





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ ΤΥΧΑΙΩΝ ΔΑΣΩΝ

---

6.1 Τροποποιήσεις του μηχανισμού κατασκευής των ταξινομητών των τυχαίων δασών

6.2 Τροποποιήσεις του μηχανισμού ψηφοφορίας των τυχαίων δασών

6.3 Τροποποιήσεις του μηχανισμού κατασκευής και ψηφοφορίας των τυχαίων δασών

---

Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί πολλές μέθοδοι που αφορούν την κατασκευή συλλογικών ταξινομητών. Οι μέθοδοι αυτοί κατηγοριοποιούνται σε αυτές που: α) διαχειρίζονται τα δείγματα εκπαίδευσης (training examples to generate multiple hypotheses), β) διαχειρίζονται τα χαρακτηριστικά εισόδου, γ) διαχειρίζονται τις τιμές της μεταβλητής εξόδου, δ) εισάγουν τυχειότητα στον αλγόριθμο μάθησης και ε) χρησιμοποιούν Bayesian ψηφοφορία [253]. Οι πιο γνωστές μέθοδοι για τη δημιουργία συλλογικών ταξινομητών είναι οι: Bagging [256], Boosting [257] και Random Subspace [259].

Ένα τυπικό πλαίσιο συλλογικού ταξινομητή περιέχει τα ακόλουθα δομικά στοιχεία: α) **Σύνολο εκπαίδευσης** είναι το σύνολο δεδομένων βάση του οποίου γίνεται η εκπαίδευση του συλλογικού ταξινομητή, β) **Αλγόριθμος εκπαίδευσης** είναι ένας αλγόριθμος επαγωγής ο οποίος λαμβάνει ένα σύνολο εκπαίδευσης και σχηματίζει έναν ταξινομητή ο οποίος αναπαριστά τη γενικευμένη σχέση μεταξύ των γνωρισμάτων εισόδου και της μεταβλητής ταξινόμησης, γ) **Μηχανισμός δημιουργίας συλλογής** είναι υπεύθυνος για την δημιουργία ποικιλόμορφων ταξινομητών, δ) **Μηχανισμός συνδυασμού ταξινομητών** είναι υπεύθυνος για το συνδυασμό των ταξινομήσεων που δίνουν οι διάφοροι ταξινομητές [236].

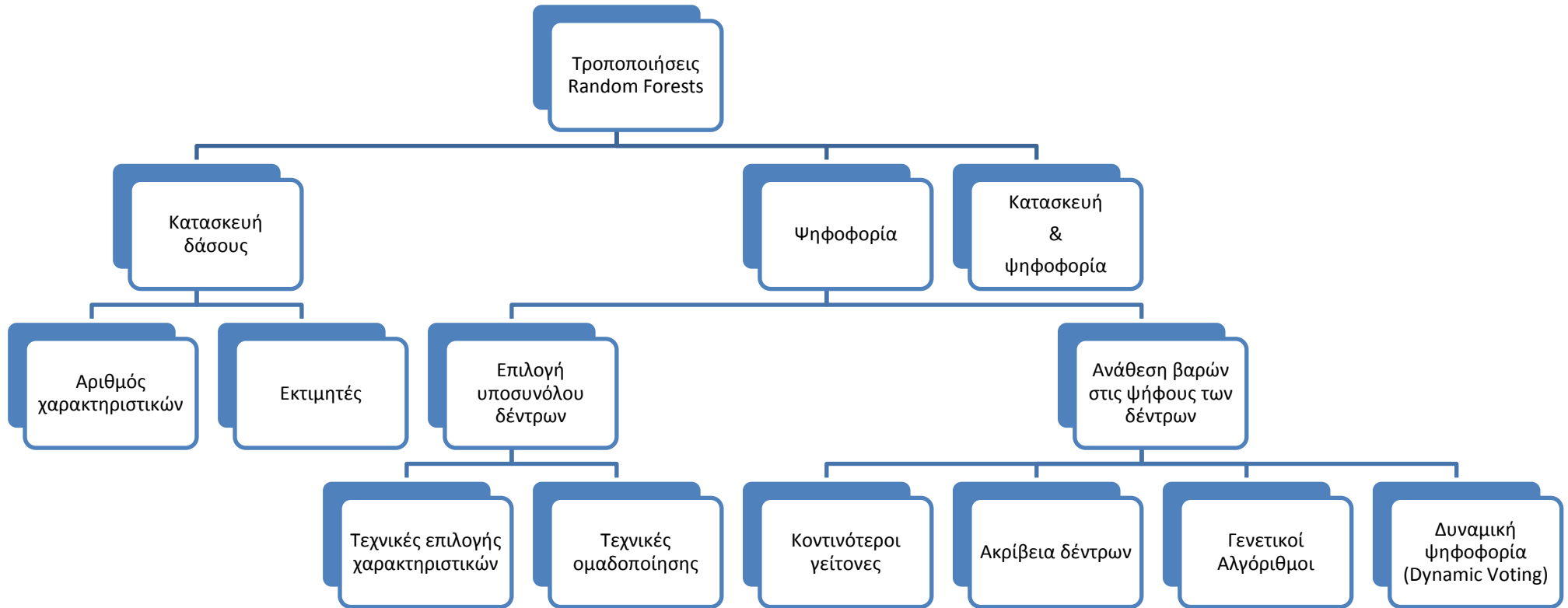
Η φύση του κάθε δομικού στοιχείου και ο τρόπος που συνδέονται μεταξύ τους χαρακτηρίζει το σχεδιασμό του συλλογικού ταξινομητή. Η ακόλουθη λίστα περιγράφει τις βασικές ιδιότητες: α) **Εξάρτηση ταξινομητών:** πως ο ένας ταξινομητής επηρεάζει τον άλλο. Οι ταξινομητές μπορεί να είναι εξαρτημένοι ή ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλο, β) **Ποικιλομορφία:** για να είναι πιο αποτελεσματική η συλλογή θα πρέπει να υπάρχει κάποια μορφή ποικιλομορφίας μεταξύ των ταξινομητών. Η ποικιλομορφία μπορεί να επιτευχθεί αναπαριστώντας με διαφορετικό τρόπο τα δεδομένα εισόδου, παραλλάσσοντας το σχεδιασμό εκπαίδευσης ή προσθέτοντας μια ποινή στις εξόδους, γ) **Μέγεθος συλλογής:** αφορά τον αριθμό των ταξινομητών που συμμετέχουν στη συλλογή και πως θα απομακρυνθούν από τη συλλογή οι μη επιθυμητοί ταξινομητές, δ) **Μέγεθος αλγορίθμου εκπαίδευσης:** υποδεικνύει τη σχέση μεταξύ του μηχανισμού δημιουργίας της συλλογής και του αλγορίθμου εκπαίδευσης ο οποίος χρησιμοποιείται. Ορισμένοι συλλογικοί ταξινομητές έχουν σχεδιαστεί ειδικά για ένα συγκεκριμένο αλγόριθμο εκπαίδευσης και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλοι, ε) **Χρήση μηχανισμού σύνθεσης ταξινομητών:** καθορίζει τη σχέση μεταξύ του μηχανισμού δημιουργίας της συλλογής και του μηχανισμού συνδυασμού των ταξινομητών της συλλογής, ζ) **Επικάλυψη δεδομένων εκπαίδευσης:** υποδεικνύει ποιο κομμάτι των δεδομένων εισόδου το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την δημιουργία ενός συγκεκριμένου ταξινομητή χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση και άλλων ταξινομητών [236].

Οι δύο πρώτες ιδιότητες σχετίζονται στενά. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί κάποιος να ισχυριστεί ότι οποιαδήποτε αποτελεσματική μέθοδος για την δημιουργία ποικιλομορφίας οδηγεί σε εξαρτημένους ταξινομητές (διαφορετικά η ποικιλομορφία η οποία επιτυγχάνεται οφείλεται στην τύχη). Παρόλα αυτά όπως θα εξηγηθεί στη συνέχεια (παράγραφο 6.2) μπορεί να δημιουργηθούν οι ταξινομητές ανεξάρτητα και στη συνέχεια μέσω μιας διαδικασίας μεθ-επεξεργασίας να επιλεγθούν οι ταξινομητές που παρέχουν τη μεγαλύτερη ποικιλομορφία. Φυσικά ίσως υπάρχουν άλλες ιδιότητες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διαφοροποιήσουν ένα συλλογικό σχήμα.

Η τεχνική των τυχαίων δασών ανήκει στην κατηγορία των Random Subspace μεθόδων [259], όπου κάθε μέλος της συλλογής (δέντρο απόφασης) δομείται σε ένα διαφορετικό υποσύνολο χαρακτηριστικών το οποίο επιλέγεται τυχαία από το αρχικό σύνολο χαρακτηριστικών. Ένα κοινό χαρακτηριστικό αυτής της κατηγορίας μεθόδων είναι ότι οι ταξινομητές της συλλογής μπορεί να δομηθούν παράλληλα και

ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο. Για την εκπαίδευση του κάθε δέντρου απόφασης επιλέγεται ένα bootstrap δείγμα του συνόλου δεδομένων. Σύμφωνα με τη διαδικασία αυτή κάποια δείγματα θα επιλεγθούν παραπάνω από μία φορά και κάποια δείγματα δεν θα επιλεγθούν καθόλου. Κατά μέσο όρο θα επιλεγθούν τα  $2/3$  των παρατηρήσεων. Το  $1/3$  που δε θα επιλεγθεί καλείται “out-of-bag” δείγματα. Οι αποφάσεις των δέντρων των τυχαίων δασών συνδυάζονται με τη μέθοδο της απλής ψηφοφορίας. Κάθε δέντρο ψηφίζει για την κλάση στην οποία ανήκει το δείγμα και η προβλεπόμενη κλάση είναι αυτή η οποία συγκέντρωσε τις περισσότερες ψήφους.

Από τις ιδιότητες ενός συλλογικού ταξινομητή που αναφέρθηκαν προηγουμένως αυτές που επηρεάζουν την απόδοση των τυχαίων δασών είναι η ποικιλομορφία, η εξάρτηση των ταξινομητών και ο τρόπος που αυτοί συνδυάζονται προκειμένου να προκύψει η τελική απόφαση ταξινόμησης. Στον παρόν κεφάλαιο θα παρουσιαστούν τροποποιήσεις του αλγορίθμου τυχαίων δασών οι οποίες στοχεύουν στην βελτίωση είτε μόνο του μηχανισμού δημιουργίας των μελών της συλλογής είτε μόνο του μηχανισμού συνδυασμού των ταξινομητών, είτε στη βελτίωση και των δύο μηχανισμών ταυτόχρονα [251]. Στο Σχήμα 6.1 παρουσιάζεται μια κατηγοριοποίηση των τροποποιήσεων, ενώ οι τροποποιήσεις που ανήκουν σε κάθε κατηγορία παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.1.



Σχήμα 6.1 Κατηγοριοποίηση τροποποιήσεων του αλγορίθμου τυχαίων δασών.

Πίνακας 6.1 Τροποποιήσεις του αλγορίθμου τυχαίων δασών.

<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Α: Κατασκευή δάσους</b>	<b>Προτεινόμενες στην παρούσα διατριβή</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β: Ψηφοφορία</b>	<b>Προτεινόμενες στην παρούσα διατριβή</b>
RF with ReliefF		1	
RF with me		2	
RK- RF		3	✓
RK – RF with me	✓	4	
Rotation Forest	✓	5	
		6	
		SFS – RF	
		SBS – RF	
		Modified SFS – RF	✓
		Modified SBS – RF	✓
		Optimal RF	✓
		Clustering - RF	✓
		RF: Random Forest	
		me: multiple estimators	
		wv: weighted voting	
		SFS: Sequential Forward Selection	
		SBS: Sequential Backward Selection	
		RK: Random <i>K</i>	

Οι τροποποιήσεις που προτείνονται στην παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελούν είτε βελτιώσεις τροποποιήσεων που έχουν ήδη προταθεί στη βιβλιογραφία (Κατηγορία Α και Β) είτε τροποποιήσεις οι οποίες προτείνονται για πρώτη φορά στην παρούσα διατριβή (Κατηγορία Β και Γ).

### 6.1 Τροποποιήσεις του μηχανισμού κατασκευής των ταξινομητών των τυχαίων δασών

Οι τροποποιήσεις που περιγράφονται στην παρούσα ενότητα στοχεύουν στον να αυξήσουν την ισχύ του κάθε ταξινομητή της συλλογής και να μειώσουν τη μεταξύ τους συσχέτιση. Ο στόχος αυτός μπορεί να επιτευχθεί επηρεάζοντας τη διαδικασία κατασκευής των δέντρων του δάσους και πιο συγκεκριμένα τη διαδικασία

καθορισμού του αριθμού των χαρακτηριστικών που θα συμμετέχουν στη διαμέλιση του κόμβου και τη διαδικασία επιλογής του βέλτιστου χαρακτηριστικού βάση του οποίου θα γίνει η διαμέλιση.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό του αλγορίθμου τυχαίων δασών είναι η τυχαία επιλογή χαρακτηριστικών σε κάθε κόμβο [256]. Σε κάθε βήμα ανάπτυξης ενός δέντρου απόφασης εφαρμόζεται μια κλασική επαναληπτική διαδικασία διαμερισμού η οποία εξετάζει όλα τα χαρακτηριστικά προκειμένου να αποφασίσει την καλύτερη διαμέλιση. Σε αντίθεση ο αλγόριθμος τυχαίων δασών επιλέγει τυχαία ένα αριθμό χαρακτηριστικών σε κάθε κόμβο (συνήθως ο αριθμός ισούται με την τετραγωνική ρίζα του αριθμού των χαρακτηριστικών του συνόλου δεδομένων  $\sqrt{Fs}$ ) και επιλέγει το χαρακτηριστικό που παρέχει την καλύτερη διαμέλιση του κόμβου. Το επίπεδο αυτό της επιπλέον τυχειότητας έχει σαν αποτέλεσμα τα δέντρα του δάσους να είναι λιγότερο όμοια μεταξύ τους και χαρακτηριστικά τα οποία έχουν υψηλό βαθμό συσχέτισης να παρουσιάζουν σχεδόν ισοδύναμο ρόλο (διαφορετικά θα επιλέγονταν συνέχεια τα χαρακτηριστικά τα οποία ήταν λίγο περισσότερο ισχυρά από τα υπόλοιπα). Επομένως, η τυχαία επιλογή χαρακτηριστικών σε κάθε κόμβο οδηγεί σε δέντρα λιγότερο συσχετισμένα και μειώνει το σφάλμα γενίκευσης του αλγορίθμου. Συνεπώς, μία σημαντική παράμετρο του αλγορίθμου τυχαίων δασών είναι ο αριθμός των χαρακτηριστικών  $mf$  που επιλέγονται σε κάθε κόμβο των δέντρων. Μειώνοντας το  $mf$  αυξάνεται η ισχύς των δέντρων και μειώνεται η συσχέτιση, αυξάνοντας το  $mf$  αυξάνονται και τα δύο. Παρόλο που ο καθορισμός της παραμέτρου  $mf$  είναι σημαντικός για την ακρίβεια του συλλογικού ταξινομητή των τυχαίων δασών, η επιλογή της συνήθως γίνεται είτε ακολουθώντας μία ευρετική μέθοδο, όπου εξετάζονται όλες οι τιμές και επιλέγεται αυτή που οδηγεί στα καλύτερα αποτελέσματα, είτε επιλέγοντας εκ των προτέρων μία συγκεκριμένη τιμή η οποία καθορίζεται από τις ακόλουθες σχέσεις:  $\sqrt{Fs}$ ,  $2 * \sqrt{Fs}$ ,  $\log_2(Fs) + 1$ ,  $\frac{1}{2} \sqrt{Fs}$ .

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι πέρα από τον αριθμό των χαρακτηριστικών που θα επιλεγθούν σε κάθε κόμβο είναι εξίσου σημαντικός ο καθορισμός του μέτρου που θα αξιολογήσει τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν και θα αποφασίσει με βάση ποιο χαρακτηριστικό θα επιτευχθεί η καλύτερη ομοιογένεια του κόμβου. Η χρήση μέτρων τα οποία οδηγούν στην επιλογή χαρακτηριστικών τα οποία είναι ισχυρά (προβλέπουν την μεταβλητή ταξινόμησης), μη συσχετισμένα

μεταξύ τους και διαφορετικά σε κάθε κόμβο είναι ο στόχος των εργασιών οι οποίες προσπαθούν να βελτιώσουν την απόδοση του αλγορίθμου τυχαίων δασών.

Όλες οι τροποποιήσεις οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία μελετούν κάθε έναν από τους παραπάνω παράγοντες ξεχωριστά. Πιο συγκεκριμένα, οι Bernard *et al.* [280] πρότειναν σε κάθε κόμβο του δέντρου να μην χρησιμοποιείται ένας συγκεκριμένος, σταθερός αριθμός χαρακτηριστικών αλλά να καθορίζεται τυχαία και να είναι διαφορετικός από κόμβο σε κόμβο. Οι Rodriguez *et al.* [281] τροποποίησαν τη διαδικασία διαμέλισης του κόμβου ώστε να βασίζεται σε ένα γραμμικό συνδυασμό χαρακτηριστικών (Rotation Forest). Ο Marko Robnik-Sikonja [267] εστίασε στο μέτρο αξιολόγησης των χαρακτηριστικών και πρότεινε δύο τροποποιήσεις: RF with ReliefF και το RF with me. Στην πρώτη αντικατέστησε το δείκτη Gini με τον ReliefF και στην δεύτερη τροποποίηση χρησιμοποίησε πολλαπλούς εκτιμητές, διαφορετικούς για κάθε ομάδα δέντρων.

Η εφαρμογή των τροποποιήσεων επέδρασε θετικά στην απόδοση του αλγορίθμου των τυχαίων δασών. Παρόλα αυτά μέχρι στιγμής δεν έχει προταθεί κάποια μέθοδος η οποία να αντιμετωπίζει ταυτόχρονα όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν την κατασκευή των δέντρων του δάσους. Στην παρούσα διδακτορική διατριβή προτείνεται μία τροποποίηση (RK-RF with me) η οποία συνδυάζει την τυχαία επιλογή διαφορετικού αριθμού χαρακτηριστικών σε κάθε κόμβο των δέντρων με την χρήση πολλαπλών εκτιμητών και συγκεκριμένα του Gini index, Gain Ratio, ReliefF, Minimum Discription Length και του Myopic ReliefF [251]. Η συγκεκριμένη τροποποίηση εκμεταλλεύεται τα πλεονεκτήματα των δύο διαφορετικών προσεγγίσεων που προτάθηκαν από τους Bernard *et al.* [280] και τον Marko Robnik-Sikonja [267] και οδηγεί σε δέντρα ισχυρά και μη συσχετισμένα. Η έλλειψη ομοιότητας μεταξύ των δέντρων και η αύξηση της ακρίβειάς τους επιτυγχάνονται από το γεγονός ότι τα δέντρα δομούνται με βάση ένα διαφορετικό μέτρο εκτίμησης οπότε σε κάθε δέντρο θα χρησιμοποιούνται διαφορετικά χαρακτηριστικά στους κόμβους και επιπλέον από το γεγονός ότι χρησιμοποιείται διαφορετικό, τόσο ως προς το μέγεθος όσο και ως προς το περιεχόμενο, υποσύνολο χαρακτηριστικών σε κάθε κόμβο προκειμένου να γίνει η διαμέλιση [251].

Στην παρούσα διατριβή τροποποιήσαμε τη διαδικασία επαγωγής των δέντρων του δάσους η οποία χρησιμοποιείται στο Rotation Forest που προτάθηκε από τους Rodriguez *et al.* [281]. Συγκεκριμένα, το σύνολο χαρακτηριστικών χωρίζεται τυχαία



σε  $k$  υποσύνολα (πρόκειται για μία παράμετρο του αλγορίθμου). Τα υποσύνολα μπορεί να είναι ξένα ή όχι μεταξύ τους. Για να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα για μεγάλη ποικιλομορφία προτιμώνται τα ξένα μεταξύ τους υποσύνολα. Για κάθε τέτοιο υποσύνολο, επιλέγεται τυχαία ένα μη κενό υποσύνολο κλάσεων και στη συνέχεια σχηματίζεται ένα bootstrap δείγμα που αντιστοιχεί στο 75% του αριθμού των δεδομένων. Εφαρμόζεται PCA και αποθηκεύονται οι συντελεστές των βασικών συστατικών. Να σημειωθεί ότι είναι πιθανόν ορισμένες από τις ιδιοτιμές να είναι μηδενικές, για το λόγο αυτό, ίσως να μην υπάρχουν όλα τα διανύσματα. Διατηρούνται όλα τα κυρίαρχα συστατικά. Ο λόγος για τον οποίο ακολουθείται αυτή η προσέγγιση είναι η διατήρηση της διακύμανσης της πληροφορίας των αρχικών δεδομένων στον γραμμικά μετασχηματισμένο χώρο των χαρακτηριστικών. Εφαρμόζοντας PCA σε ένα υποσύνολο κλάσεων αντί σε ολόκληρο το σύνολο είναι μία προσπάθεια να αποφευχθούν όμοιοι συντελεστές στην περίπτωση που επιλέγεται το ίδιο υποσύνολο χαρακτηριστικών για διαφορετικούς ταξινομητές.

Το δέντρο εκπαιδεύεται χρησιμοποιώντας το νέο σύνολο δεδομένων (αυτό που προέκυψε μετά την εφαρμογή της PCA). Για την κατασκευή του δέντρου οι Rodriguez *et al.* [281] χρησιμοποίησαν τον αλγόριθμο J48. Στην παρούσα διατριβή, ο αλγόριθμος αντικαταστάθηκε από τον αλγόριθμο κατασκευής τυχαίων δέντρων που προτάθηκε από τον Breiman (2001) [256]. Η αντικατάσταση αυτή αποσκοπεί ώστε ο κλασσικός αλγόριθμος τυχαίων δασών και ο Rotation Forest [281] να διαφέρουν μόνο ως προς τη διαδικασία καθορισμού του υποσυνόλου χαρακτηριστικών που θα χρησιμοποιηθεί σε κάθε κόμβο. Με την εφαρμογή της PCA στα χαρακτηριστικά εξασφαλίζεται η χαμηλή συσχέτιση μεταξύ των δέντρων γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί σε καλύτερη απόδοση του συλλογικού ταξινομητή που δημιουργείται.

## 6.2 Τροποποιήσεις του μηχανισμού ψηφοφορίας των τυχαίων δασών

Στον αλγόριθμο τυχαίων δασών όλα τα δέντρα του δάσους ψηφίζουν με την ίδια βαρύτητα για την κλάση στην οποία ανήκει το δείγμα προς ταξινόμηση. Η προβλεπόμενη κλάση είναι αυτή που συγκέντρωσε τις περισσότερες ψήφους. Δεδομένου όμως ότι όλα τα δέντρα δεν αποφασίζουν το ίδιο σωστά για όλα τα δείγματα αναπτύχθηκαν αλγόριθμοι οι οποίοι είτε αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων, είτε επιλέγουν ένα υποσύνολο δέντρων προκειμένου να ληφθεί η τελική απόφαση για την ταξινόμηση.

### 6.2.1 Τροποποιήσεις που αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων

Οι τροποποιήσεις που αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων μπορεί να ομαδοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες: α) ανάθεση βαρών βασιζόμενη στους κοντινότερους γείτονες (RF with wv-1 [267], RF with wv-2 [270], RF with wv-3 [251, 271] ), β) ανάθεση βαρών στηριζόμενη στην τοπική ακρίβεια των δέντρων (RF with wv-4) [282], γ) ανάθεση βαρών στηριζόμενη στη διαδικασία δυναμικής ανάθεσης βαρών με επιλογή (RF with wv-5) [273] και δ) ανάθεση βαρών με χρήση τεχνικών βελτιστοποίησης και συγκεκριμένα γενετικών αλγορίθμων (RF with wv-6) [274]. Στις κατηγορίες αυτές ανήκουν έξι διαφορετικές τροποποιήσεις οι οποίες περιγράφηκαν λεπτομερώς στην ενότητα 4.5.2.2. Από τις τροποποιήσεις αυτές η RF with wv-3 προτείνεται στην παρούσα διδακτορική διατριβή και αποτελεί βελτίωση των τροποποιήσεων οι οποίες έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία.

### 6.2.2 Τροποποιήσεις που επιλέγουν υποσύνολα δέντρων των τυχαίων δασών

Για την επιλογή ενός υποσυνόλου δέντρων των τυχαίων δασών έχουν αξιοποιηθεί τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών και ομαδοποίησης. Ο στόχος είναι το υποσύνολο που θα προκύψει να παρέχει μεγαλύτερη ακρίβεια ταξινόμησης από ότι ολόκληρο το δάσος.

Οι τροποποιήσεις οι οποίες προτάθηκαν από τους Bernard *et al.* [283] (SFS-RF, SBS-RF) βασίζονται στην τεχνική της ακολουθιακής πρόσθιας και αντίστροφης επιλογής χαρακτηριστικών. Η προσέγγιση SFS-RF ξεκινάει από ένα κενό σύνολο και επαναληπτικά προσθέτει ένα δέντρο. Αν η προσθήκη βελτιώνει την ακρίβεια της ταξινόμησης του δάσους, που έχει σχηματιστεί μέχρι τότε, το δέντρο γίνεται μέλος του συνόλου διαφορετικά απομακρύνεται. Αντίθετα, η προσέγγιση SBS-RF ξεκινάει από ένα δάσος και επαναληπτικά απομακρύνει ένα δέντρο. Αν η απομάκρυνση συμβάλει στη αύξηση της απόδοσης του τρέχοντος δάσους τότε το δέντρο απομακρύνεται διαφορετικά διατηρείται. Οι δύο προσεγγίσεις τερματίζουν την επαναληπτική διαδικασία όταν έχει εξετασθεί ένα συγκεκριμένος αριθμός δέντρων (ο αριθμός των δέντρων που συνθέτουν το δάσος από το οποίο αναζητάτε το βέλτιστο υποσύνολο). Ένα άλλο κριτήριο τερματισμού το οποίο χρησιμοποιείται συχνά είναι η σύγκλιση της ακρίβειας.

Δεδομένου ότι δεν ενδιαφερόμαστε μόνο τα δέντρα που συμμετέχουν στα δάσος να έχουν υψηλή απόδοση αλλά να μην είναι και συσχετισμένα μεταξύ τους,

στην παρούσα διδακτορική διατριβή προτείνεται μία παραλλαγή των παραπάνω προσεγγίσεων (Modified SFS-RF, Modified SBS-RF). Πιο συγκεκριμένα, η απόφαση για το αν θα προστεθεί ή θα απομακρυνθεί, αντίστοιχα, κάποιο δέντρο δεν εξαρτάται από αν αυξάνεται η ακρίβεια του υπό-δάσους αλλά και από το αν μειώνεται η συσχέτιση [251].

Οι παραπάνω τέσσερις τροποποιήσεις δεν είναι βέλτιστες διότι η ακολουθιακή διαδικασία η οποία εφαρμόζεται έχει σαν αποτέλεσμα η κάθε επανάληψη να εξαρτάται από την προηγούμενη και να μην εξετάζονται όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί δέντρων [283]. Για το λόγο αυτό στην παρούσα διατριβή αναπτύχθηκε η τροποποίηση Optimal RF σύμφωνα με την οποία για κάθε δέντρο που προστίθεται στο υπό-δάσος ελέγχει αν αυξάνει την ακρίβεια και μειώνει τη συσχέτιση. Αν η ακρίβεια αυξάνεται και η συσχέτιση μειώνεται τότε το δέντρο προστίθεται στο υπό-δάσος, διαφορετικά εξετάζονται όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί των δέντρων που υπάρχουν μέχρι στιγμής στο υπό-δάσος. Αυτό επιτυγχάνεται προσθέτοντας δέντρα που είχαν απορριφθεί και αφαιρώντας δέντρα τα οποία συμμετείχαν μέχρι τότε στο υπό-δάσος [251].

Όσον αφορά τις τεχνικές επιλογής υποσυνόλου δέντρων οι οποίες βασίζονται στην ομαδοποίηση παρουσιάζεται μία προσέγγιση (Clustering RF). Ο Gatnar [284] εφάρμοσε τον αλγόριθμο k-μέσων (k-means) προκειμένου να ομαδοποιήσει τα δέντρα των τυχαίων δασών. Ως είσοδο στον αλγόριθμο της ομαδοποίησης έδωσε τα αποτελέσματα της εφαρμογής δύο διαφορετικών μέτρων ποικιλομορφίας Yule's και Hamann, θέτοντας τον αριθμό των ομάδων ίσο με την τιμή 30. Από κάθε ομάδα που προέκυψε επέλεξε το δέντρο με την μεγαλύτερη ακρίβεια οπότε σχηματίστηκε ένα υπό-δάσος με 30 δέντρα το οποίο αποφασίζει, με την χρήση της πλειοψηφικής ψηφοφορίας, για την ταξινόμηση νέων δειγμάτων.

Στην παρούσα διατριβή ακολουθείται η ίδια διαδικασία με αυτή που πρότεινε ο Gatnar [284] με τη διαφορά ότι ο αριθμός των ομάδων καθορίζεται αυτόματα και επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν οχτώ διαφορετικά μέτρα ποικιλομορφίας για τη δημιουργία του συνόλου εισόδου [251]. Τα μέτρα ποικιλομορφίας εξετάστηκαν είναι τα ακόλουθα [284, 285]:

### *Yule's Q statistic*

Χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει την ομοιότητα δύο ταξινομητών και δίνεται από την σχέση

$$Q_{ij} = \frac{N^{11}N^{00} - N^{01}N^{10}}{N^{11}N^{00} + N^{01}N^{10}}, \quad (6.1)$$

όπου  $N^{11}$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά και από τους δύο ταξινομητές,  $N^{00}$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν λάθος και από τους δύο ταξινομητές,  $N^{01}$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν λάθος από την ταξινομητή  $i$  και σωστά από τον ταξινομητή  $j$  και  $N^{10}$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά από τον ταξινομητή  $i$  και λάθος από τον ταξινομητή  $j$ .

Για στατιστικά ανεξάρτητους ταξινομητές η αναμενόμενη τιμή του  $Q_{ij}$  είναι μηδέν. Το  $Q$  κυμαίνεται από  $-1$  έως  $1$ . Ταξινομητές οι οποίοι τείνουν να αναγνωρίζουν τις ίδιες παρατηρήσεις σωστά έχουν θετικές τιμές  $Q$  και αυτοί που διαπράττουν λάθη σε διαφορετικές παρατηρήσεις έχουν αρνητικές τιμές. Για ένα σύνολο  $L$  ταξινομητών ο μέσος όρος του  $Q$  δίνεται από τη σχέση:

$$Q_{av} = \frac{2}{L(L-1)} \sum_{i=1}^{L-1} \sum_{j=i+1}^L Q_{ij}. \quad (6.2)$$

### *Correlation Coefficient*

Εκφράζει τη συσχέτιση μεταξύ των εξόδων δύο ταξινομητών και υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\rho_{ij} = \frac{N^{11}N^{00} - N^{01}N^{10}}{\sqrt{(N^{11} + N^{10})(N^{00} + N^{01})(N^{11} + N^{01})(N^{00} + N^{10})}}. \quad (6.3)$$

Για οποιουδήποτε δύο ταξινομητές το  $Q$  και το  $\rho$  έχουν το ίδιο πρόσημο και μπορεί να αποδειχθεί ότι  $|\rho| \leq |Q|$ .

### *Double Fault*

Είναι το ποσοστό των δειγμάτων ελέγχου για τα οποία και οι δύο ταξινομητές αποφάσισαν λάθος (η πιθανότητα να συμπίπτουν τα λάθη για ένα ζεύγος ταξινομητών). Εκφράζεται από τη σχέση:

$$DF_{ij} = \frac{N^{00}}{N^{11} + N^{00} + N^{10} + N^{01}}. \quad (6.4)$$

*Fail non fail disagreement*

Ορίζεται ως το ποσοστό των δειγμάτων του συνόλου ελέγχου για τα οποία οι δύο ταξινομητές διαφωνούν ως προς την ταξινόμησή τους, αλλά ο ένας από τους δύο ταξινομητές αποφασίζει σωστά. Υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\text{Dis}_{ij} = \frac{N^{01} + N^{10}}{N^{11} + N^{00} + N^{01} + N^{10}}. \quad (6.5)$$

*Hamann*

Είναι ένας δυαδικός τελεστής ομοιότητας ο οποίος υπολογίζεται από τη διαφορά μεταξύ του αριθμού των δειγμάτων για τα οποία οι δύο ταξινομητές συμφωνούν και του αριθμού των δειγμάτων για τα οποία οι δύο ταξινομητές διαφωνούν, προς το συνολικό αριθμό δειγμάτων. Μαθηματικά εκφράζεται από τη σχέση:

$$H_{ij} = \frac{(N^{11} + N^{00}) - (N^{01} + N^{10})}{N^{11} + N^{00} + N^{01} + N^{10}}. \quad (6.6)$$

Για μια συλλογή ταξινομητών, ο συντελεστής Hamman υπολογίζεται ως ο μέσος όρος όλων των  $H_{ij}$  τιμών.

*Kappa*

Έστω  $N_{ij}$  τα δείγματα του συνόλου δεδομένων τα οποία ταξινομούνται στην κλάση  $i$  από ένα ταξινομητή και στην κλάση  $j$  από τον άλλο,  $N_{i*}$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομούνται στην κλάση  $i$  από τον πρώτο ταξινομητή και  $N_{*i}$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομούνται στην κλάση  $i$  από το δεύτερο ταξινομητή. Ορίζουμε το  $\Theta_1$  και το  $\Theta_2$  ως εξής:

$$\Theta_1 = \frac{\sum_{i=1}^C N_{ii}}{nin}, \quad (6.7)$$

$$\Theta_2 = \sum_{i=1}^C \left( \frac{N_{i*}}{nin} \cdot \frac{N_{*i}}{nin} \right), \quad (6.8)$$

όπου  $C$  είναι ο αριθμός των κλάσεων και  $nin$  είναι ο συνολικός αριθμός δειγμάτων.

Το  $\Theta_1$  εκτιμά την πιθανότητα να συμφωνούν οι δύο ταξινομητές και  $\Theta_2$  είναι ο όρος διόρθωσης του  $\Theta_1$  και εκτιμά την πιθανότητα οι δύο ταξινομητές να συμφωνούν κατά τύχη. Το μέτρο ορίζεται ως εξής:

$$\text{Kappa}_{ij} = \frac{\Theta_1 - \Theta_2}{1 - \Theta_2}. \quad (6.9)$$

Το  $Kappa_{ij}$  είναι ίσο με μηδέν όταν η συμφωνία των δύο ταξινομητών ισούται με αυτή που συμβαίνει κατά τύχη  $\Theta_1 = \Theta_2$  ενώ είναι ίση με 1 όταν οι δύο ταξινομητές συμφωνούν σε κάθε δείγμα. Αρνητικές τιμές υπάρχουν όταν  $\Theta_1 < \Theta_2$ , γεγονός το οποίο σημαίνει ότι υπάρχει συστηματική διαφωνία μεταξύ των ταξινομητών. Το μέτρο  $Kappa_{ij}$  μπορεί να εντοπίσει αρνητικές συσχετίσεις με παρόμοιο τρόπο όπως και το Yule's Q statistic και ο συντελεστής συσχέτισης.

#### *Interrater agreement*

Μετράει το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ δύο ταξινομητών και εκφράζεται από τη σχέση:

$$k_{p_{ij}} = \frac{2 * (N^{11}N^{00} - N^{01}N^{10})}{(N^{11} + N^{10})(N^{00} + N^{01}) + (N^{11} + N^{01})(N^{00} + N^{10})}. \quad (6.10)$$

#### *Plain disagreement*

Είναι πιθανά το πιο χρησιμοποιούμενο μέτρο ποικιλομορφίας σε συλλογές ταξινομητών με crisp προβλέψεις. Για δύο ταξινομητές  $i$  και  $j$  το plain disagreement μέτρο είναι ίσο με την αναλογία των δειγμάτων στα οποία οι ταξινομητές δίνουν διαφορετικές προβλέψεις – εξόδους

$$displain_{ij} = \frac{1}{nin} \sum_{n=1}^{nin} Diff(C_i(x_n), C_j(x_n)), \quad (6.11)$$

όπου  $nin$  είναι ο αριθμός των δειγμάτων,  $C_i(x_n)$  είναι η κλάση η οποία δίνει ως έξοδο ο ταξινομητής  $i$  για το δείγμα  $x_n$ ,  $Diff(a,b)=0$  αν  $a=b$  διαφορετικά  $Diff(a,b)=1$ . Το μέτρο ποικίλει από 0 έως 1. Το μέτρο είναι ίσο με 0 όταν οι ταξινομητές επιστρέφουν την ίδια κλάση για κάθε δείγμα και 1 όταν οι προβλέψεις είναι πάντα διαφορετικές.

Τα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν ανήκουν στην κατηγορία των pairwise μέτρων και το πώς μεταβάλλεται η ποικιλομορφία (αυξάνεται ή μειώνεται) ανάλογα με την τιμή των μέτρων παρουσιάζεται στον Πίνακα 6.2.

Πίνακας 6.2 Μέτρα ποικιλομορφίας.

Μέτρο ποικιλομορφίας	Max/Min
Yule's Q statistic	min
Correlation Coefficient	min
Double-fault	min
Fail non fail disagreement	max
Hamann	min
Kappa	min
Interrater agreement	min
Plain disagreement	max

Για τον καθορισμό του αριθμού των ομάδων εξετάστηκαν εννέα διαφορετικοί δείκτες οι οποίοι είναι οι ακόλουθοι [286-290]:

*Hartigan [286]*

Προτάθηκε για τον εντοπισμό του βέλτιστου αριθμού ομάδων  $kg$ , ο οποίος θα χρησιμοποιηθεί από τον αλγόριθμο  $k$ -μέσων. Ο δείκτης Hartigan ορίζεται από την ακόλουθη σχέση:

$$H(kg) = \gamma(kg) \frac{w(kg) - w(kg+1)}{w(kg+1)}, \quad (6.12)$$

όπου  $\gamma(kg) = Nc - kg - 1$  και  $w(kg)$  είναι η διασπορά της ομάδας η οποία ορίζεται ως το άθροισμα του τετραγώνου όλων των αποστάσεων των αντικειμένων της ομάδας από το κέντρο της. Το  $Nc$  δηλώνει τη διάσταση του συνόλου δεδομένων της ομαδοποίησης. Η παράμετρος  $\gamma$  εισάγεται με σκοπό την αποφυγή της αυξανόμενης μονοτονίας καθώς αυξάνεται το  $kg$ . Σύμφωνα με τον Hartigan ο βέλτιστος αριθμός ομάδων είναι το μικρότερο  $kg$  για το οποίο  $H(kg) \leq \eta$  (τυπικά  $\eta = 10$ ).

*Davies Bouldin [286]*

Προτάθηκε ώστε να βρεθούν συμπαγής και καλά διαχωρισμένες ομάδες. Ο δείκτης ορίζεται από τη σχέση:

$$DB(kg) = \frac{1}{kg} \sum_{i=1}^{kg} \max_{i'j} \frac{\Delta(C_i) + \Delta(C_j)}{\delta(C_i, C_j)}, \quad (6.13)$$

όπου  $\Delta(C_i)$  δηλώνει την απόσταση μεταξύ των στοιχείων της ομάδας  $i$ , η οποία υπολογίζεται ως ο μέσος όρος της απόστασης όλων των στοιχείων της ομάδας  $C_i$  από το κέντρο της και  $\delta(C_i, C_j)$  δηλώνει την απόσταση του κέντρου της ομάδας  $C_i$  από το κέντρο της ομάδας  $C_j$ . Ο βέλτιστος αριθμός ομάδων αντιστοιχεί στην ελάχιστη τιμή του  $DB(kg)$ .

#### *Krzanowski και Lai index [286]*

Ο δείκτης Krzanowski και Lai ανήκει στα λεγόμενα «μοντέλα καμπής». Τα συγκεκριμένα μοντέλα σχεδιάζουν τη γραφική παράσταση μιας συγκεκριμένης συνάρτησης ποιότητας για όλες τις πιθανές τιμές του  $kg$  και εντοπίζουν τη βέλτιστη τιμή ως το σημείο όπου η γραφική παράσταση καταλήγει σε καμπή, δηλαδή η τιμή για την οποία η γραφική παράσταση μειώνεται ή αυξάνεται. Ο δείκτης ορίζεται από τη σχέση:

$$KL(kg) = \left| \frac{Diff_{kg}}{Diff_{kg+1}} \right|, \quad (6.14)$$

όπου το  $Diff_{kg}$  ορίζεται ως εξής:

$$Diff_{kg} = (kg - 1)^{1/md} W_{kg-1} - kg^{2/md} W_{kg}. \quad (6.15)$$

Η παράμετρος  $md$  αναπαριστά τη διάσταση των αντικειμένων εισόδου και το  $W_{kg}$  υπολογίζεται ως ο πίνακας διασποράς των ομάδων. Πιο συγκεκριμένα:

$$W_{kg} = \sum_{i=1}^{kg} \sum_{x_j \in C_i} (x_j - C_i)(x_j - C_i)^T. \quad (6.16)$$

Το  $x_j$  αναπαριστά ένα αντικείμενο της ομάδας  $j$  και το  $C_i$  το κέντρο της ομάδας  $i$ .

Το βέλτιστο  $kg$  αντιστοιχεί στη μέγιστη τιμή του δείκτη  $KL(kg)$ .

#### *Silhouette index [286]*

Ο συγκεκριμένος δείκτης βασίζεται στο εύρος Silhouette (Silhouette width) ένας δείκτης για την ποιότητα κάθε αντικείμενου  $i$ . Το εύρος Silhouette ορίζεται ως εξής:



$$\text{sil}(x_i) = \frac{b(i) - a(i)}{\max(b(i), a(i))}, \quad (6.17)$$

όπου  $a(i)$  δηλώνει τη μέση απόσταση του αντικειμένου  $i$  από όλα τα αντικείμενα που ανήκουν στην ίδια ομάδα με αυτό και το  $b(i)$  είναι η μέση απόσταση του αντικειμένου  $i$  από τα αντικείμενα της κοντινότερης ομάδας. Βασιζόμενοι στο εύρος Silhouette για τα αντικείμενα της ομάδας μπορεί το Silhouette score να επεκταθεί ώστε να δίνει εκτίμηση για ολόκληρη την ομάδα. Για ολόκληρη την ομάδα ο δείκτης Silhouette έχει την εξής μορφή:

$$\text{sil}(C_j) = \frac{1}{|C_j|} \sum_{x_i \in C_j} \text{sil}(x_i). \quad (6.18)$$

Τέλος, το Silhouette score που εκφράζει την εκτίμηση για ολόκληρη την ομαδοποίηση λαμβάνεται υπολογίζοντας το μέσο όρο του εύρους Silhouette των ομάδων

$$\text{sil}(\text{kg}) = \frac{1}{\text{kg}} \sum_{r=1}^{\text{kg}} \text{sil}(C_r). \quad (6.19)$$

Το βέλτιστο  $\text{kg}$  είναι αυτό που μεγιστοποιεί το  $\text{sil}(\text{kg})$ .

*Calinski και Harabasz index [289]*

Ο δείκτης Calinski και Harabasz ορίζεται ως ο λόγος

$$\text{CH}(\text{kg}) = \frac{\text{SSB}(\text{kg})/(\text{kg} - 1)}{\text{SSW}(\text{kg})/(\text{N} - \text{kg})}, \quad (6.20)$$

όπου  $\text{SSB}(\text{kg})$  και  $\text{SSW}(\text{kg})$  είναι το άθροισμα των τετραγώνων της απόστασης μεταξύ και εντός των ομάδων, αντίστοιχα ( $\text{SSB}(\text{kg})$  απόσταση μεταξύ των ομάδων και  $\text{SSW}(\text{kg})$  απόσταση μεταξύ των στοιχείων της ομάδας).

*Homogeneity index [287]*

Η ομοιογένεια της ομαδοποίησης εκφράζεται από τη σχέση

$$\text{Hom} = \min_{C \neq \hat{C}} \frac{\sum_{i,j \in C, i < j} S(F(i), F(j))}{\binom{|C|}{2}}, \quad (6.21)$$

όπου  $\hat{C}$  είναι μια λύση ομαδοποίησης και  $S(F(i), F(j))$  είναι η ομοιότητα μεταξύ του αποτυπώματος του στοιχείου  $i$  και του αποτυπώματος του στοιχείου  $j$ .

*Separation [287]*

Η διαχωριστικότητα της ομαδοποίησης εκφράζεται από τη σχέση:

$$\text{Sep} = \max_{C, C' \in \mathcal{C}} \frac{\sum_{i \in C, j \in C'} S(F(i), F(j))}{|C||C'|}, \quad (6.22)$$

η οποία μετράει τη μέση ομοιότητα μεταξύ των ομάδων.

*Weighted inter-to-intra cluster ratio* [290]

Ο δείκτης όπως δηλώνει και το όνομά του ορίζεται από το λόγο της ομοιότητας μεταξύ των ομάδων προς την ομοιότητα εντός των ομάδων. Πιο συγκεκριμένα

$$\text{Wtertra} = \left(1 - \frac{2 * \text{kg}}{N_c}\right) \left(1 - \frac{\text{inter\_sim}}{\text{intra\_sim}}\right), \quad (6.23)$$

όπου  $\text{inter\_sim}$  και  $\text{intra\_sim}$  είναι η ομοιότητα μεταξύ και εντός των ομάδων αντίστοιχα.

*Under-Over-partition index* [288]

Ο βέλτιστος αριθμός ομάδων είναι το  $\text{kg}$  το οποίο ελαχιστοποιεί την ακόλουθη σχέση

$$U_{sv}(k, V; X) = U_{uN}(k, V; X) + U_{oN}(k, V; X), \quad (6.24)$$

όπου  $U_{uN}$  και  $U_{oN}$  είναι τα κανονικοποιημένα *under* και *over* μέτρα διαμέλισης, αντίστοιχα. Το  $U_{uN}$  ορίζεται ως ο μέσος της μέσης απόστασης της ομάδας και το  $U_{oN}$  ορίζεται ως ο λόγος του αριθμού των ομάδων προς την ελάχιστη απόσταση μεταξύ των ομάδων.

Ο Πίνακας 6.3 παρουσιάζει για ποια τιμή (μέγιστη ή ελάχιστη) των δεικτών που ορίστηκαν παραπάνω επιτυγχάνεται το βέλτιστο  $\text{kg}$ .

Πίνακας 6.3 Δείκτες εύρεσης του βέλτιστου αριθμού ομάδων.

<b>Validity index</b>	<b>Max/Min</b>
<i>Hartigan</i>	min
<i>Davies Bouldin</i>	min
<i>Krzanowski and Lai</i>	max
<i>Silhouette</i>	max
<i>Calinski and Harabasz</i>	max
<i>Homogeneity</i>	max
<i>Separation</i>	min
<i>Weighted inter-to-intra- cluster ratio</i>	min
<i>Under-Over partition measure</i>	min

### 6.3 Τροποποιήσεις του μηχανισμού κατασκευής και ψηφοφορίας των τυχαίων δασών

Στις προηγούμενες δύο ενότητες περιγράφηκαν τροποποιήσεις του αλγορίθμου τυχαίων δασών οι οποίες στοχεύουν σε: α) αύξηση της ισχύς των ταξινομητών που συνθέτουν το δάσος, β) μείωση της μεταξύ τους συσχέτισης και γ) βελτιστοποίηση της διαδικασίας ψηφοφορίας. Το μειονέκτημα των τροποποιήσεων αυτών είναι το γεγονός ότι αντιμετωπίζουν κάθε έναν από τους παραπάνω στόχους ξεχωριστά. Παρόλο που η βελτίωση κάθε ενός από τα παραπάνω συμβάλλει θετικά στην απόδοση των τυχαίων δασών η ανάγκη για την ανάπτυξη μίας μεθόδου συλλογικού ταξινομητή η οποία επιτυγχάνει το βέλτιστο συνδυασμό ισχυρών και μη συσχετισμένων ταξινομητών παραμένει. Για το σκοπό αυτό στην παρούσα διατριβή προτείνονται για πρώτη φορά τροποποιήσεις οι οποίες πληρούν το παραπάνω [251]. Οι προτεινόμενες τροποποιήσεις μελετούν είτε όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν την απόδοση του αλγορίθμου τυχαίων δασών είτε το συνδυασμό τους ανά ζεύγη. Οι παράγοντες υπενθυμίζουμε ότι είναι: α) ο αριθμός των χαρακτηριστικών που συμμετέχουν στη διάσπαση των κόμβων των δέντρων, β) το

μέτρο αξιολόγησης το οποίο αποφασίζει μέσω ποιου χαρακτηριστικού επιτυγχάνεται η βέλτιστη ομοιογένεια σε κάθε κόμβο και γ) ο μηχανισμός συνδυασμού των αποφάσεων των δέντρων.

Οι τροποποιήσεις RF with me and wv-1, RF with me and wv-3 και η Optimal RF with me εξετάζουν πως η ταυτόχρονη μεταβολή των παραγόντων  $\beta$  και  $\gamma$  βελτιώνει την απόδοση του αλγορίθμου τυχαίων δασών. Οι τρεις αυτές προσεγγίσεις χρησιμοποιούν πολλαπλούς εκτιμητές αλλά διαφορετικούς μηχανισμούς ψηφοφορίας, έναν ο οποίος αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία και δύο οι οποία προτάθηκαν στην παρούσα διατριβή. Οι τροποποιήσεις RK-RF with wv-1 και Optimal RF with RK-RF αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα τους παράγοντες  $\alpha$  και  $\gamma$ . Η τυχαία επιλογή αριθμού χαρακτηριστικών σε κάθε κόμβο συνδυάζεται με δύο διαφορετικές προσεγγίσεις ψηφοφορίας με βάρη, που έχει προταθεί από τον Marko Robnik-Sikonja [267] και μία η οποία προτάθηκε στην παρούσα εργασία. Τέλος, οι τροποποιήσεις RK-RF with me and wv-1 και Optimal RF with me and RK-RF στοχεύουν στην βελτίωση του συλλογικού ταξινομητή λαμβάνοντας υπόψη και τους τρεις παράγοντες. Η διαφοροποίηση τους έγκειται και πάλι στο μηχανισμό συνδυασμού των αποφάσεων των ταξινομητών. Ο λόγος που επιλέχθηκαν οι συγκεκριμένοι συνδυασμοί τροποποιήσεων είναι το γεγονός ότι ο κάθε ένας ξεχωριστά έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα στο πρόβλημα της διάγνωσης της νόσου Alzheimer.

Τα αποτελέσματα των τροποποιήσεων που περιγράφηκαν στο παρόν κεφάλαιο καθώς και η μεταξύ τους σύγκριση παρουσιάζονται Κεφάλαιο 7.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΤΥΧΑΙΩΝ ΔΑΣΩΝ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

---

- 7.1 Περιγραφή των συνόλων δεδομένων
  - 7.2 Αποτελέσματα τροποποιήσεων που επηρεάζουν το μηχανισμό κατασκευής του δάσους
  - 7.3 Αποτελέσματα τροποποιήσεων που επηρεάζουν το μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους
  - 7.4 Αποτελέσματα τροποποιήσεων που επηρεάζουν το μηχανισμό κατασκευής και το μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους
  - 7.5 Στατιστική σύγκριση όλων των τροποποιήσεων
- 

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής των τροποποιήσεων του αλγορίθμου των τυχαίων δασών οι οποίες περιγράφηκαν Κεφάλαιο 6. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ανά κατηγορία (Σχήμα 6.1) και θα εκφραστούν με όρους ακρίβειας της ταξινόμησης που παρέχουν. Στη συνέχεια συγκρίνεται ο κλαστικός αλγόριθμος τυχαίων δασών με τις τροποποιήσεις προκειμένου να αξιολογήσουμε κατά πόσο βελτιώνουν ή όχι τον κλαστικό αλγόριθμο και επιπλέον συγκρίνονται οι τροποποιήσεις μεταξύ τους ώστε να προταθεί σε κάθε κατηγορία η τροποποίηση που υπερτερεί των υπόλοιπων της ίδιας κατηγορίας. Για τη σύγκριση χρησιμοποιούνται μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης.

### 7.1 Περιγραφή των συνόλων δεδομένων

Ο αλγόριθμος τυχαίων δασών και οι τροποποιήσεις εφαρμόστηκαν σε 14 σύνολα δεδομένων τα οποία είναι διαφορετικά τόσο ως προς τη φύση του προβλήματος που εκφράζουν αλλά και ως προς τον αριθμό των δειγμάτων, των χαρακτηριστικών και των κλάσεων που περιέχουν. Τα 13 από τα 14 σύνολα δεδομένων προέρχονται από

το UCI Machine Learning Repository (<http://archive.ics.uci.edu/ml/>) ενώ το ένα σύνολο είναι το σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer και το οποίο περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 5. Συνοπτική περιγραφή των συνόλων δεδομένων δίνεται στον Πίνακα 7.1.

Πίνακας 7.1 Συνοπτική περιγραφή των συνόλων δεδομένων.

Όνομα		Αριθμός δειγμάτων	Αριθμός χαρακτηριστικών	Αριθμός κλάσεων	Περιγραφή
D1.	Breast Tissue	106	10	6	Περιέχει μετρήσεις ηλεκτρικής αντίστασης από ιστό που προήλθε από το στήθος.
D2.	Ecoli	336	8	8	Περιέχει τοποθεσίες εντοπισμού πρωτεϊνών.
D3.	Haberman's Survival	306	3	2	Περιέχει τις περιπτώσεις από την μελέτη που εκπονήθηκε για την επιβίωση των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του μαστού.
D4.	SPECTF Heart	267	44	2	Περιέχει στοιχεία από εικόνες Single Proton Emission Computed Tomography (SPECT) καρδιάς.
D5.	Iris	150	4	3	Περιέχει 3 κατηγορίες με 50 περιπτώσεις η κάθε μία, όπου κάθε κατηγορία αναφέρεται σε ένα είδος ίριδας των φυτών.
D6.	Wine	178	13	3	Περιέχει τα αποτελέσματα μιας χημικής ανάλυσης των οίνων που παράγονται στην ίδια περιοχή στην Ιταλία, αλλά προέρχονται από τρεις διαφορετικές ποικιλίες.
D7.	Parkinsons	197	23	2	Περιέχει δεδομένα από ασθενείς με τη νόσο του

Όνομα		Αριθμός δειγμάτων	Αριθμός χαρακτηριστικών	Αριθμός κλάσεων	Περιγραφή
					Parkinson.
<b>D8.</b>	Breast Cancer Wisconsin (Diagnostic)	569	30	2	Περιέχει χαρακτηριστικά που υπολογίζονται από μια ψηφιοποιημένη εικόνα μίας fine needle aspirate (FNA) μάζας του μαστού
<b>D9.</b>	Ionosphere	351	34	2	Περιέχει δεδομένα από ραντάρ τα οποία συλλέγονται από ένα σύστημα στο Goose Bay, Labrador.
<b>D10.</b>	Connectionist Bench (Sonar, Mines vs. Rocks)	208	60	2	Περιέχει σήματα από μια ποικιλία από διαφορετικές οπτικές γωνίες, που εκτείνονται σε 90 μοίρες για τον κύλινδρο και 180 βαθμούς για το rock.
<b>D11.</b>	Pima Indians Diabetes	768	8	2	Περιέχει δεδομένα από γυναίκες ασθενείς, τουλάχιστον 21 ετών, οι οποίες είναι απόγονοι των Pima Indians.
<b>D12.</b>	Glass Identification	214	10	7	Περιέχει χαρακτηριστικά το οποία αντιστοιχούν σε συστατικά υλικά του γυαλιού.
<b>D13.</b>	Statlog (Vehicle Silhouettes)	846	18	4	Περιέχει χαρακτηριστικά τα οποία εξήχθηκαν από το σύστημα HIPS (Hierarchical Image Processing Systems) το οποίο παράγει ένα συνδυασμό χαρακτηριστικών ανεξαρτήτου κλίμακας.
<b>D14.</b>	Alzheimer's disease	108	14	2	Περιέχει χαρακτηριστικά τα οποία εξήχθηκαν από εικόνες fMR ασθενών με τη νόσο Alzheimer.



## 7.2 Αποτελέσματα τροποποιήσεων που επηρεάζουν το μηχανισμό κατασκευής του δάσους

Οι τροποποιήσεις που επηρεάζουν το μηχανισμό κατασκευής του δάσους εστιάζονται είτε στον αριθμό των χαρακτηριστικών που χρησιμοποιούνται για να γίνει η διάσπαση του κάθε κόμβου στα δέντρα του δάσους (RK RF και Rotation Forest) ή στον εκτιμητή που καθορίζει το χαρακτηριστικό με βάση το οποίο θα γίνει η διάσπαση του κόμβου (RF with ReliefF και RF with me) ή και στα δύο προηγούμενα σημεία (αριθμό χαρακτηριστικών και εκτιμητής χαρακτηριστικών - RK RF with me). Τα αποτελέσματα της ακρίβειας ταξινόμησης κάθε τροποποίησης σε κάθε ένα από τα 14 σύνολα δεδομένων παρουσιάζονται στους Πίνακες 7.2, 7.3 και 7.4. Για κάθε τροποποίηση και για κάθε σύνολο δεδομένων παρουσιάζονται τρεις τιμές, T100, BT και Acc. Η πρώτη τιμή, εκφράζει την ακρίβεια ταξινόμησης όταν το τυχαίο δάσος αποτελείται από 100 δέντρα το οποίο θεωρήθηκε, στην παρούσα διδακτορική διατριβή, σαν το μέγιστο επιτρεπτό μέγεθος του δάσους. Το BT είναι ο αριθμός των δέντρων του τυχαίου δάσους για τον οποίο επιτεύχθηκε η βέλτιστη ακρίβεια και η τιμή Acc εκφράζει τη βέλτιστη ακρίβεια η οποία επιτεύχθηκε. Τα κελιά των πινάκων που φαίνονται με μπλε χρώμα δηλώνουν ποια τροποποίηση παρουσίασε την καλύτερη ακρίβεια ταξινόμησης καθώς και ποια είναι η ακρίβεια αυτή.

Τα αποτελέσματα του Πίνακα 7.2 δείχνουν ότι η τροποποίηση Rotation Forest έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την RK-RF για τα περισσότερα σύνολα δεδομένων. Από τις δύο τροποποιήσεις οι οποίες εστιάζονται στον εκτιμητή χαρακτηριστικών (Πίνακας 7.3), που θα καθορίσει ποια είναι η καλύτερη διάσπαση του κόμβου, σε 8 σύνολα δεδομένων υπερτερεί η RF with me, σε 5 σύνολα δεδομένων υπερτερεί η RF with ReliefF και για ένα σύνολο δεδομένων οι δύο τροποποιήσεις υστερούν σε απόδοση σε σχέση με τον κλασσικό αλγόριθμο τυχαίων δασών. Όσον αφορά τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.4 σημειώνεται ότι η τροποποίηση RK-RF with me έχει υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης σε σχέση με τον κλασσικό αλγόριθμο τυχαίων δασών με εξαίρεση δύο σύνολα δεδομένων όπου η ακρίβεια των δύο αλγορίθμων είναι ίδια.

Για τον καθορισμό του κατά πόσο η διαφορά στην ακρίβεια, τόσο μεταξύ των τροποποιήσεων όσο και της κάθε τροποποίησης με τον κλασσικό αλγόριθμο, είναι στατιστικά σημαντική χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε η Win/Loss/Tie ανάλυση και το two tail paired t test [291]. Η Win/Loss/Tie και το two tail paired t test συγκρίνουν ανά δύο τις μεθόδους

και δίνουν σαν έξοδο, η μεν Win/Loss/Tie ανάλυση τον αριθμό των περιπτώσεων που η μία μέθοδος υπερτερεί της άλλης (Win), υστερεί της άλλης (Loss) και τον αριθμό των περιπτώσεων που οι δύο μέθοδοι δίνουν το ίδιο αποτέλεσμα (Tie) και το δε two tail paired t test μία τιμή  $p$  ( $p$ -value) η οποία θεωρείται, στην παρούσα διατριβή, στατιστικά σημαντική αν είναι μικρότερη από 0.05. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης που προέκυψαν από την εφαρμογή των μεθόδων που προαναφέρθηκαν παρουσιάζονται στους Πίνακες 7.5 και 7.6, αντίστοιχα.

Από τα αποτελέσματα παρατηρούμε ότι οι διαφορές ως προς την απόδοση που παρουσιάζουν οι τροποποιήσεις σε σχέση με τον κλασικό αλγόριθμο τυχαίων δασών είναι στατιστικά σημαντικές. Όσο αφορά τη μεταξύ τους σύγκριση συμπεραίνουμε ότι η διαφορά μεταξύ του RK-RF και του Rotation Forest είναι στατιστικά σημαντική και η δεύτερη τροποποίηση (Rotation Forest) υπερτερεί της πρώτης, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με τις τροποποιήσεις RF with ReliefF και RF with me όπου η διαφορά τους δεν θεωρείται στατιστικά σημαντική. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι από τις τροποποιήσεις που εστιάζονται στην κατασκευή των δέντρων του τυχαίου δάσους μόνο η Rotation Forest παρουσιάζει στατιστικά σημαντικές διαφορές με όλες τις υπόλοιπες τροποποιήσεις και τον κλασικό αλγόριθμο.

Πίνακας 7.2 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον αριθμό των χαρακτηριστικών που συμμετέχουν στη διάσπαση των κόμβων των δέντρων.

	Classical RF			RK-RF			Rotation Forest		
	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc
<b>D1.</b>	72.80%	41	73.70%	70.00%	20	74.90%	93.10%	45	96.70%
<b>D2.</b>	86.30%	80	87.20%	87.80%	37	87.80%	98.57%	35	99.00%
<b>D3.</b>	71.60%	17	71.90%	70.90%	32	73.80%	73.85%	55	74.50%
<b>D4.</b>	81.30%	36	82.40%	80.20%	26	83.90%	81.27%	25	83.89%
<b>D5.</b>	94.00%	6	95.30%	93.30%	23	95.30%	98.95%	30	98.97%
<b>D6.</b>	97.80%	40	98.30%	96.10%	22	98.90%	98.40%	30	99.20%
<b>D7.</b>	85.10%	18	88.30%	89.20%	13	92.80%	93.33%	25	95.89%
<b>D8.</b>	96.30%	99	96.80%	96.00%	98	98.60%	97.70%	55	98.20%
<b>D9.</b>	93.20%	56	94.60%	93.70%	45	94.30%	95.70%	35	96.00%
<b>D10.</b>	82.80%	60	85.10%	81.30%	96	84.70%	90.38%	30	91.82%
<b>D11.</b>	75.80%	85	76.00%	76.00%	42	78.30%	78.00%	70	78.40%
<b>D12.</b>	98.60%	51	99.10%	98.10%	80	98.60%	99.00%	65	99.00%
<b>D13.</b>	74.60%	20	76.80%	75.90%	11	76.90%	97.70%	75	98.00%
<b>D14.</b>	82.50%	35	84.40%	82.50%	61	88.00%	82.40%	20	83.30%

Πίνακας 7.3 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον εκτιμητή των χαρακτηριστικών σε κάθε κόμβο των δέντρων.

	Classical RF			RF with ReliefF			RF with me		
	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc
D1.	72.80%	41	73.70%	71.10%	85	76.50%	71.10%	65	73.90%
D2.	86.30%	80	87.20%	86.00%	74	87.50%	86.00%	21	87.80%
D3.	71.60%	17	71.90%	71.20%	12	74.10%	71.20%	56	73.80%
D4.	81.30%	36	82.40%	79.00%	71	81.70%	79.40%	74	82.80%
D5.	94.00%	6	95.30%	94.00%	21	96.00%	93.30%	25	96.70%
D6.	97.80%	40	98.30%	99.40%	10	99.40%	97.70%	22	98.90%
D7.	85.10%	18	88.30%	92.30%	54	93.30%	88.70%	27	92.30%
D8.	96.30%	99	96.80%	95.80%	32	97.20%	97.00%	97	97.00%
D9.	93.20%	56	94.60%	93.40%	89	94.90%	94.00%	82	95.20%
D10.	82.80%	60	85.10%	82.30%	45	85.20%	82.70%	86	85.60%
D11.	75.80%	85	76.00%	76.40%	48	77.10%	75.90%	81	77.60%
D12.	98.60%	51	99.10%	98.60%	79	98.60%	97.20%	64	98.60%
D13.	74.60%	20	76.80%	74.90%	76	76.10%	76.50%	30	77.90%
D14.	82.50%	35	84.40%	81.50%	42	86.10%	87.00%	100	87.00%

Πίνακας 7.4 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επηρεάζουν και τον αριθμό και τον εκτιμητή των χαρακτηριστικών.

	Classical RF			RK-RF with me		
	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc
D1.	72.80%	41	73.70%	70.00%	27	75.60%
D2.	86.30%	80	87.20%	87.50%	65	87.50%
D3.	71.60%	17	71.90%	72.80%	52	74.80%
D4.	81.30%	36	82.40%	79.80%	14	82.70%
D5.	94.00%	6	95.30%	93.30%	18	95.30%
D6.	97.80%	40	98.30%	97.70%	11	98.30%
D7.	85.10%	18	88.30%	90.20%	64	92.30%
D8.	96.30%	99	96.80%	96.80%	71	97.00%
D9.	93.20%	56	94.60%	93.70%	54	94.90%
D10.	82.80%	60	85.10%	82.30%	73	84.60%
D11.	75.80%	85	76.00%	77.00%	66	77.60%
D12.	98.60%	51	99.10%	98.10%	57	99.50%
D13.	74.60%	20	76.80%	74.70%	18	77.70%
D14.	82.50%	35	84.40%	81.50%	69	86.10%

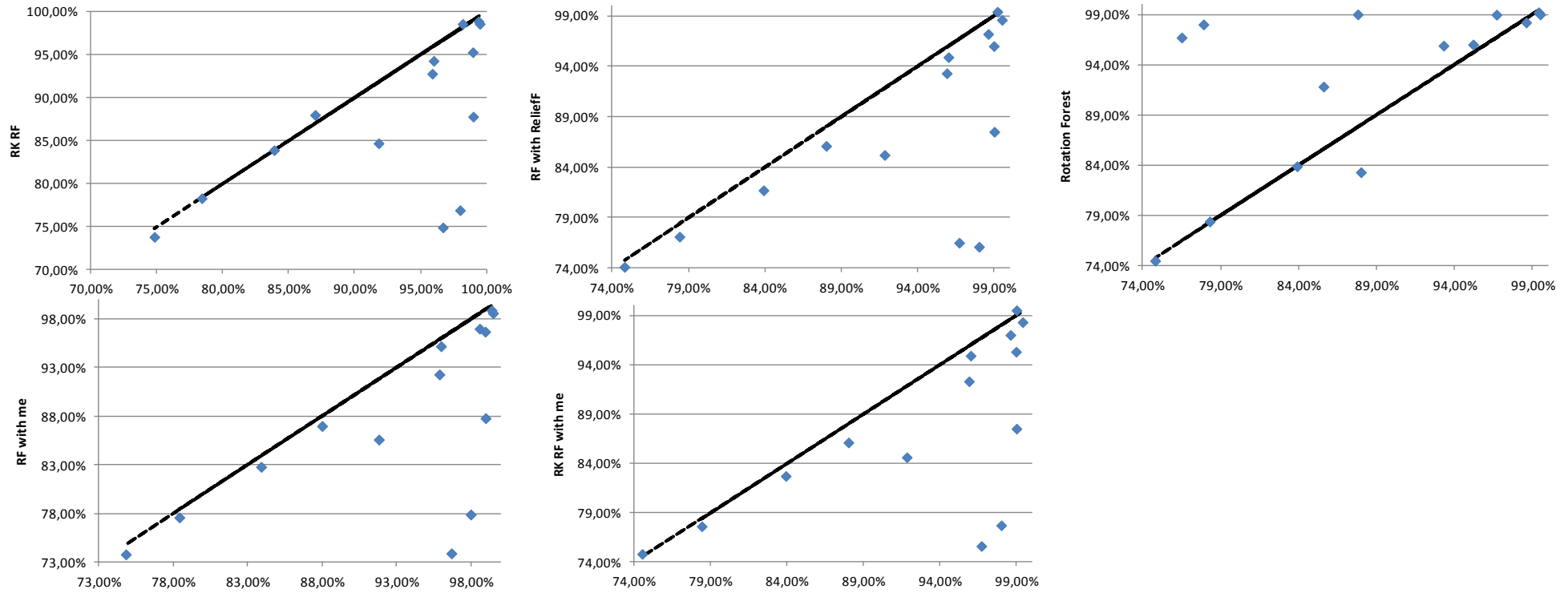
Πίνακας 7.5 Win/Loss/Tie ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν την κατασκευή των δέντρων του τυχαίου δάσους.

	A.1	A.2	A.3	A.4	A.5	A.6		
A.1		3/10/1	2/12/0	3/11/0	1/13/0	1/11/2	A.1	Classical RF
A.2	10/3/1		3/11/0	6/7/1	6/4/	8/5/1	A.2	RK-RF
A.3	12/2/0	11/3/0		12/2/0	13/1/0	11/3/0	A.3	RotationForest
A.4	11/3/0	7/6/1	2/12/0		5/8/1	6/5/3	A.4	RF with ReliefF
A.5	13/1/0	4/6/4	1/13/0	8/5/1		8/3/3	A.5	RF with me
A.6	11/1/2	5/8/1	3/11/0	5/6/3	3/8/3		A.6	RK-RF with me

Πίνακας 7.6 Two tail paired t test ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν την κατασκευή των δέντρων του τυχαίου δάσους.

	A.1	A.2	A.3	A.4	A.5	A.6		
A.1		0,011	0,013	0,034	0,004	0,011	A.1	Classical RF
A.2			0,046	0,470	0,628	0,425	A.2	RK-RF
A.3				0,031	0,038	0,030	A.3	RotationForest
A.4					0,727	0,950	A.4	RF with ReliefF
A.5						0,705	A.5	RF with me
							A.6	RK-RF with me

Για την σύγκριση των αλγορίθμων μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκαν επίσης τα διαγράμματα που φαίνονται στο Σχήμα 7.1. Τα διαγράμματα δίνουν μία γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων που αναφέρονται στους Πίνακες 7.2, 7.3 και 7.4. Στον άξονα y είναι η ακρίβεια μία εκ των τροποποιήσεων ενώ στον άξονα x είναι η καλύτερη ακρίβεια από τις υπόλοιπες τροποποιήσεις της ίδιας κατηγορίας. Αν η τροποποίηση (που αναφέρεται στον άξονα y) είναι καλύτερη από τις υπόλοιπες τροποποιήσεις, για όλα τα σύνολα δεδομένων, τότε όλα τα σημεία θα πρέπει να βρίσκονται πάνω από τη διακεκομμένη γραμμή.



Σχήμα 7.1 Σύγκριση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον τρόπο κατασκευής του δάσους.

### **7.3 Αποτελέσματα τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους**

Στον κλασσικό αλγόριθμο τυχαίων δασών όλα τα δέντρα δίνουν μία ψήφο για την κλάση στην οποία ανήκει το προς ταξινόμηση δείγμα και η κλάση στην οποία ταξινομείται τελικά το δείγμα είναι αυτή η οποία συγκέντρωσε τις περισσότερες ψήφους. Οι τροποποιήσεις που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας είτε αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων, είτε επιλέγουν ορισμένα από τα δέντρα του δάσους για να συμμετέχουν στην ταξινόμηση.

Για την ανάθεση βαρών αναπτύχθηκαν διάφορες προσεγγίσεις οι οποίες βασίζονται στο πως ταξινομούνται οι κοντινότεροι γείτονες του δείγματος προς ταξινόμηση, στην τοπική ακρίβεια των δέντρων, σε τεχνικές βελτιστοποίησης και σε τεχνικές δυναμικής ψηφοφορίας. Για την επιλογή δέντρων εφαρμόστηκαν τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών και ομαδοποίησης. Τα αποτελέσματα των τροποποιήσεων παρουσιάζονται στους Πίνακες 7.7 και 7.8.

Πίνακας 7.7 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων.

	Classical RF			RF with wv-1			RF with wv-2			RF with wv-3			RF with wv-4			RF with wv-5			RF with wv-6		
	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc
<b>D1.</b>	72.80%	41	73.70%	71.60%	99	75.60%	72.00%	41	73.00%	92.73%	41	97.17%	71.00%	41	72.90%	88.18%	99	91.51%	74.55%	41	76.36%
<b>D2.</b>	86.30%	80	87.20%	85.40%	51	87.50%	81.18%	80	81.85%	93.82%	80	96.47%	86.60%	80	87.80%	83.24%	51	86.01%	84.71%	80	86.00%
<b>D3.</b>	71.60%	17	71.90%	68.30%	25	72.20%	83.87%	17	84.97%	74.51%	17	75.82%	68.30%	17	68.30%	82.26%	25	82.68%	70.97%	17	73.87%
<b>D4.</b>	81.30%	36	82.40%	79.00%	23	83.50%	85.19%	36	97.41%	92.96%	36	97.78%	80.10%	36	81.70%	94.44%	23	97.04%	80.74%	36	82.59%
<b>D5.</b>	94.00%	6	95.30%	94.00%	6	96.00%	96.67%	6	97.33%	80.00%	6	83.33%	93.30%	6	93.33%	97.33%	6	100.00%	94.00%	6	94.67%
<b>D6.</b>	97.80%	40	98.30%	98.30%	77	98.90%	89.44%	40	89.89%	98.33%	40	98.89%	98.30%	40	98.90%	99.44%	77	99.44%	98.89%	40	98.89%
<b>D7.</b>	85.10%	18	88.30%	89.30%	21	93.40%	85.13%	18	87.37%	89.70%	18	93.40%	85.20%	18	90.30%	96.84%	21	96.84%	90.00%	18	93.68%
<b>D8.</b>	96.30%	99	96.80%	96.80%	78	96.80%	90.70%	99	90.70%	98.94%	99	98.94%	96.00%	99	97.00%	87.54%	78	87.54%	98.97%	99	99.05%
<b>D9.</b>	93.20%	56	94.60%	93.70%	56	94.90%	92.60%	56	92.60%	99.70%	56	99.70%	93.70%	56	93.40%	94.29%	56	94.29%	93.70%	56	94.60%
<b>D10.</b>	82.80%	60	85.10%	84.60%	80	87.50%	87.10%	60	87.10%	99.00%	60	99.00%	84.20%	60	81.80%	88.10%	80	88.10%	85.24%	60	85.70%
<b>D11.</b>	75.80%	85	76.00%	75.80%	97	77.20%	88.70%	85	88.70%	88.57%	85	88.57%	76.40%	85	75.50%	77.92%	97	77.92%	76.36%	85	77.92%
<b>D12.</b>	98.60%	51	99.10%	98.60%	80	99.10%	79.52%	51	79.52%	98.57%	51	98.57%	98.10%	51	99.10%	98.57%	80	98.57%	98.57%	51	99.05%
<b>D13.</b>	74.60%	20	76.80%	75.30%	61	77.70%	83.29%	20	83.29%	89.17%	20	89.17%	73.50%	20	74.80%	78.71%	61	78.71%	76.35%	20	78.71%
<b>D14.</b>	82.50%	5	84.40%	84.30%	55	91.00%	87.90%	35	87.90%	97.00%	35	97.00%	5.70%	35	85.70%	86.80%	55	86.80%	88.50%	35	88.50%

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.7 παρατηρούμε ότι η τροποποίηση RF with wv-3 οδήγησε σε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τις υπόλοιπες τροποποιήσεις της ίδιας κατηγορίας στις περισσότερες περιπτώσεις. Για το σύνολο δεδομένων D12 οι τροποποιήσεις δεν παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα από ότι ο κλαστικός αλγόριθμος τυχαίων δασών. Η ανάθεση βαρών με βάση την τοπική ακρίβεια των δέντρων βελτίωσε τα αποτελέσματα του κλαστικού αλγορίθμου μόνο σε πέντε περιπτώσεις, ενώ η ανάθεση βαρών με χρήση γενετικών αλγορίθμων βελτίωσε τα αποτελέσματα σε δέκα περιπτώσεις.

Από τις τροποποιήσεις που επιλέγουν κάποια από τα δέντρα της συλλογής (Πίνακας 7.8) παρατηρούμε ότι η τροποποίηση Optimal RF, η οποία ψάχνει το βέλτιστο υποσύνολο, παρουσιάζει τα καλύτερα αποτελέσματα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε τρία από τα σύνολα δεδομένων (D5, D6, D9) δίνει τα ίδια αποτελέσματα με άλλες τροποποιήσεις της ίδιας κατηγορίας ενώ για το σύνολο δεδομένων D8 υπερτερεί η τροποποίηση Modified SFS. Επιπλέον, για το σύνολο δεδομένων D12 οι τροποποιήσεις δεν βελτιώνουν τον κλαστικό αλγόριθμο τυχαίων δασών αλλά δίνουν τα ίδια αποτελέσματα με αυτόν. Παρόλα αυτά ο αριθμός των δέντρων για το οποίο επιτυγχάνεται η ακρίβεια είναι διαφορετικός γεγονός το οποίο μας οδηγεί στη σύγκριση των αλγορίθμων, για τα σύνολα δεδομένων που προαναφέρθηκαν, ως προς τη μέση συσχέτιση του δάσους που δημιουργούν. Η σύγκριση δείχνει ότι η Optimal RF οδηγεί σε δάση μικρότερης συσχέτισης, χαρακτηριστικό που την κάνει να υπερτερεί σε σχέση με τις υπόλοιπες τροποποιήσεις. Η τροποποίηση Clustering RF βελτιώνει τα αποτελέσματα του κλαστικού αλγορίθμου σε 11 από τα 14 σύνολα δεδομένων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ακρίβειες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.8 προέκυψαν από τη χρήση διαφορετικού μέτρου ποικιλομορφίας και δείκτη εύρεσης του βέλτιστου αριθμού ομάδων. Ενδεχομένως η χρήση κάποιου άλλου αλγορίθμου ταξινόμησης, εκτός του αλγορίθμου k-μέσων να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα και σε συγκεκριμένο συνδυασμό μέτρου ποικιλομορφίας και δείκτη εύρεσης του αριθμού ομάδων ο οποίος να λειτουργεί το ίδιο καλά για όλα τα σύνολα δεδομένων.



Πίνακας 7.8 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επιλέγουν δέντρα.

	Classical RF			SFS-RF			SBS-RF			Modified SFS-RF			Modified SBS-RF			Optimal RF			Clustering RF		
	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc
<b>D1.</b>	72.80%	41	73.70%	-	29	78.50%	-	52	73.90%	-	19	79.50%	-	37	80.20%	-	71	80.50%	-	20	77.60%
<b>D2.</b>	86.30%	80	87.20%	-	36	88.10%	-	52	87.80%	-	33	88.10%	-	56	88.10%	-	65	88.40%	-	21	87.20%
<b>D3.</b>	71.60%	17	71.90%	-	80	73.50%	-	59	71.90%	-	15	73.80%	-	10	74.20%	-	28	74.50%	-	23	74.20%
<b>D4.</b>	81.30%	36	82.40%	-	10	83.20%	-	50	82.40%	-	23	85.80%	-	42	84.60%	-	43	86.10%	-	26	82.70%
<b>D5.</b>	94.00%	6	95.30%	-	23	96.70%	-	4	94.70%	-	51	96.70%	-	11	96.70%	-	63	96.70%	-	18	97.30%
<b>D6.</b>	97.80%	40	98.30%	-	21	98.90%	-	21	98.90%	-	30	98.90%	-	24	98.90%	-	91	98.90%	-	27	98.90%
<b>D7.</b>	85.10%	18	88.30%	-	24	90.20%	-	32	88.70%	-	39	92.30%	-	46	92.30%	-	70	92.40%	-	24	88.20%
<b>D8.</b>	96.30%	99	96.80%	-	8	97.20%	-	53	97.00%	-	27	97.90%	-	35	96.80%	-	69	96.80%	-	16	96.80%
<b>D9.</b>	93.20%	56	94.60%	-	31	95.20%	-	41	94.30%	-	16	95.70%	-	46	94.60%	-	14	95.70%	-	48	94.00%
<b>D10.</b>	82.80%	60	85.10%	-	18	83.70%	-	86	87.00%	-	15	87.10%	-	56	87.00%	-	69	89.00%	-	29	88.00%
<b>D11.</b>	75.80%	85	76.00%	-	20	76.80%	-	81	77.20%	-	20	78.30%	-	69	78.50%	-	31	78.80%	-	4	76.80%
<b>D12.</b>	98.60%	51	99.10%	-	70	98.60%	-	20	98.60%	-	37	99.10%	-	17	99.10%	-	48	99.10%	-	44	98.60%
<b>D13.</b>	74.60%	20	76.80%	-	17	77.60%	-	79	77.10%	-	13	76.80%	-	17	77.50%	-	20	77.70%	-	49	76.90%
<b>D14.</b>	82.50%	35	84.40%	-	34	87.30%	-	68	84.40%	-	12	88.20%	-	50	86.20%	-	15	88.70%	-	19	86.20%

Η στατιστική ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν το μηχανισμό ψηφοφορίας οδήγησε στα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στους Πίνακες 7.9, 7.10, 7.11, 7.12. Οι Πίνακες 7.9 και 7.11 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της Win/Loss/Tie ανάλυσης ενώ οι Πίνακες 7.10 και 7.12 τα αποτελέσματα του two tailed paired t test. Η Win/Loss/Tie ανάλυση έδειξε ότι οι τροποποιήσεις RF with wv-2 και RF with wv-4 δίνουν καλύτερα αποτελέσματα μόνο σε 7 και 5 περιπτώσεις αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με αυτά που προκύπτουν από την στατιστική ανάλυση με τη χρήση του two tailed paired t test. Πιο συγκεκριμένα, η διαφορά μεταξύ του κλασσικού αλγορίθμου τυχαίων δασών και των τροποποιήσεων RF with wv-2, RF with wv-4 και SBS-RF δεν είναι στατιστικά σημαντική. Από τις τροποποιήσεις οι οποίες αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων αυτή η οποία παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο με τον κλασσικό αλγόριθμο όσο και με τις υπόλοιπες τροποποιήσεις της ίδιας κατηγορίας είναι η RF with wv-3. Στην περίπτωση των τροποποιήσεων που επιλέγουν δέντρα η τροποποίηση Optimal RF είναι αυτή η οποία ικανοποιεί το κριτήριο (ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς με τον κλασσικό αλγόριθμο και με τις άλλες τροποποιήσεις της ίδιας κατηγορίας). Συνενώνοντας τους Πίνακες 7.10 και 7.11 παρατηρούμε ότι από τις τροποποιήσεις που επηρεάζουν το μηχανισμό ψηφοφορίας αυτή που ικανοποιεί το κριτήριο είναι η RF with wv-3 εφόσον παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά με 10 από τις 11 τροποποιήσεις και ακολουθεί η Optimal RF (7 από τις 11 τροποποιήσεις).

Για την σύγκριση των αλγορίθμων μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκαν επίσης τα διαγράμματα που φαίνονται στο Σχήματα 7.2, 7.3, 7.4. Τα διαγράμματα δίνουν μία γραφική απεικόνιση των αποτελεσμάτων που αναφέρονται στους Πίνακες 7.7 και 7.8. Στον άξονα y είναι η ακρίβεια μία εκ των τροποποιήσεων ενώ στον άξονα x είναι η καλύτερη ακρίβεια από τις υπόλοιπες τροποποιήσεις της ίδιας κατηγορίας. Πιο συγκεκριμένα το Σχήμα 7.2 απεικονίζει τη σύγκριση των μεθόδων που αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων με βάση τους κοντινότερους γείτονες ενώ το Σχήμα 7.3 και 7.4 απεικονίζει τη σύγκριση των μεθόδων που επηρεάζουν τον τρόπο ψηφοφορίας του δάσους χρησιμοποιώντας τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών και ομαδοποίησης, αντίστοιχα. Η τροποποίηση Clustering RF σύγκρινεται τόσο με τις όλες τις προηγούμενες τροποποιήσεις της ίδιας κατηγορίας (Σχήμα 7.4α) όσο και με τις τροποποιήσεις της κάθε υποκατηγορίας. (Σχήμα 7.4β και Σχήμα 7.4γ). Η καλύτερη τροποποίηση είναι αυτή για την οποία όλα τα σημεία βρίσκονται πάνω από τη διακεκομμένη γραμμή.

Πίνακας 7.9 Win/Loss/Tie ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας – Ανάθεση βαρών.

	A.1	A.7	A.8	A.9	A.10	A.11	A.12
A.1		0/12/2	7/7/0	2/12/0	8/5/1	4/10/0	3/10/1
A.7	12/0/2		9/5/0	3/10/1	10/2/2	5/9/0	8/6/0
A.8	7/7/0	5/9/0		3/11/	8/6/0	6/8/0	6/8/0
A.9	12/2/0	10/3/1	11/3/0		11/3/0	9/4/1	9/4/1
A.10	5/8/1	2/10/2	6/8/0	3/11/0		3/11/0	3/11/0
A.11	10/4/0	9/5/0	8/6/0	4/9/1	11/3/0		8/4/2
A.12	10/3/1	6/8/0	8/6/0	4/9/1	11/3/0	4/8/2	

A.7	RF with wv-1
A.8	RF with wv-2
A.9	RF with wv-3
A.10	RF with wv-4
A.11	RF with wv-5
A.12	RF with wv-6

Πίνακας 7.10 Two tail paired t test ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας – Ανάθεση βαρών.

	A.1	A.7	A.8	A.9	A.10	A.11	A.12
A.1		0,013	0,74	0,007	0,149	0,053	0,013
A.7			0,784	0,020	0,001	0,202	0,743
A.8				0,030	0,588	0,190	0,820
A.9					0,005	0,148	0,018
A.10						0,038	0,002
A.11							0,183

A.7	RF with wv-1
A.8	RF with wv-2
A.9	RF with wv-3
A.10	RF with wv-4
A.11	RF with wv-5
A.12	RF with wv-6

Πίνακας 7.11 Win/Loss/Tie ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας – Επιλογή δέντρων.

	A.1	A.13	A.14	A.15	A.16	A.17	A.18
A.1		2/12/0	3/8/3	0/12/2	0/11/3	0/12/2	3/9/2
A.13	12/2/0		9/3/2	1/10/3	4/7/3	1/11/2	8/3/3
A.14	8/3/3	3/9/2		1/12/1	1/11/2	1/12/1	6/6/2
A.15	12/0/2	10/1/3	12/1/1		5/4/5	1/9/4	9/4/1
A.16	11/0/3	7/4/3	11/1/2	4/5/5		0/10/4	8/2/4
A.17	12/0/2	11/1/2	12/1/1	9/1/4	10/0/4		11/1/2
A.18	9/3/2	3/8/3	6/6/2	4/9/1	2/8/4	1/11/2	

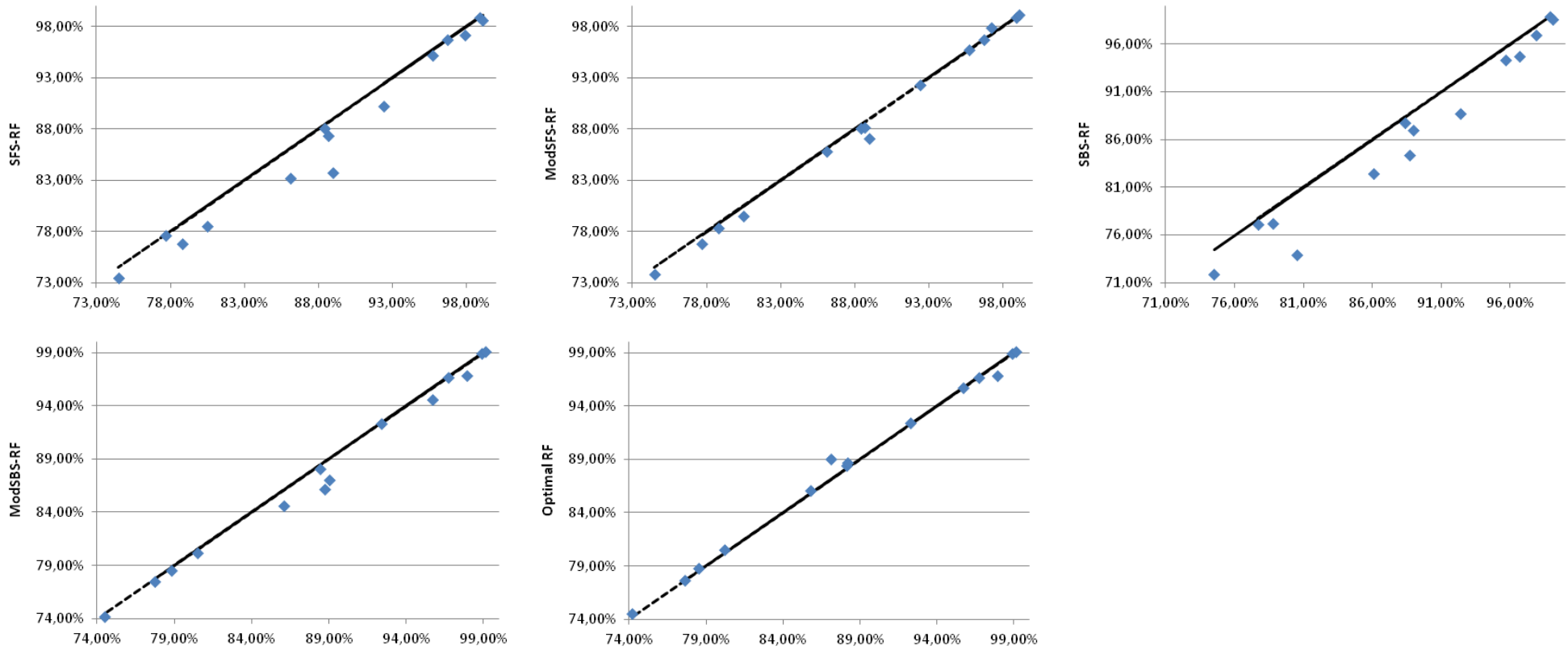
A.13	SFS-RF
A.14	SBS-RF
A.15	Modified SFS
A.16	Modified SBS
A.17	Optimal RF
A.18	Clustering RF

Πίνακας 7.12 Two tail paired t test ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό ψηφοφορίας – Επιλογή δέντρων.

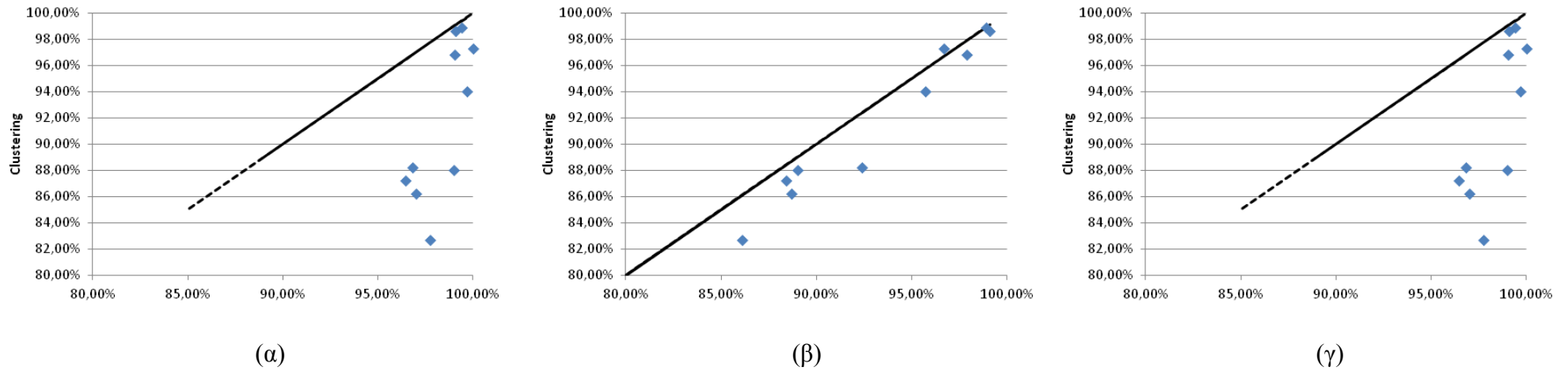
	A.1	A.13	A.14	A.15	A.16	A.17	A.18
A.1		0,014	0,129	0,001	0,003	0,001	0,022
A.13			0,065	0,011	0,171	0,008	0,414
A.14				0,003	0,008	0,001	0,088
A.15					0,074	0,065	0,012
A.16						0,015	0,045
A.17							0,019

A.13	SFS-RF
A.14	SBS-RF
A.15	Modified SFS
A.16	Modified SBS
A.17	Optimal RF
A.18	Clustering RF





Σχήμα 7.3 Σύγκριση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον τρόπο ψηφοφορίας του δάσους και βασίζονται σε τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών.



Σχήμα 7.4 Σύγκριση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον τρόπο ψηφοφορίας του δάσους και βασίζονται σε τεχνικές ομαδοποίηση. (α) Σύγκριση Clustering RF με όλες τις τροποποιήσεις της ίδιας κατηγορίας, (β) Σύγκριση Clustering RF με τροποποιήσεις που βασίζονται σε τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών, (γ) Σύγκριση Clustering RF με τροποποιήσεις που βασίζονται στους κοντινότερους γείτονες.

#### **7.4 Αποτελέσματα τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό κατασκευής και ψηφοφορίας του δάσους**

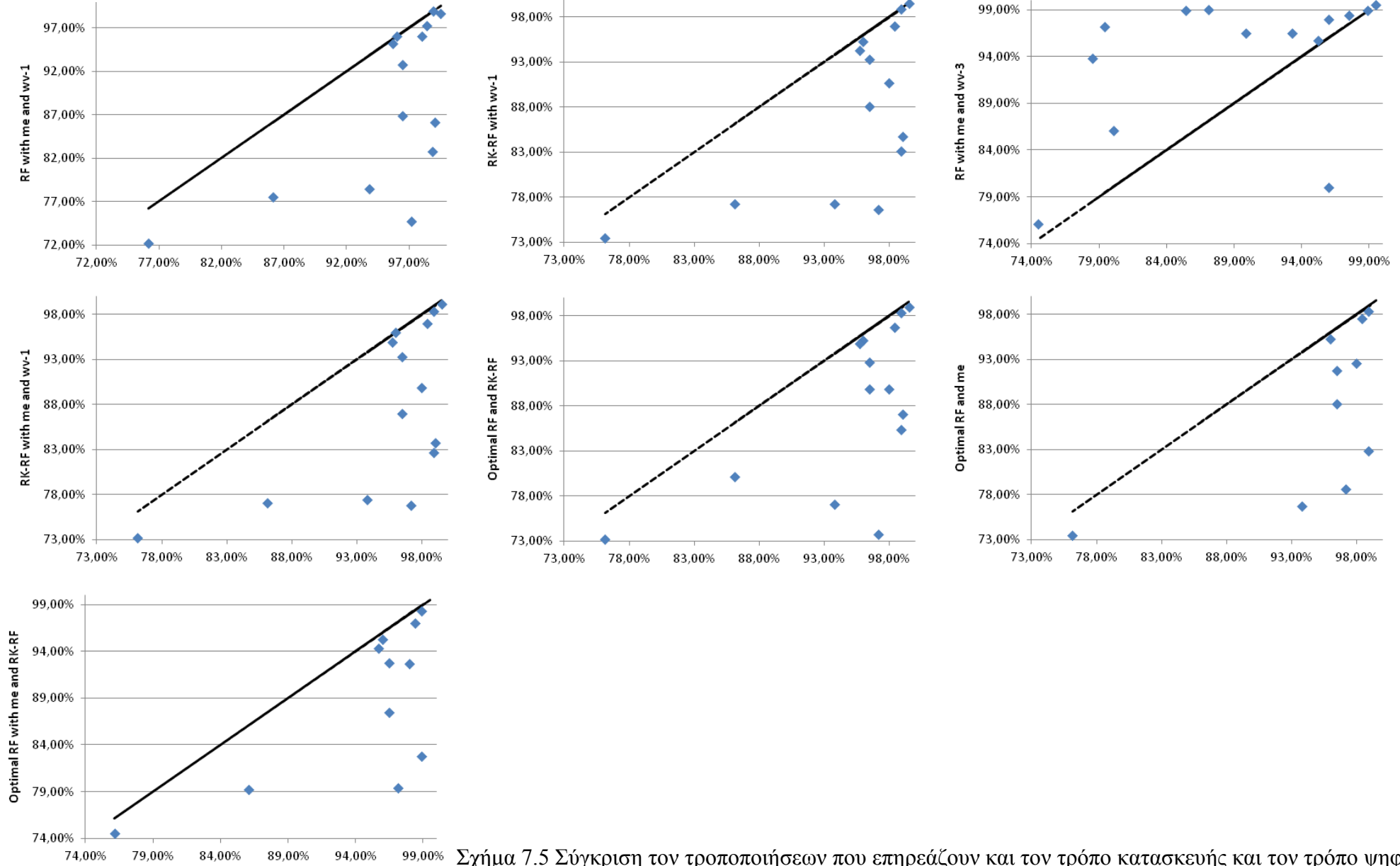
Οι τροποποιήσεις που παρουσιάστηκαν μέχρι στιγμής επικεντρωνόταν μεμονωμένα σε ένα από τους δύο μηχανισμούς που επηρεάζουν την απόδοση του τυχαίου δάσους, είτε στον μηχανισμό κατασκευής του δάσους, είτε στο μηχανισμό ψηφοφορίας. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στους Πίνακες 7.13, 7.14 και 7.15 προέρχονται από την εφαρμογή 7 τροποποιήσεων στα 14 σύνολα δεδομένων. Οι τροποποιήσεις αυτές επεμβαίνουν και στους δύο μηχανισμούς. Ο Πίνακας 7.13 παρουσιάζει την ακρίβεια των τροποποιήσεων ενώ οι Πίνακες 7.14 και 7.15 παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της Win/Loss/Tie ανάλυσης και του two tail paired t test, αντίστοιχα. Η γραφική αναπαράσταση των αποτελεσμάτων του Πίνακα 7.13 παρουσιάζεται στο Σχήμα 7.5.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα όλες οι τροποποιήσεις, εκτός από την RF with me and wn-1, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά με τον κλασικό αλγόριθμο αλλά αυτή η οποία υπερτερεί σε σχέση με τις υπόλοιπες είναι η RF with me and wn-3 η οποία οδηγεί στη μεγαλύτερη αύξηση της ακρίβειας για 12 από τα 14 σύνολα δεδομένων και επιπλέον παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά με όλες τις υπόλοιπες τροποποιήσεις της συγκεκριμένης κατηγορίας.



Πίνακας 7.13 Ακρίβεια ταξινόμησης των τροποποιήσεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό κατασκευής και τον μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους.

	Classical RF			RF with me and wv-1			RF with me and wv-3			RK-RF with wv-1			RK-RF with me and wv-1			Optimal RF and RK-RF			Optimal RF and me			Optimal RF with me and RK-RF		
	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc	T100	BT	Acc
D1.	72.80%	41	73.70%	70.00%	62	74.70%	93.64%	41	97.17%	66.10%	82	76.60%	67.10%	96	76.80%	-	58	73.70%	-	61	78.60%	-	53	79.40%
D2.	86.30%	80	87.20%	85.10%	20	86.90%	96.47%	80	96.47%	86.00%	71	88.10%	85.70%	23	87.00%	-	29	89.90%	-	28	88.10%	-	62	87.50%
D3.	71.60%	17	71.90%	70.30%	41	72.20%	76.14%	17	76.14%	69.90%	49	73.50%	70.60%	88	73.20%	-	65	73.20%	-	22	73.50%	-	23	74.50%
D4.	81.30%	36	82.40%	80.10%	53	82.80%	98.88%	36	98.88%	79.40%	51	83.10%	79.80%	29	82.70%	-	31	85.40%	-	21	82.80%	-	20	82.80%
D5.	94.00%	6	95.30%	94.00%	25	96.00%	80.00%	6	80.00%	93.30%	6	95.30%	94.00%	29	96.00%	-	78	95.30%	-	79	95.30%	-	56	95.30%
D6.	97.80%	40	98.30%	97.70%	22	98.90%	98.89%	40	98.89%	96.10%	22	98.90%	97.70%	11	98.30%	-	66	98.30%	-	85	98.30%	-	71	98.30%
D7.	85.10%	18	88.30%	89.70%	42	92.80%	96.50%	18	96.50%	90.80%	64	93.30%	91.20%	21	93.30%	-	74	92.80%	-	67	91.80%	-	24	92.80%
D8.	96.30%	99	96.80%	96.80%	60	97.20%	98.40%	82	98.40%	96.30%	62	97.00%	96.50%	71	97.00%	-	77	96.70%	-	78	97.50%	-	38	97.00%
D9.	93.20%	56	94.60%	94.30%	82	95.20%	95.70%	56	95.70%	93.40%	56	94.30%	94.60%	40	94.90%	-	35	94.90%	-	73	95.40%	-	33	94.30%
D10.	82.80%	60	85.10%	82.70%	93	86.10%	99.04%	60	99.04%	81.80%	94	84.70%	81.80%	73	83.70%	-	30	87.10%	-	35	87.00%	-	19	86.10%
D11.	75.80%	85	76.00%	76.60%	66	77.50%	86.10%	85	86.10%	75.00%	77	77.30%	75.10%	84	77.10%	-	25	80.10%	-	37	78.60%	-	38	79.20%
D12.	98.60%	51	99.10%	97.20%	68	98.60%	99.52%	51	99.52%	98.10%	36	99.50%	98.10%	52	99.10%	-	40	99.00%	-	39	98.60%	-	52	99.50%
D13.	74.60%	20	76.80%	76.60%	76	78.50%	93.80%	20	93.80%	75.90%	33	77.30%	74.90%	11	77.40%	-	13	77.10%	-	7	76.70%	-	9	77.80%
D14.	82.50%	35	84.40%	92.00%	20	96.00%	98.00%	35	98.00%	86.10%	61	90.70%	84.30%	13	89.90%	-	27	89.90%	-	15	92.60%	-	14	92.70%



Σχήμα 7.5 Σύγκριση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν και τον τρόπο κατασκευής και τον τρόπο ψηφοφορίας.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν μέχρι στιγμής διαπιστώνουμε ότι οι τροποποιήσεις οι οποίες υπερτερούν σε κάθε μία από τις τρεις βασικές κατηγορίες είναι Rotation Forest στην κατασκευή του δάσους, RF with wv-3 και Optimal RF στην ψηφοφορία του δάσους και RF with me and wv-3 στην κατασκευή και ψηφοφορία του δάσους. Προκειμένου να καταλήξουμε σε ένα συμπέρασμα της μορφής ποια τροποποίηση από τις 24 είναι αυτή που βελτιώνει στο μεγαλύτερο βαθμό τα αποτελέσματα του κλασσικού αλγορίθμου τυχαίων δασών οδηγηθήκαμε στην στατιστική σύγκριση όλων των τροποποιήσεων η οποία περιγράφεται στην επόμενη ενότητα.

Πίνακας 7.14 Win/Loss/Tie ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν και τον μηχανισμό κατασκευής και τον μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους.

	A.1	A.19	A.20	A.21	A.22	A.23	A.24	A.25
A.1	0/0/0	2/12/0	1/13/0	2/11/1	2/10/2	2/9/3	2/10/2	1/11/2
A.19	12/2/0	0/0/0	2/12/0	7/6/1	8/5/1	7/6/1	5/7/2	6/5/3
A.20	13/1/0	12/2/0	0/0/0	12/2/0	13/1/0	13/1/0	13/1/0	13/1/0
A.21	11/2/1	6/7/1	2/12/0	0/0/0	8/4/2	8/5/1	5/6/3	4/6/4
A.22	10/2/2	5/8/1	1/13/0	4/8/2	0/0/0	6/4/4	4/9/1	3/9/2
A.23	9/2/3	6/7/1	1/13/0	5/8/1	4/6/4	0/0/0	7/5/2	5/6/3
A.24	10/2/2	7/5/2	1/13/0	6/5/3	9/4/1	5/7/2	0/0/0	4/7/3
A.25	11/1/2	5/6/3	1/13/0	6/4/4	9/3/2	6/5/3	7/4/3	0/0/0
A.1	Classical RF							
A.19	RF with me and wv-1							
A.20	RF with me and wv-3							
A.21	RK-RF with wv-1							
A.22	RK-RF with me and wv-1							
A.23	Optimal RF and RK-RF							
A.24	Optimal RF and me							
A.25	Optimal RF with me and RK-RF							

Πίνακας 7.15 Two tail paired t test ανάλυση των τροποποιήσεων που επηρεάζουν και τον μηχανισμό κατασκευής και τον μηχανισμό ψηφοφορίας του δάσους.

	A.1	A.19	A.20	A.21	A.22	A.23	A.24	A.25
A.1		0,063	0,013	0,021	0,045	0,007	0,016	0,015
A.19			0,038	0,571	0,344	1,000	0,828	0,588
A.20				0,028	0,026	0,034	0,031	0,033
A.21					0,139	0,526	0,259	0,086
A.22						0,324	0,122	0,036
A.23							0,845	0,634
A.24								0,406
A.1	Classical RF							
A.19	RF with me and wv-1							
A.20	RF with me and wv-3							
A.21	RK-RF with wv-1							
A.22	RK-RF with me and wv-1							
A.23	Optimal RF and RK-RF							
A.24	Optimal RF and me							
A.25	Optimal RF with me and RK-RF							

### 7.5 Στατιστική σύγκριση όλων των τροποποιήσεων

Για την ανάδειξη της τροποποίησης η οποία οδηγεί στα καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τον κλασσικό αλγόριθμο ακολουθήσαμε δύο προσεγγίσεις στατιστικής ανάλυσης οι οποίες προτάθηκαν από τους Demsar [292] και Janssen *et al.*[291], αντίστοιχα. Συγκεκριμένα ο Demsar χρησιμοποίησε το Friedman test [293, 294]. Πρόκειται για ένα μη παραμετρικό τεστ το οποίο υπό την κενή υπόθεση (null hypothesis) δηλώνει ότι όλες οι τροποποιήσεις είναι ισοδύναμες, επομένως η απόρριψη αυτής της υπόθεσης δείχνει ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των τροποποιήσεων. Δεδομένου λοιπόν ότι έχει απορριφθεί η κενή υπόθεση, εφαρμόζει ένα post-hoc test το οποίο αναδεικνύει το κατά πόσο οι διαφορές μεταξύ του κλασσικού αλγόριθμου και των τροποποιήσεων είναι στατιστικά σημαντικές.

Το Friedman test ιεραρχεί τους αλγορίθμους για κάθε σύνολο δεδομένων ξεχωριστά [293, 294]. Ο καλύτερος σε απόδοση αλγόριθμος είναι πρώτος στην ιεραρχία (rank 1), ο δεύτερος καλύτερος είναι δεύτερος στην ιεραρχία (rank 2), κ.ο.κ. Σε περίπτωση που δύο αλγόριθμοι έχουν την ίδια απόδοση ανατίθεται ο μέσος όρος

του rank (average rank). Στη συνέχεια ελέγχει το κατά πόσο ο μέσος όρος των ranks κάθε αλγορίθμου διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το μέσο rank το οποίο αναμένεται από την κενή υπόθεση. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται η ακόλουθη σχέση:

$$\chi_F^2 = \frac{12\text{Dat}}{\text{mod}(\text{mod}+1)} \left[ \sum_j \text{Rank}_j^2 - \frac{\text{mod}(\text{mod}+1)^2}{4} \right], \quad (7.1)$$

όπου Dat είναι ο αριθμός του συνόλου δεδομένων, mod είναι ο αριθμός των τροποποιήσεων και Rank<sub>j</sub> είναι ο μέσος όρος των ranks του αλγορίθμου από όλα τα σύνολα δεδομένων. Ακολουθεί την  $\chi^2$  κατανομή με mod-1 βαθμούς ελευθερίας, όταν το Dat και το mod είναι αρκετά μεγάλα (κατά κανόνα Dat > 10 και mod > 5). Για μικρότερο αριθμό συνόλου δεδομένων και αλγορίθμων έχουν υπολογιστεί ακριβείς σημαντικές τιμές [294]. Ένα λιγότερο συντηρητικό τεστ το οποίο παράγεται από το Friedman test είναι το Iman and Davenport test το οποίο επίσης είναι μη παραμετρικό και το οποίο δίνεται από τη σχέση

$$F_F = \frac{(\text{Dat} - 1)\chi_F^2}{\text{mod}(\text{mod} + 1) - \chi_F^2}. \quad (7.2)$$

Το Iman and Davenport test [290-292] ακολουθεί την κατανομή  $F$  με mod-1 και (mod-1)(Dat-1) βαθμούς ελευθερίας.

Ο Πίνακας 7.16 απεικονίζει τις τιμές που προέκυψαν από την εφαρμογή των δύο τεστ που περιγράφηκαν παραπάνω. Εφόσον η τιμή του Friedman test είναι μεγαλύτερη από την τιμή του  $\chi^2$  και η τιμή του Iman-Davenport test μεγαλύτερη από την τιμή  $F$  η κενή υπόθεση απορρίπτεται και συνεπώς ο κλασσικός αλγόριθμος τυχαίων δασών διαφέρει από τις τροποποιήσεις κατά 99.9% ( $p < 0.001$ ).

Πίνακας 7.16 Αποτελέσματα Friedman test και Iman and Davenport test.

<b>Friedman value</b>	<b>Value of <math>\chi^2</math> (<math>p &lt; 0.001</math>)</b>	<b>Iman-Davenport value</b>	<b>F value (<math>p &lt; 0.001</math>)</b>
91,31	51.18	4,85	2,29

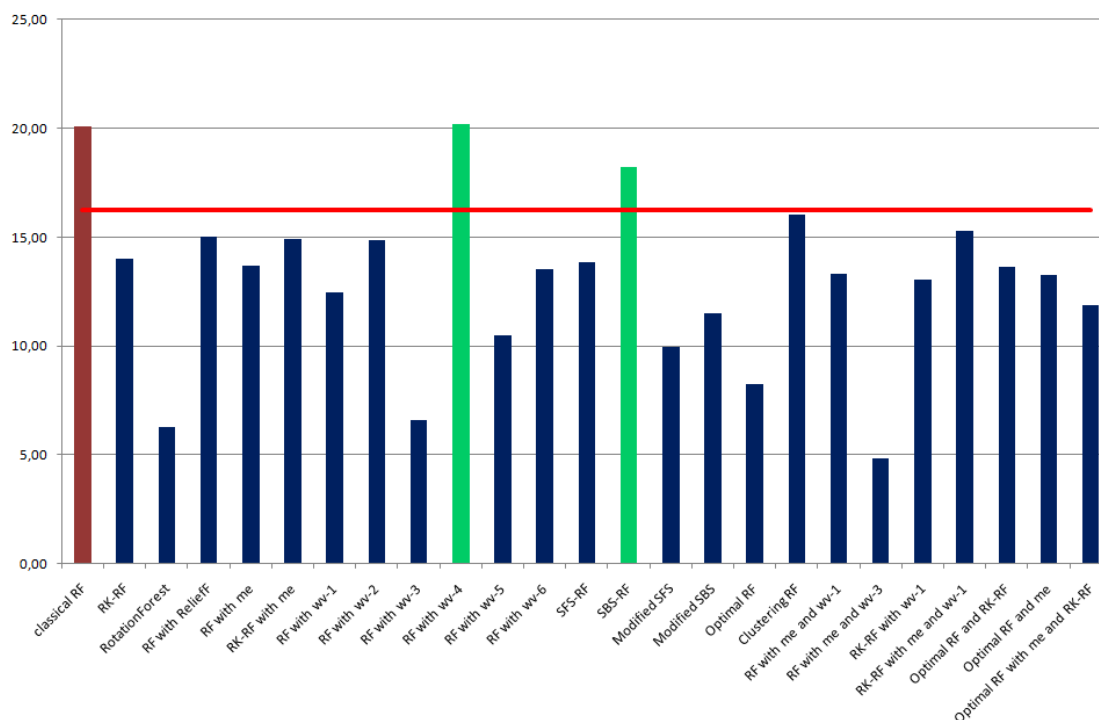
Το post-hoc test το οποίο χρησιμοποιείται εφόσον απορρίπτεται η κενή υπόθεση είναι το Bonferroni-Dunn test [292, 295]. Σύμφωνα με αυτό το τεστ η διαφορά μεταξύ δύο αλγορίθμων είναι στατιστικά σημαντική αν οι αντίστοιχοι μέσοι

όροι των ranks των αλγορίθμων διαφέρουν τουλάχιστον τόσο όσο είναι η κρίσιμη διαφορά η οποία υπολογίζεται από τη σχέση

$$CD = q_a \sqrt{\frac{\text{mod}(\text{mod} + 1)}{6\text{Dat}}}, \quad (7.3)$$

Όπου  $q_a$  είναι η κρίσιμη τιμή του  $Q'$  για πολλαπλές μη παραμετρικές συγκρίσεις με ένα αλγόριθμο ελέγχου.

Τα αποτελέσματα του Bonferroni-Dunn test απεικονίζονται στο Σχήμα 7.1. Το ύψος κάθε στήλης είναι ανάλογο του μέσου όρου των ranks της κάθε τροποποίησης, ενώ η οριζόντια γραμμή αντιστοιχεί στην τιμή της κρίσιμης διαφοράς CD. Οι στήλες - τροποποιήσεις οι οποίες υπερβαίνουν την οριζόντια γραμμή δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά με τον κλασσικό αλγόριθμο τυχαίων δασών. Από το Σχήμα 7.1 παρατηρούμε ότι οι τροποποιήσεις RF with wv-4 και SBS-RF είναι οι δύο τροποποιήσεις οι υπερβαίνουν το όριο, ενώ πολύ κοντά στην κρίσιμη διαφορά CD βρίσκεται και η τροποποίηση Clustering RF. Η RF with me and wv-3 είναι αυτή η οποία απέχει περισσότερη από την οριζόντια γραμμή γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι είναι και η τροποποίηση η οποία οδηγεί στα καλύτερα αποτελέσματα.



Σχήμα 7.6 Αποτελέσματα του Bonferroni-Dunn test.

Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα τα οποία έδωσε η εφαρμογή της στατιστικής ανάλυσης που προτάθηκε από τους Janssen *et al.*[291]. Πιο συγκεκριμένα υπολογίζει για κάθε τροποποίηση τρία μέτρα αξιολόγησης: α) average macro accuracy, β) average micro accuracy, γ) average rank. Η average macro accuracy [291] είναι μέση ακρίβεια ταξινόμησης που δίνει η τροποποίηση στα 14 σύνολα δεδομένων. Η average micro accuracy [291] είναι ο λόγος των σωστά ταξινομημένων δειγμάτων προς όλα τα δείγματα από όλα τα σύνολα δεδομένων. Το average rank [291] είναι ο μέσος όρος των ranks σε κάθε σύνολο δεδομένων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.17. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις δηλώνουν την ιεράρχηση των μεθόδων με βάση το αντίστοιχο μέτρο αξιολόγησης. Η τελευταία στήλη στον πίνακα παρουσιάζει το άθροισμα ανά γραμμή και ανά στήλη της Win/Loss/Tie ανάλυσης. Το άθροισμα αυτό δείχνει πόσο συχνά η τροποποίηση η οποία βρίσκεται στη γραμμή ή τη στήλη υπερτερεί των υπόλοιπων τροποποιήσεων της στήλης ή της γραμμής αντίστοιχα.

Η τροποποίηση η οποία είναι πρώτη στην ιεραρχία (rank=1) και συνεπώς δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα είναι η RF with me and wv-3 ενώ αντίστοιχα η τελευταία (rank=25) είναι η RF with wv-4. Στο ίδιο αποτέλεσμα καταλήγουμε είτε χρησιμοποιώντας το μέτρο average macro accuracy είτε το μέτρο average micro accuracy. Στο average rank οι αριθμοί στις παρενθέσεις ερμηνεύονται ανάποδα, δηλαδή η τροποποίηση που έχει το μεγαλύτερο rank (rank=25) είναι η καλύτερη και η τροποποίηση η οποία έχει το μικρότερο rank (rank=1) είναι η χειρότερη. Η χρήση του average rank οδηγεί στα ίδια αποτελέσματα με προηγουμένως. Το άθροισμα της Win/Loss/Tie ανάλυσης επιβεβαιώνει για ακόμη μία φορά τα παραπάνω συμπεράσματα.

Πίνακας 7.17 Average Macro και Micro accuracy, average rank και συνολική Win/Loss/Tie ανάλυση.

	Average Accuracy				Average Rank		Win/Loss/Tie Sum	
	Macro		Micro				Horizontal	Vertical
<b>Classical RF</b>	86,42%	(24)	85,56%	(22)	20,11	(2)	54/253/29	253/54/29
<b>RK-RF</b>	87,63%	(15)	86,89%	(12)	14,00	(9)	135/163/38	163/135/38
<b>RotationForest</b>	92,35%	(3)	89,52%	(3)	6,25	(24)	261/72/3	72/261/3
<b>RF with ReliefF</b>	87,41%	(20)	86,12%	(20)	15,00	(6)	128/184/24	184/128/24
<b>RF with me</b>	87,51%	(18)	86,54%	(16)	13,68	(11)	136/157/43	157/136/43
<b>RK-RF with me</b>	87,42%	(19)	86,49%	(18)	14,93	(7)	123/177/36	177/123/36
<b>RF with wv-1</b>	87,95%	(12)	86,55%	(15)	12,46	(17)	157/142/37	142/157/37
<b>RF with wv-2</b>	87,26%	(22)	88,39%	(4)	14,86	(8)	141/193/2	193/141/2
<b>RF with wv-3</b>	93,84%	(2)	93,74%	(2)	6,57	(23)	255/71/10	71/255/10
<b>RF with wv-4</b>	85,75%	(25)	84,63%	(25)	20,18	(1)	54/255/27	255/54/27
<b>RF with wv-5</b>	90,39%	(4)	87,71%	(5)	10,46	(20)	203/129/4	129/203/4
<b>RF with wv-6</b>	87,83%	(14)	87,56%	(6)	13,50	(13)	159/166/11	166/159/11
<b>SFS-RF</b>	87,54%	(17)	85,43%	(23)	13,86	(10)	133/164/39	164/133/39
<b>SBS-RF</b>	86,71%	(23)	85,83%	(21)	18,21	(3)	77/221/38	221/77/38
<b>Modified SFS</b>	88,44%	(6)	87,13%	(8)	9,93	(21)	189/107/40	107/189/40
<b>Modified SBS</b>	88,19%	(9)	86,93%	(11)	11,50	(19)	170/128/38	128/170/38
<b>Optimal RF</b>	88,81%	(5)	87,20%	(7)	8,25	(22)	214/87/35	87/214/35
<b>Clustering RF</b>	87,39%	(21)	85,38%	(24)	16,04	(4)	111/196/29	196/111/29
<b>RF with me and wv-1</b>	88,10%	(11)	86,73%	(14)	13,32	(14)	147/156/33	156/147/33
<b>RF with me and wv-3</b>	93,90%	(1)	94,11%	(1)	4,86	(25)	279/48/9	48/279/9
<b>RK-RF with wv-1</b>	87,83%	(13)	86,51%	(17)	13,04	(16)	150/147/39	147/150/39
<b>RK-RF with me and wv-1</b>	87,60%	(16)	86,27%	(19)	15,29	(5)	120/184/32	184/120/32
<b>Optimal RF and RK-RF</b>	88,10%	(11)	87,11%	(9)	13,61	(12)	147/164/25	164/147/25
<b>Optimal RF and me</b>	88,20%	(8)	86,80%	(13)	13,25	(15)	149/158/29	158/149/29
<b>Optimal RF with me and RK-RF</b>	88,37%	(7)	86,98%	(10)	11,86	(18)	167/135/34	135/167/34





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΟΥ ΣΥΛΛΟΓΙΚΟΥ ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗ

---

8.1 Μέθοδοι καθορισμού του μεγέθους του συλλογικού ταξινομητή

8.2 Προτεινόμενη μεθοδολογία για το δυναμικό καθορισμό του μεγέθους του τυχαίου δάσους

---

Μία σημαντική παράμετρος του αλγορίθμου των τυχαίων δασών και γενικά όλων των συλλογικών μεθόδων είναι το πώς θα καθοριστεί το μέγεθος της συλλογής, πόσοι δηλαδή ταξινομητές θα συμμετέχουν σε αυτή. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που καθορίζουν το μέγεθος αυτό [296]. Οι παράγοντες είναι οι ακόλουθοι:

### *Η επιθυμητή ακρίβεια*

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι συλλογές που περιέχουν δέκα ταξινομητές είναι αρκετοί για να μειώσουν το ρυθμό σφάλματος. Παρόλα αυτά, η εμπειρία έχει δείξει ότι όταν ο Adaboost χρησιμοποιεί δέντρα απόφασης παρατηρείται μείωση του σφάλματος ακόμη και σε σχετικά μεγάλους σε μέγεθος συλλογικούς ταξινομητές. Στις disjoint partitioning προσεγγίσεις μπορεί να υπάρχει ένα trade-off μεταξύ του αριθμού των υποσυνόλων και της τελικής ακρίβειας. Το μέγεθος κάθε υποσυνόλου δεν μπορεί να είναι πολύ μικρό διότι πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για κάθε διαδικασία μάθησης ώστε να δημιουργηθεί ένας αποτελεσματικός ταξινομητής.

### *Το υπολογιστικό κόστος*

Αυξάνοντας τον αριθμό των ταξινομητών συνήθως αυξάνεται και το υπολογιστικό κόστος. Για το λόγο αυτό, οι χρήστες καθορίζουν από την αρχή το όριο σχετικά με το μέγεθος της συλλογής.

### *Η φύση του προβλήματος της ταξινόμησης*

Σε ορισμένους συλλογικούς ταξινομητές η φύση του προβλήματος ταξινόμησης το οποίο πρέπει να επιλυθεί, καθορίζει τον αριθμό των ταξινομητών. Για παράδειγμα

στον αλγόριθμο Error –Correcting-Output-Coding (ECOC) ο αριθμός των κλάσεων καθορίζει το μέγεθος της συλλογής.

*Ο αριθμός των διαθέσιμων επεξεργαστών*

Στις ανεξάρτητες μεθόδους, ο αριθμός των επεξεργαστών που είναι διαθέσιμοι για παράλληλη εκπαίδευση θα μπορούσε να τεθεί σαν ένα άνω όριο στον αριθμό των ταξινομητών οι οποίοι λειτουργούν σε παράλληλη διαδικασία.

### **8.1 Μέθοδοι καθορισμού του μεγέθους του συλλογικού ταξινομητή**

Υπάρχουν τρεις κατηγορίες μεθόδων οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καθορίσουν το μέγεθος της συλλογής [296]:

#### *1) Προκαθορισμός του μεγέθους της συλλογής*

Είναι ο πιο απλός τρόπος καθορισμού του μεγέθους της συλλογής. Πολλοί αλγόριθμοι κατασκευής συλλογικών ταξινομητών έχουν μια ελεγχόμενη παράμετρο, όπως ο αριθμός των επαναλήψεων, η οποία ορίζεται από το χρήστη. Αλγόριθμοι όπως ο Bagging ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Σε άλλες περιπτώσεις η φύση του προβλήματος ταξινόμησης καθορίζει τον αριθμό των μελών της συλλογής (αλγόριθμος ECOC).

#### *2) Καθορισμός του μεγέθους της συλλογής κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης*

Υπάρχουν αλγόριθμοι κατασκευής συλλογικών ταξινομητών οι οποίοι προσπαθούν να καθορίσουν το βέλτιστο μέγεθος της συλλογής κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης. Συνήθως, καθώς προστίθενται νέοι ταξινομητές οι αλγόριθμοι ελέγχουν αν η συμβολή του τελευταίου ταξινομητή είναι σημαντική στην απόδοση της συλλογής. Αν δεν είναι ο αλγόριθμος τερματίζει. Οι αλγόριθμοι αυτοί διαθέτουν επίσης μία ελεγχόμενη παράμετρο η οποία φράζει το μέγιστο μέγεθος που μπορεί να έχει η συλλογή.

Ένας αλγόριθμος ο οποίος αποφασίζει πότε έχει δημιουργηθεί ένας επαρκής αριθμός δέντρων ταξινόμησης προτάθηκε πρόσφατα από τους Banfield *et al.* [297]. Ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί την εκτίμηση για το “out-of-bag” σφάλμα και δίνει ως αποτέλεσμα μία ακριβή συλλογή για τις μεθόδους οι οποίες ενσωματώνουν το bagging στη διαδικασία κατασκευής της συλλογής. Πιο συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος λειτουργεί ως εξής: αρχικά εξομαλύνει τη γραφική παράσταση του “out-of-bag” σφάλματος χρησιμοποιώντας ένα κυλιόμενο παράθυρο. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η διακύμανση. Μετά την εξομάλυνση, ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί ένα

μεγαλύτερο παράθυρο στα νέα δεδομένα και υπολογίζει την μεγαλύτερη ακρίβεια σε αυτό το παράθυρο. Η διαδικασία συνεχίζεται έως ότου η μέγιστη ακρίβεια εντός ενός συγκεκριμένου παραθύρου δεν αυξάνει άλλο. Στο σημείο αυτό ικανοποιείται το κριτήριο τερματισμού και ο αλγόριθμος επιστρέφει τη συλλογή με τη μεγαλύτερη ακρίβεια από αυτό το παράθυρο.

### 3) *Post-selection of the ensemble size - «Κλάδεμα»*

Όπως και στην ανάπτυξη ενός δέντρου απόφασης έτσι και στους συλλογικούς ταξινομητές καλό είναι να αναπτύσσονται ελεύθερα και στην συνέχεια να περικόπτεται – «κλαδεύεται» τη συλλογή ώστε να προκύψουν πιο ακριβείς και συμπαγείς συλλογικοί ταξινομητές. Ο τρόπος αυτός καθορισμού του μεγέθους της συλλογής επιτρέπει την βελτιστοποίηση ορισμένων μέτρων όπως η ακρίβεια, η cross entropy, η μέση ακρίβεια, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη. Πειράματα έδειξαν ότι η διαδικασία κλαδέματος μπορεί να οδηγήσει σε συλλογικούς ταξινομητές της ίδιας ακρίβειας με τον αρχικό. Άλλα πειράματα, τα οποία στόχευαν να μελετήσουν το κατά πόσο το μέγεθος της συλλογής επηρεάζει την ακρίβεια και την ποικιλομορφία, έδειξαν ότι είναι εφικτό να διατηρήσουμε μικρού μεγέθους συλλογικούς ταξινομητές ενώ παράλληλα η ακρίβεια και η ποικιλομορφία είναι παρόμοιες με αυτές του πλήρους συλλογικού ταξινομητή. Οι μέθοδοι «κλαδέματος» μπορεί να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: α) Pre-combining pruning μέθοδοι και β) Post-combining pruning μέθοδοι.

#### *Pre-combining pruning μέθοδοι*

Το pre-combining pruning γίνεται πριν συνδυαστούν οι ταξινομητές. Ταξινομητές οι οποίοι δείχνουν να λειτουργούν καλά συμπεριλαμβάνονται στη συλλογή. Οι Prodromidis *et al.* [298] παρουσίασαν τρεις μεθόδους για pre-combining pruning οι οποίες βασίζονται στην απόδοση του κάθε ταξινομητή ξεχωριστά σε ένα διαφορετικό σύνολο επικύρωσης, σε μέτρα ποικιλομορφίας, στην ικανότητα των ταξινομητών να ταξινομήσουν μια συγκεκριμένη κλάση.

#### *Post-combining pruning μέθοδοι*

Στις μεθόδους post-combining pruning απομακρύνονται οι ταξινομητές με βάση τη συμβολή τους στην απόδοση της συλλογής. Οι περισσότερες από τις post-combining pruning μεθόδους βασίζονται στην overproduce-and-choose στρατηγική η οποία αποτελείται από δύο φάσεις. Την overproduction φάση η οποία στοχεύει στην δημιουργία μίας μεγάλης συλλογής υπονήφιων ταξινομητών ενώ η φάση selection

στοχεύει στην επιλογή επαρκών ταξινομητών από την αρχική συλλογή που δημιουργήθηκε στην προηγούμενη φάση έτσι ώστε η επιλεγμένη συλλογή ταξινομητών να επιτυγχάνει το βέλτιστο δυνατό ρυθμό θετικής διάγνωσης. Οι μέθοδοι διαφοροποιούνται στη δεύτερη φάση όπου και χρησιμοποιούνται διαφορετικές προσεγγίσεις όπως α) τεχνικές ανάθεσης βαρών [117, 267, 270, 272, 273, 274], β) τεχνικές αναζήτησης [251, 283, 299], γ) τεχνικές ομαδοποίησης [284, 300], δ) τεχνικές ιεράρχησης [301], ε) τεχνικές που βασίζονται στην απόδοση του κάθε ταξινομητή [302, 303] και ζ) τεχνικές βελτιστοποίησης [304-308].

Οι τεχνικές ανάθεσης βαρών αναθέτουν βάρη στις ψήφους των δέντρων στηριζόμενες στην ιδέα ότι όλα τα δέντρα δεν αποφασίζουν το ίδιο σωστά για όλα τα δείγματα ταξινόμησης. Για το σκοπό αυτό αναπτύχθηκαν διάφορα σχήματα ανάθεσης βαρών το οποία αντικαθιστούν την κλασική πλειοψηφική ψηφοφορία έτσι ώστε κάθε δέντρο να συσχετίζεται με κάποιο συντελεστή βάρους ο οποίος είναι συνήθως ανάλογος με την ακρίβεια ταξινόμησης του συγκεκριμένου δέντρου [117, 267, 270, 272, 273, 274].

Μία άλλη προσέγγιση «κλαδέματος» μίας συλλογής ταξινομητών είναι η αναζήτηση στο χώρο όλων των διαφορετικών υποσυνόλων μοντέλων τα οποία μπορεί να προκύψουν από την αρχική συλλογή. Η αναζήτηση καθοδηγείται από κάποιο μέτρο αξιολόγησης κάθε υποψήφιου υποσυνόλου. Για το σκοπό αυτό οι Bernard *et al.* [283] χρησιμοποίησαν μία πρόσθια ακολουθιακή τεχνική επιλογής ή μία αντίστροφη ακολουθιακή τεχνική επιλογής όπου ένας ταξινομητής προστίθεται ή απομακρύνεται από τη συλλογή, αντίστοιχα, αν αυξάνει της ακρίβεια του υποψήφιου υποσυνόλου. Η αναζήτηση τερματίζεται όταν ολοκληρωθεί ένας προκαθορισμένος αριθμός επαναλήψεων. Μια παραλλαγή της παραπάνω προσέγγισης προτάθηκε στη [251] η οποία επιτρέπει την προσθήκη ή την απομάκρυνση κάποιου ταξινομητή όχι μόνο στην περίπτωση που αυξάνεται η ακρίβεια αλλά μειώνεται και η συσχέτιση του υποψήφιου υποσυνόλου. Επίσης στην ίδια εργασία προτείνεται μία greedy αναζήτηση σύμφωνα με την οποία ένα ταξινομητής προστίθεται στη συλλογή και εξετάζεται αν αυξάνεται η ακρίβεια και μειώνεται η συσχέτιση του τρέχοντος υποσυνόλου. Αν αυξάνεται η ακρίβεια και μειώνεται η συσχέτιση ο ταξινομητής παραμένει στο υποσύνολο διαφορετικά εξετάζονται όλοι οι συνδυασμοί των ταξινομητών, απομακρύνονται ταξινομητές που ανήκουν στο υποσύνολο και προστίθενται ταξινομητές που είχαν απορριφθεί μέχρι εκείνη τη στιγμή. Οι Caruana

*et al.* [299] χρησιμοποίησαν μία πρόσθια σταδιακή τεχνική επιλογής ώστε να επιλεγθούν οι πιο σχετικοί ταξινομητές (οι οποίοι μεγιστοποιούν την απόδοση του συλλογικού ταξινομητή) ανάμεσα σε χιλιάδες ταξινομητές.

Οι τεχνικές ομαδοποίησης [284, 300] αποτελούνται από δύο στάδια: α) την εφαρμογή κάποιου αλγορίθμου ομαδοποίησης ώστε να εντοπιστούν οι ομάδες ταξινομητών με παρόμοιες προβλέψεις και β) το «κλάδεμα» κάθε ομάδας ώστε να αυξήσουν την ποικιλομορφία του συλλογικού ταξινομητή. Αντίθετα οι τεχνικές ιεράρχησης [301] παρατάσσουν τους ταξινομητές της συλλογής σύμφωνα με κάποιο κριτήριο αξιολόγησης και στη συνέχεια επιλέγουν τους  $n$  πρώτους στην ιεραρχία ταξινομητές. Το ποια τιμή θα έχει η μεταβλητή  $n$  καθορίζεται από κάποια τιμή κατωφλίου η οποία εξαρτάται από το χρήστη. Οι τεχνικές ιεράρχησης διαφοροποιούνται ως προς το κριτήριο το οποίο χρησιμοποιούν προκειμένου να ιεραρχήσουν τους ταξινομητές της συλλογής. Για παράδειγμα κάποιος μπορεί να ιεραρχήσει τους ταξινομητές με βάση τη ROC απόδοσή τους. Στη συνέχεια, προτείνεται η γραφική αναπαράσταση. Ο άξονας  $Y$  παρουσιάζει ένα μέτρο απόδοσης του αναπτυσσόμενου ταξινομητή και ο άξονας  $X$  παρουσιάζει τον αριθμό των ταξινομητών οι οποίοι συμμετέχουν στο συνδυασμό. Για παράδειγμα οι πρώτοι καλύτεροι ταξινομητές της λίστας συνδυάζονται με ψηφοφορία (υποθέτοντας ίδιο βάρος για όλους τους ταξινομητές) και οι υπόλοιποι ταξινομητές έχουν μηδενικό βάρος. Το μέγεθος της συλλογής επιλέγεται όταν υπάρχουν αρκετά διαδοχικά σημεία χωρίς να παρουσιάζεται βελτίωση [296].

Οι Woods *et al.* [302] πρότείνουν μία μέθοδο δυναμικής επιλογής ταξινομητών η οποία βασίζεται στην τοπική απόδοση του κάθε ταξινομητή. Πιο συγκεκριμένα, αν όλοι οι ταξινομητές της συλλογής ταξινομούν το δείγμα στην ίδια κλάση τότε η κλάση αυτή αποδίδεται στο δείγμα διαφορετικά υπολογίζεται η τοπική ακρίβεια κάθε ταξινομητή της συλλογής, επιλέγεται ο ταξινομητής με την μεγαλύτερη τοπική ακρίβεια και η κλάση την οποία δίνει ως έξοδο ο ταξινομητής που επιλέχθηκε στο προηγούμενο βήμα είναι και η κλάση του προς ταξινόμηση δείγματος.

Οι Ko *et al.* [303] πρότείνουν τέσσερις παραλλαγές του σχήματος KNORA (k-nearest-oracles) το οποίο βρίσκει μία συλλογή ταξινομητών η οποία ταξινομεί σωστά τους  $k$  κοντινότερους γείτονες του δείγματος προς ταξινόμηση και λαμβάνει την τελική απόφαση χρησιμοποιώντας πλειοψηφική ψηφοφορία. Το πρώτο σχήμα KNORA-ELIMINATE λειτουργεί ως εξής. Έστω ένα σύνολο από ταξινομητές οι

οποίοι αποφασίζουν σωστά για όλους τους γείτονες του δείγματος προς ταξινόμηση. Τότε κάθε ταξινομητής του συνόλου ψηφίζει για το δείγμα προς ταξινόμηση. Αν κανένας ταξινομητής δεν αποφασίζει σωστά για όλους τους γείτονες, τότε μειώνεται ο αριθμός των γειτόνων μέχρις ότου τουλάχιστον ένας από τους ταξινομητές να μπορεί να αποφασίσει σωστά για όλους του γείτονες. Η στρατηγική του KNORA-ELIMINATE-W είναι όμοια με την KNORA-ELIMINATE, με τη διαφορά ότι σε κάθε ψήφο ανατίθεται ένα βάρος το οποίο είναι η Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ του δείγματος προς ταξινόμηση και του γειτονικού του. Στο KNORA-UNION ακολουθείται η εξής διαδικασία. Έστω ένα σύνολο από ταξινομητές οι οποίοι μπορούν να ταξινομήσουν σωστά τον  $j$ - κοντινότερο γείτονα ενός δείγματος, τότε κάθε ταξινομητής αυτού του συνόλου θα ψηφίσει για το δείγμα. Όσους περισσότερους γείτονες ταξινομεί σωστά ένας ταξινομητής τόσες περισσότερες ψήφους θα μπορεί να δώσει για το δείγμα. Το KNORA-UNION-W είναι παρόμοιο με την KNORA-UNION, με τη διαφορά ότι σε κάθε ψήφο ανατίθεται ένα βάρος το οποίο είναι η Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ του δείγματος προς ταξινόμηση και του γειτονικού του.

Στη τελευταία κατηγορία post-pruning μεθόδων ανήκουν οι τεχνικές βελτιστοποίησης οι οποίες βασίζονται στην βελτιστοποίηση κάποιου μέτρου το οποίο εκφράζει είτε την ακρίβεια του συλλογικού ταξινομητή, είτε την ποικιλομορφία του συλλογικού ταξινομητή είτε και τα δύο [304-308]. Οι Zhou *et al.* [307] ανέπτυξαν τον αλγόριθμο GASEN προκειμένου να επιλεγθούν οι περισσότερο κατάλληλοι ταξινομητές από μία συλλογή. Στη φάση αρχικοποίησης, ο GASEN αναθέτει ένα τυχαίο βάρος σε κάθε ταξινομητή. Στη συνέχεια, χρησιμοποιεί γενετικούς αλγορίθμους ώστε να εξελίξει βαθμιαία τα βάρη αυτά και να μπορούν να χαρακτηρίσουν, έως ένα βαθμό, την καταλληλότητα των ταξινομητών να συμμετέχουν στη συλλογή. Τέλος, απομακρύνει από τη συλλογή τους ταξινομητές των οποίων το βάρος είναι μικρότερο από μια προκαθορισμένη τιμή κατωφλίου.

Το 2003 προτάθηκε από τους Zhou και Tang [308] μία νέα έκδοση του αλγορίθμου GASEN η οποία ονομάστηκε GASEN-b. Στην έκδοση αυτή του αλγορίθμου αντί να ανατίθεται ένα βάρος στον ταξινομητή ανατίθεται σε ένα bit το οποίο υποδεικνύει αν θα χρησιμοποιηθεί ή όχι στην τελική συλλογή. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι οι συλλογικοί ταξινομητές που δημιουργήθηκαν από μία επιλεκτική διαδικασία, η οποία επιλέγει κάποια εκπαιδευμένα C4.5 δέντρα απόφασης

να απαρτίζουν τη συλλογή, μπορεί να είναι μικρότεροι σε μέγεθος αλλά είναι ισχυρότεροι στη γενίκευση σε σχέση με αυτούς που δημιουργήθηκαν άνευ κάποιας ανάλογης διαδικασίας.

Μια πρόσφατη μελέτη η οποία αφορά τον καθορισμό του μεγέθους του συλλογικού ταξινομητή παρουσιάστηκε από τους Xiao *et al.* [306] και βασίζεται στην θεωρία group method of data handling (GMDH). Σύμφωνα με τη θεωρία GMDH, κατασκευάζεται ένα πολύ-επίπεδο νευρωνικό δίκτυο πρόσθιας τροφοδότησης. Σε κάθε επίπεδο κατασκευάζονται μοντέλα τα οποία αποτελούν συνδυασμό δύο μοντέλων που έχουν επιλεγθεί στο προηγούμενο επίπεδο. Για να επιλέξει τα μοντέλα που θα αποτελέσουν την είσοδο του επόμενου επιπέδου χρησιμοποιεί ένα εξωτερικό κριτήριο. Η διαδικασία συνεχίζεται μέχρις ότου να δημιουργηθεί το μοντέλο βέλτιστης πολυπλοκότητας. Ο αλγόριθμος ο οποίος προτάθηκε από τους Xiao *et al.* [306] αξιοποιεί την θεωρία GMDH με τον ακόλουθο τρόπο. Για κάθε δείγμα που ανήκει στο σύνολο ελέγχου βρίσκει τους  $k$  κοντινότερους γείτονες από το σύνολο εκπαίδευσης και σχηματίζει ένα νέο σύνολο  $T_{new}$ . Χρησιμοποιεί τους ταξινομητές της συλλογής για να ταξινομήσει το νέο σύνολο  $T_{new}$  και το δείγμα προς ταξινόμηση οπότε σχηματίζονται τα σύνολα  $X_{new}$  (αποτελέσματα ταξινόμησης  $T_{new}$ ) και  $x_{new}$ . Εφαρμόζει τον αλγόριθμο που υλοποιεί τη θεωρία GMDH στο νέο σύνολο  $T_{new}$ , θεωρώντας το  $X_{new}$  και τις αντίστοιχες κλάσεις  $Y_{class}$  ως εισόδους του αλγορίθμου, και βρίσκει το τελικό συνδυαστικό μοντέλο με βέλτιστη πολυπλοκότητα. Εισάγει τα αποτελέσματα της ταξινόμησης  $x_{new}$  στο βέλτιστο μοντέλο ώστε να αποφασισθεί η κλάση του δείγματος προς ταξινόμηση.

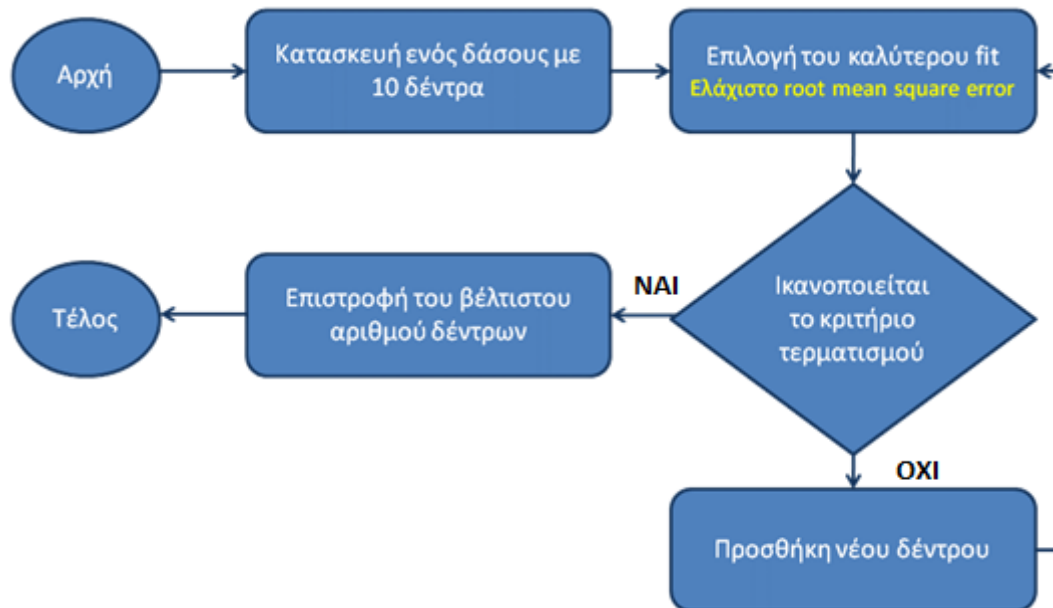
## 8.2 Προτεινόμενη μεθοδολογία για το δυναμικό καθορισμό του μεγέθους του τυχαίου δάσους

Η προτεινόμενη μεθοδολογία πλεονεκτεί σε σχέση με τις μεθόδους οι οποίες περιγράφηκαν στην προηγούμενη παράγραφο αφού δεν διαθέτει κάποια παράμετρο καθοριζόμενη από το χρήστη η οποία να σχετίζεται με τον αριθμό των δέντρων όπως συμβαίνει στις μεθόδους προκαθορισμού του μεγέθους της συλλογής. Επιπλέον, η προτεινόμενη μεθοδολογία δεν διαθέτει overproduction φάση γεγονός το οποίο συνεπάγεται ότι δεν κατασκευάζει ταξινομητές εκ των προτέρων τους οποίους μπορεί και να μην αξιοποιήσει. Η προτεινόμενη μεθοδολογία καθορίζει τα μέλη του συλλογικού ταξινομητή δυναμικά λαμβάνοντας υπόψη τη συλλογική απόδοση των



ταξινομητών και όχι του καθενός ξεχωριστά όπως συμβαίνει στις τεχνικές ιεράρχησης. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό που διαφοροποιεί την προτεινόμενη μεθοδολογία είναι ότι δεν διαφοροποιεί τα μέλη που συνθέτουν τη συλλογή ανάλογα με το δείγμα προς ταξινόμηση και η απόφαση που λαμβάνει δεν εξαρτάται από το πώς έχουν ταξινομηθεί τα γειτονικά δείγματα από τη συλλογή όπως συμβαίνει στα τεχνικές ανάθεσης βαρών. Αντίθετα, η προτεινόμενη μεθοδολογία δημιουργεί μία συλλογή η οποία λειτουργεί το ίδιο καλά για όλα τα δείγματα του συνόλου δεδομένων. Επιπρόσθετα, η προτεινόμενη μεθοδολογία δεν αναζητά ένα υποσύνολο το οποίο έχει καλύτερη απόδοση από την αρχική συλλογή το οποίο δεν είναι το βέλτιστο, όπως συμβαίνει με τις τεχνικές αναζήτησης, αλλά στοχεύει να δημιουργήσει το βέλτιστο υποσύνολο χωρίς εκ των προτέρων γνώση των ιδιοτήτων των ταξινομητών - μελών της συλλογής. Οι τεχνικές αναζήτησης θέτουν όρια όσον αφορά την ακρίβεια του τελικού συλλογικού ταξινομητή ή τον αριθμό των ταξινομητών που συνθέτουν τον συλλογικό ταξινομητή. Σε αντίθεση, η προτεινόμενη μεθοδολογία στοχεύει στη δημιουργία ενός συλλογικού ταξινομητή μέγιστης ακρίβειας και ποικιλομορφίας. Ανήκει στη δεύτερη κατηγορία μεθόδων όπου ο καθορισμός του αριθμού των ταξινομητών της συλλογής πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής της. Συγκρίνοντας την προτεινόμενη μεθοδολογία με αυτή που προτάθηκε από τους Banfield *et al.* [297] προκύπτει το συμπέρασμα ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία υπερτερεί διότι στοχεύει πέρα από την δημιουργία ενός υψηλής ακρίβειας συλλογικού ταξινομητή και στην δημιουργία ενός συλλογικού ταξινομητή χαμηλής συσχέτισης, κάτι το οποίο δεν προκύπτει από την περιγραφή του αλγορίθμου τους Banfield *et al.*[297]

Η προτεινόμενη μεθοδολογία αποτελείται από μία επαναληπτική διαδικασία η οποία φαίνεται στο Σχήμα 8.1.



Σχήμα 8.1 Διάγραμμα προτεινόμενης μεθοδολογίας.

Αρχικά κατασκευάζεται ένα δάσος με δέκα δέντρα. Για την κατασκευή του δάσους χρησιμοποιείται ο κλασικός αλγόριθμος τυχαίων δασών και τέσσερις από τις τροποποιήσεις που περιγράφηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν οι RF with ReliefF, RF with me, RK-RF και RK-RF with me [251]. Κατά τη διαδικασία κατασκευής του δάσους καταγράφεται η ακρίβεια, το Brier score [309] και η συσχέτιση του δάσους κάθε φορά που προστίθεται ένα νέο δέντρο. Το Brier score εκφράζει τη μέση τετραγωνική απόκλιση μεταξύ των προβλεπόμενων πιθανοτήτων για ένα σύνολο γεγονότων και των εξόδων τους. Συνεπώς, όσο πιο μικρή είναι η τιμή του Brier score τόσο υψηλότερη είναι η ακρίβεια. Ο λόγος για τον οποίο το δάσος αρχικοποιήθηκε με δέκα δέντρα είναι ότι η διαδικασία προσαρμογής (επόμενο βήμα) χρειάζεται ένα επαρκή αριθμό σημείων προκειμένου να εφαρμοσθεί.

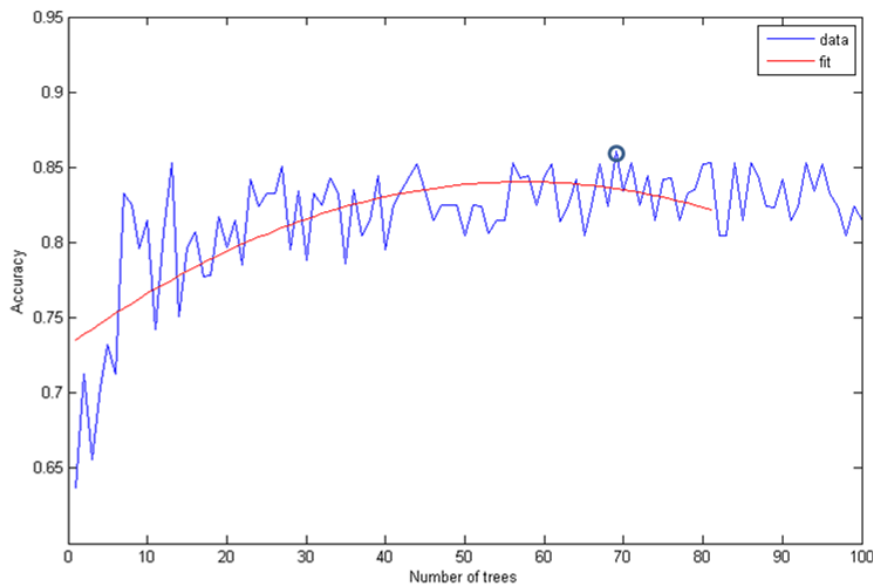
Εφόσον έχει κατασκευαστεί το αρχικό δάσος ξεκινά μία επαναληπτική διαδικασία η οποία αποτελείται από τρία βήματα: α) προσθήκη ενός νέου δέντρου στο δάσος, β) επιλογή της καμπύλης που ταιριάζει καλύτερα στα δεδομένα και γ) εξέταση της εκπλήρωσης του κριτηρίου τερματισμού. Για την εύρεση της καμπύλης που ταιριάζει καλύτερα στα δεδομένα που έχουν προκύψει από την ακρίβεια των δέντρων χρησιμοποιούνται τα ακόλουθα πολυώνυμα:

$$\begin{aligned}
f_1(x) &= p_1x^2 + p_2x + p_3, \\
f_2(x) &= p_1x^3 + p_2x^2 + p_3x + p_4, \\
f_3(x) &= p_1x^4 + p_2x^3 + \dots \quad p_5, \\
f_4(x) &= p_1x^5 + p_2x^4 + \dots \quad p_6, \\
f_5(x) &= p_1x^6 + p_2x^5 + \dots \quad p_7, \\
f_6(x) &= p_1x^7 + p_2x^6 + \dots \quad p_8, \\
f_7(x) &= p_1x^8 + p_2x^7 + \dots \quad p_9, \\
f_8(x) &= p_1x^9 + p_2x^8 + \dots \quad p_{10}.
\end{aligned} \tag{8.1}$$

Η καμπύλη η οποία ταιράζει καλύτερα στα δεδομένα είναι αυτή για την οποία το root mean square error είναι το ελάχιστο.

Στη συνέχεια ελέγχεται αν ικανοποιείται το κριτήριο τερματισμού. Στην περίπτωση που ικανοποιείται η διαδικασία ολοκληρώνεται και επιστρέφεται ο βέλτιστος αριθμός δέντρων διαφορετικά προστίθεται ένα νέο δέντρο στο δάσος και επαναλαμβάνεται η παραπάνω διαδικασία. Εξετάστηκαν διάφορα κριτήρια τερματισμού. Αρχικά, ελέγχθηκε αν υπάρχει ένας συνεχόμενος αριθμός σημείων στην καμπύλη των δεδομένων για τα οποία η διαφορά, σημείο προς σημείο, ανάμεσα στην fitted καμπύλη και την αρχική (καμπύλη μεταβολής της ακρίβειας καθώς προστίθενται δέντρα) είναι μεγαλύτερη από μία συγκεκριμένη τιμή κατωφλίου (Σχήμα 8.2) [310]. Το δεύτερο κριτήριο, ελέγχει αν υπάρχουν συνεχόμενα τμήματα πέντε σημείων για τα οποία ένα μέτρο σύγκρισης μεταξύ της καμπύλης της ακρίβειας και της καμπύλης που προκύπτει από τη διαδικασία προσαρμογής (fitted καμπύλη) έχει τιμή μικρότερη από μία τιμή κατωφλίου. Τα μέτρα σύγκρισης τα οποία χρησιμοποιήθηκαν είναι τα εξής: α) ο συντελεστής συσχέτισης, β) το μέσο τετραγωνικό σφάλμα (mean square error - mse), γ) το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα (mean absolute relative error - mare) και δ) το μέσο απόλυτο ποσοστιαίο σφάλμα (mean absolute percentage error - mape). Το ίδιο κριτήριο εφαρμόστηκε και στην καμπύλη που εκφράζει τη μεταβολή της συσχέτισης καθώς προστίθενται δέντρα στη συλλογή. Για την σύγκριση της καμπύλης της συσχέτισης με την αντίστοιχη καμπύλη που προκύπτει από τη διαδικασία της προσαρμογής (fitted καμπύλη) χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα δύο τελευταία μέτρα σύγκρισης (μέσο απόλυτο σχετικό και ποσοστιαίο σφάλμα). Με τη χρήση των συγκεκριμένων κριτηρίων τερματισμού εξασφαλίζουμε την εύρεση μιας περιοχής όπου δεν παρατηρείται μεγάλη διακύμανση της ακρίβειας των δασών που προκύπτουν από επανάληψη σε επανάληψη.

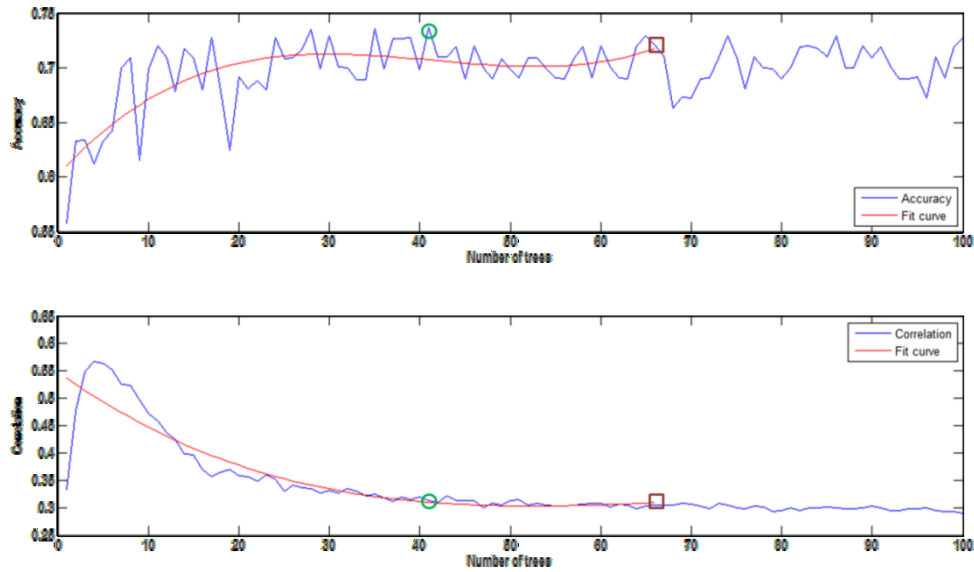
Ο συλλογικός ταξινομητής πέρα από υψηλή ακρίβεια πρέπει να χαρακτηρίζεται και από χαμηλή συσχέτιση. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε ένα τρίτο κριτήριο το οποίο αποτελεί παραλλαγή του δεύτερου κριτηρίου. Πιο συγκεκριμένα,



Σχήμα 8.2 Γραφική απεικόνιση του αποτελέσματος της προτεινόμενης μεθοδολογίας. Το σημείο στον κύκλο δηλώνει το βέλτιστο αριθμό δέντρων τον οποίο δίνει ως έξοδο η μεθοδολογία.

υπολογίζει το μέτρο σύγκρισης μεταξύ της καμπύλης της ακρίβειας και της fitted καμπύλης και μεταξύ της καμπύλης της συσχέτισης και της αντίστοιχης fitted καμπύλης τμήμα προς τμήμα (κάθε τμήμα αποτελείται από 5 σημεία και είναι επικαλυπτόμενο με το προηγούμενο) και στην συνέχεια ελέγχει αν υπάρχει μια περιοχή από συνεχόμενα σημεία για την οποία τα μέτρα σύγκρισης που υπολογίστηκαν είναι μικρότερα από κάποιες τιμές κατωφλίου (Σχήμα 8.3). Τα μέτρα σύγκρισης τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για το τρίτο κριτήριο είναι το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα και το μέσο απόλυτο ποσοστιαίο σφάλμα. Ο λόγος που επιλέχθηκαν τα συγκεκριμένα δύο μέτρα είναι ότι από την εφαρμογή του δεύτερου κριτηρίου διαπιστώθηκε ότι έδωσαν τα καλύτερα αποτελέσματα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η δημιουργία μη συσχετισμένου συλλογικού ταξινομητή εξασφαλίζεται και από τον τρόπο κατασκευής των δέντρων δεδομένου ότι χρησιμοποιούνται παραλλαγές του αλγορίθμου των τυχαίων δασών οι οποίες αποσκοπούν στην δημιουργία ισχυρών και μη συσχετισμένων τυχαίων δασών.

Τα τρία αυτά κριτήρια έχουν σαν αποτέλεσμα η μέθοδος να εξαρτάται από δύο τιμές κατωφλίου. Η πρώτη αφορά το πόσα συνεχόμενα σημεία της καμπύλης θα χρησιμοποιηθούν και το δεύτερο αφορά το κατώφλι που φράσει το μέτρο σύγκρισης των δύο καμπυλών (την αρχικής και της και της καμπύλης που προκύπτει από τη διαδικασία προσαρμογής). Οι τιμές καθορίστηκαν ευρετικά. Ελέγχθηκαν διαφορετικές τιμές και επιλέχθηκαν αυτές για τις οποίες προέκυψαν τα καλύτερα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, οι τιμές κατωφλίου οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στο δεύτερο και στο τρίτο κριτήριο είναι για τον συντελεστή συσχέτιση 0.6, για το μέσο τετραγωνικό σφάλμα 0.06, για το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα 0.04 και για το μέσο απόλυτο ποσοστιαίο σφάλμα είναι 2.5 όσον αφορά την καμπύλη της ακρίβειας και 4.5 όσον αφορά την καμπύλη της συσχέτισης. Ο αριθμός των συνεχόμενων σημείων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 20. Για το πρώτο κριτήριο ο αριθμός των συνεχόμενων σημείων ισούται με 10 ενώ η διαφορά σημείο προς σημείο θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 0.004. Αν στην τρέχουσα καμπύλη της ακρίβειας, και κατά επέκταση και της τρέχουσας fitted καμπύλης, υπάρχουν περισσότερες από μία περιοχές συνεχόμενων σημείων για τις οποίες ικανοποιείται το κριτήριο τερματισμού επιλέγεται αυτή για την οποία το Brier score είναι το μικρότερο.



Σχήμα 8.3 Γραφική απεικόνιση του αποτελέσματος της προτεινόμενης μεθοδολογίας χρησιμοποιώντας το τρίτο κριτήριο. Το σημείο στον κύκλο δηλώνει το βέλτιστο αριθμό δέντρων τον οποίο δίνει ως έξοδο η μεθοδολογία. Το σημείο στο ορθογώνιο δείχνει το σημείο όπου τερματίζει η μέθοδος.

Τα αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας εύρεσης του μεγέθους ενός συλλογικού ταξινομητή καθώς και εκτενής ανάλυση αυτών παρουσιάζονται στο επόμενο κεφάλαιο.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΟΥ ΣΥΛΛΟΓΙΚΟΥ ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

---

9.1 Περιγραφή των συνόλων δεδομένων

9.2 Αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας

---

### 9.1 Περιγραφή των συνόλων δεδομένων

Για την αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας καθορισμού του μεγέθους του συλλογικού ταξινομητή χρησιμοποιήθηκαν οχτώ σύνολα βιο-ιατρικών δεδομένων από τα οποία τα επτά προέρχονται από το UCI Machine Learning Repository (<http://archive.ics.uci.edu/ml/>) και το όγδοο είναι αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer (πρόβλημα δύο κλάσεων). Τα σύνολα διαφέρουν τόσο ως προς το πρόβλημα το οποίο μελετάνε αλλά και ως προς τον αριθμό των δειγμάτων, τον αριθμό των χαρακτηριστικών και τον αριθμό των κλάσεων από τα οποία αποτελούνται. Τα χαρακτηριστικά σε όλα τα σύνολα είναι αριθμητικά και δεν περιέχουν ελλείπουσες τιμές. Τα σύνολα περιγράφονται στον Πίνακα 9.1.

### 9.2 Αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας

Προκείμενου να κριθεί η αξιοπιστία της προτεινόμενης μεθοδολογίας ελέγχθηκε αν το μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή που επέστρεψε ταυτίζεται με το βέλτιστο μέγεθος. Το βέλτιστο μέγεθος επιλέχθηκε μέσω της ακόλουθης διαδικασίας. Η κάθε μία από τις πέντε παραλλαγές του αλγορίθμου των τυχαίων δασών εφαρμόστηκαν σε κάθε ένα από τα σύνολα δεδομένων και δημιούργησαν 100 δάση. Το κάθε δάσος διαφέρει από το προηγούμενο κατά ένα δέντρο. Από τα 100 δάση που δημιουργούνται



επιλέγεται αυτό το οποίο παρουσιάζει την υψηλότερη ακρίβεια. Αν υπάρχουν δύο ή περισσότερα δάση με την ίδια μέγιστη ακρίβεια επιλέγεται αυτό που χαρακτηρίζεται από το μικρότερο Brier Score και τη μικρότερη συσχέτιση. Ο βέλτιστος αριθμός δέντρων ο οποίος προέκυψε από κάθε παραλλαγή του αλγορίθμου για κάθε σύνολο δεδομένων παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.2.

Πίνακας 9.1 Περιγραφή των συνόλων δεδομένων.

Όνομα	# Δειγμάτων	# Χαρακτηριστικών	# Κλάσεων
<b>Breast Cancer Wisconsin (Diagnostic)</b>	569	30	2
<b>Ecoli</b>	336	7	8
<b>Haberman's survival</b>	306	3	2
<b>Pima Indians Diabetes</b>	768	8	2
<b>SPECTF heart</b>	267	44	2
<b>Parkinson</b>	195	22	2
<b>Breast Tissue</b>	106	9	6
<b>Alzheimer's disease</b>	108	14	2

Πίνακας 9.2 Βέλτιστο μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή.

Σύνολο δεδομένων	Μέθοδος				
	Classical RF	RF with ReliefF	RF with me	RK-RF	RK-RF with me
<b>Breast Cancer Wisconsin</b>	43	32	60	91	91
<b>Ecoli</b>	80	75	47	37	65
<b>SPECTF Heart</b>	36	71	74	26	46
<b>Pima Indians Diabetes</b>	67	48	81	42	66
<b>Haberman's survival</b>	50	38	56	54	52
<b>Breast Tissue</b>	41	85	65	20	27
<b>Parkinson</b>	18	54	27	13	64
<b>Alzheimer</b>	61	42	28	61	69

Το μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή το οποίο έδωσε ως έξοδο η προτεινόμενη μεθοδολογία διαφοροποιείται ανάλογα με το κριτήριο το οποίο χρησιμοποιήθηκε. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από το χρήση του πρώτου κριτηρίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.3.

Πίνακας 9.3 Μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή το οποίο προέκυψε από την εφαρμογή του πρώτου κριτηρίου.

Σύνολο δεδομένων	Μέθοδος				
	Classical RF	RF with ReliefF	RF with me	RK-RF	RK-RF with me
Breast Cancer Wisconsin	32	32	60	91	91
Ecoli	80	74	47	37	65
SPECTF Heart	36	71	34	26	46
Pima Indians Diabetes	67	27	45	42	66
Haberman's survival	25	38	56	54	52
Breast Tissue	41	32	65	20	72
Parkinson	18	54	27	35	64
Alzheimer	61	42	28	23	69

Οι αριθμοί που έχουν επισημανθεί με έντονη γραφή στον Πίνακα 9.3 δείχνουν τα σημεία στα οποία τα αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας διαφέρουν από τα βέλτιστα.

Το δεύτερο κριτήριο εφαρμόστηκε δύο φορές, μία χρησιμοποιώντας την καμπύλη της ακρίβειας και την αντίστοιχη fitted καμπύλη και μία φορά χρησιμοποιώντας την καμπύλη της συσχέτισης και την αντίστοιχη fitted. Επιπλέον, σε κάθε περίπτωση χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα μέτρα σύγκρισης: (α) το συντελεστή συσχέτισης (cor), β) το μέσο τετραγωνικό σφάλμα (mse), γ) το μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα (mare) και δ) το μέσο απόλυτο ποσοστιαίο σφάλμα (mape). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζονται στους Πίνακες 9.4 και 9.5. Όπως και προηγουμένως τα σημεία με έντονη γραφή δηλώνουν τα σημεία στα οποία η προτεινόμενη μεθοδολογία έκανε λάθος.

Τα αποτελέσματα εφαρμογής του τρίτου κριτηρίου, όπου συνδυάζει την ακρίβεια και την συσχέτιση, παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.6. Από τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν μέχρι στιγμής προκύπτει το συμπέρασμα ότι το τρίτο κριτήριο δίνει τα καλύτερα αποτελέσματα εφόσον οδηγεί σε λιγότερα λάθη από ότι τα άλλα δύο κριτήρια. Πιο συγκεκριμένα, το πρώτο κριτήριο οδηγεί σε 10 λάθη, το δεύτερο κριτήριο σε συνδυασμό με την καμπύλη της ακρίβειας οδηγεί σε 12 λάθη όταν χρησιμοποιείται το μέτρο mse και σε 6 λάθη όταν χρησιμοποιείται είτε το μέτρο cc, είτε το μέτρο mare είτε το μέτρο mape. Το δεύτερο κριτήριο σε συνδυασμό με την

καμπύλη της ακρίβειας κάνει λάθος σε 5 περιπτώσεις όταν χρησιμοποιείται με μέτρο *mare* ενώ κάνει λάθος σε 4 περιπτώσεις όταν χρησιμοποιείται το μέτρο *mare*.

Για κάθε ένα από τα σημεία στα οποία η προτεινόμενη μεθοδολογία διαφωνεί με το βέλτιστο μέγεθος έγινε σύγκριση ως προς την ακρίβεια (Acc), το Brier score (BS) και τη συσχέτιση (Cor) του δάσους (συλλογικού ταξινομητή) το οποίο προέκυψε. Η σύγκριση αυτή παρουσιάζεται στους Πίνακες 9.7, 9.8, 9.9 και 9.10 για κάθε ένα από τα κριτήρια. Παρατηρούμε ότι οι διαφορές στα τρία αυτά μέτρα είναι πολύ μικρές. Πιο συγκεκριμένα, η διαφορά στη ακρίβεια στο τρίτο κριτήριο κυμαίνεται από 0 έως 1.9%, ενώ η διαφορά στο Brier Score και στη συσχέτιση κυμαίνονται από 0.002 έως 0.009 και 0.001 έως 0.036, αντίστοιχα. Τα διαστήματα αυτά μεταβάλλονται όταν χρησιμοποιούνται τα άλλα δύο κριτήρια (Πίνακας 9.11).

Ένα σημαντικό σημείο της προτεινόμενης μεθοδολογίας είναι ο αριθμός των δέντρων τα οποία κατασκευάζει προκειμένου να επιλέξει το βέλτιστο. Το σημείο τερματισμού της μεθοδολογίας όταν χρησιμοποιείται το τρίτο κριτήριο παρουσιάζεται στον Πίνακα 9.12. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.6 με αυτά του Πίνακα 9.12 παρατηρούμε ότι η μεθοδολογία τερματίζει 20 με 25 σημεία μετά το βέλτιστο μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή. Το γεγονός αυτό εξηγεί και ορισμένες από τις περιπτώσεις που έχουν επισημανθεί με πορτοκαλί χρώμα στον Πίνακα 9.12 και δηλώνουν ότι το σημείο τερματισμού της μεθοδολογίας ταυτίζεται με το μέγιστο επιτρεπτό αριθμό δέντρων τα οποία μπορεί να περιέχει η συλλογή. Συγκεκριμένα στις περιπτώσεις: α) Breast Cancer with RK-RF και RK-RF with *me*, β) Ecoli με classical RF και RF with ReliefF, γ) SPECTF heart με RF with ReliefF, δ) Alzheimer με RK-RF with *me* και *mare*, ο βέλτιστος αριθμός δέντρων είναι α) 91, 91, β) 80, 80, 75, γ) 71, και δ) 69, αντίστοιχα. Στην περίπτωση του Pima Indians diabetes με classical RF και *mare*, το κριτήριο δεν ικανοποιείται. Όταν το κριτήριο δεν ικανοποιείται η μέθοδος τερματίζει όταν έχει προστεθεί ο μέγιστος επιτρεπτός αριθμός δέντρων και επιστρέφει σαν βέλτιστο μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή αυτό που επιλέχθηκε σαν υποψήφιο τις περισσότερες φορές. Στην περίπτωση του Breast Tissue με RK-RF with *me* και *mare* το κριτήριο δεν ικανοποιείται για την καμπύλη της ακρίβειας ενώ ικανοποιείται για την καμπύλη της συσχέτισης. Σε αυτή την περίπτωση εξετάζεται αν τα βέλτιστα μεγέθη που επιλέχθηκαν από κάθε καμπύλη ταυτίζονται ή όχι. Αν ταυτίζονται τότε το βέλτιστο μέγεθος που καθορίστηκε από τις δύο καμπύλες είναι το τελικό το οποίο

επιστρέφει η μεθοδολογία. Αν όμως το σημείο που προκύπτει από την καμπύλη της ακρίβειας είναι διαφορετικό από αυτό που προκύπτει από την καμπύλη της συσχέτισης η μεθοδολογία επιστρέφει αυτό στο οποίο παρατηρείται η μεγαλύτερη ακρίβεια. Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις το σημείο τερματισμού είναι τα 100 δέντρα εφόσον είτε η μία είτε και οι δύο καμπύλες πρέπει να αναπτυχθούν πλήρως.

Συγκρίνοντας το σημείο τερματισμού ανάμεσα στα δύο μέτρα σύγκρισης (*mare* και *mare*) διαπιστώνουμε ότι το μέτρο *mare* κατασκευάζει κατά μέσο όρο 62 λιγότερα δέντρα σε σχέση με το μέτρο *mare*. Η παρατήρηση αυτή μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η χρήση του μέσου απόλυτου σχετικού σφάλματος έχει καλύτερα αποτελέσματα, τόσο ως προς το χρόνο όσο και ως προς την ακρίβεια και τη συσχέτιση του συλλογικού ταξινομητή που δημιουργεί.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο παρόν κεφάλαιο οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία παρέχει έναν αξιόπιστο τρόπο καθορισμού του μεγέθους ενός συλλογικού ταξινομητή εφόσον αποφάσισε σωστά για τις 36 από τις 40 περιπτώσεις οι οποίες εξετάστηκαν. Στις τέσσερις περιπτώσεις που η προτεινόμενη μεθοδολογία δεν έδωσε τα βέλτιστα αποτελέσματα η σύγκριση της ακρίβειας, του Brier score και της συσχέτιση έδειξε οι διαφορές είναι πολύ μικρές, κατά μέσο όρο, της τάξης του 0.55%, 0.005 και 0.019, αντίστοιχα.

Πίνακας 9.4 Μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή το οποίο προέκυψε από την εφαρμογή του δεύτερου κριτηρίου και την καμπύλη της ακρίβειας.

Σύνολο δεδομένων	Μέθοδος																			
	Classical RF				RF with ReliefF				RF with me				RK-RF				RK-RF with me			
	cc	mse	mare	mape	cc	mse	mare	mape	cc	mse	mare	mape	cc	mse	mare	mape	cc	mse	mare	mape
Breast Cancer Wisconsin	43	<b>42</b>	43	43	32	32	32	32	60	60	60	60	91	91	91	91	91	91	91	91
Ecoli	80	80	80	80	75	<b>74</b>	75	75	47	<b>21</b>	47	47	37	37	37	37	<b>72</b>	<b>72</b>	<b>72</b>	<b>72</b>
SPECTF Heart	36	36	36	36	71	71	71	71	74	74	74	74	26	26	26	26	46	<b>35</b>	46	46
Pima Indians Diabetes	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	48	48	48	48	<b>47</b>	81	<b>45</b>	<b>45</b>	42	42	42	42	66	66	66	66
Haberman's survival	50	<b>32</b>	50	50	38	38	38	38	56	56	56	56	54	54	54	54	52	<b>59</b>	52	52
Breast Tissue	41	41	41	41	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	65	20	20	20	20	27	27	27	27
Parkinson	18	18	18	18	54	54	54	54	27	27	27	27	13	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	64	64	64	64
Alzheimer	61	61	61	61	42	42	42	<b>60</b>	28	28	28	28	<b>23</b>	<b>23</b>	61	61	69	69	69	69

Πίνακας 9.5 Μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή το οποίο προέκυψε από την εφαρμογή του δεύτερου κριτηρίου και την καμπύλη της συσχέτισης.

Σύνολο δεδομένων	Μέθοδος									
	Classical RF		RF with ReliefF		RF with me		RK-RF		RK-RF with me	
	mare	mape	mare	mape	mare	mape	mare	mape	mare	mape
Breast Cancer Wisconsin	43	43	32	32	60	60	91	91	91	91
Ecoli	80	80	75	75	47	<b>21</b>	37	37	<b>72</b>	<b>72</b>
SPECTF Heart	36	36	71	71	74	74	26	26	46	46
Pima Indians Diabetes	<b>27</b>	<b>27</b>	48	48	<b>45</b>	<b>45</b>	42	42	66	66
Haberman's survival	50	50	38	38	56	56	54	54	52	52
Breast Tissue	41	41	<b>32</b>	<b>32</b>	65	65	20	20	27	27
Parkinson	18	18	54	54	27	27	13	13	64	64
Alzheimer	61	61	42	42	38	38	61	61	69	69

Πίνακας 9.6 Μέγεθος του συλλογικού ταξινομητή το οποίο προέκυψε από την εφαρμογή του τρίτου κριτηρίου.

Σύνολο δεδομένων	Μέθοδος									
	Classical RF		RF with ReliefF		RF with me		RK-RF		RK-RF with me	
	mare	mape	mare	mape	mare	mape	mare	mape	mare	mape
Breast Cancer Wisconsin	43	43	32	32	60	60	91	91	91	91
Ecoli	80	80	75	75	47	47	37	37	<b>72</b>	<b>72</b>
SPECTF Heart	36	36	71	71	74	74	26	26	46	46
Pima Indians Diabetes	<b>27</b>	<b>27</b>	48	48	<b>45</b>	<b>45</b>	42	42	66	66
Haberman's survival	50	50	38	38	56	56	54	54	52	52
Breast Tissue	41	41	<b>32</b>	<b>32</b>	65	65	20	20	27	27
Parkinson	18	18	54	54	27	27	13	13	64	64
Alzheimer	61	61	42	42	28	28	61	61	69	69

Πίνακας 9.7 Σύγκριση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τα βέλτιστα αποτελέσματα στα σημεία που παρουσιάστηκε διαφωνία. Χρήση του πρώτου κριτηρίου.

Σύνολο δεδομένων	1 <sup>ο</sup> κριτήριο																			
	Classical RF				RF with ReliefF				RF with me				RK-RF				RK-RF with me			
	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor
Breast Cancer	43	96.8%	0.058	0.066																
	32	96.8%	0.062	0.067																
Ecoli					75	87.5%	0.222	0.205												
					74	87.5%	0.224	0.208												
SPECTF Heart									74	82.8%	0.252	0.199								
									34	82.4%	0.254	0.219								
Pima Indians Diabetes					48	77.1%	0.326	0.233	81	77.6%	0.316	0.223								
					27	77.1%	0.330	0.263	45	77.5%	0.325	0.237								
Haberman's survival	50	72.2%	0.406	0.345																
	25	72.2%	0.413	0.370																
Breast Tissue					85	76.50%	0.372	0.270									27	75.60%	0.384	0.340
					32	74.60%	0.369	0.295									72	74.80%	0.383	0.303
Parkinson													13	92.80%	0.137	0.161				
													35	92.30%	0.141	0.140				
Alzheimer													61	88.0%	0.246	0.127				
													23	87.2%	0.266	0.181				



Πίνακας 9.8 Σύγκριση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τα βέλτιστα αποτελέσματα στα σημεία που παρουσιάστηκε διαφωνία. Χρήση του δεύτερου κριτηρίου και της καμπύλης της ακρίβειας.

Σύνολο δεδομένων	2° κριτήριο - Ακρίβεια																			
	Classical RF				RF with ReliefF				RF with me				RK-RF				RK-RF with me			
	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor
Breast Cancer	mse																			
	43	96.8%	0.058	0.066																
	42	96.5%	0.062	0.063																
Ecoli					mse				mse								cc-mse-mare-mape			
					75	87.5%	0.222	0.205	47	87.5%	0.226	0.208					65	87.5%	0.225	0.203
					74	87.5%	0.224	0.208	21	87.2%	0.225	0.233					72	87.5%	0.227	0.204
SPECTF Heart																	mse			
																	46	82.4%	0.260	0.212
																	35	79.4%	0.271	0.218
Pima Indians Diabetes	cc-mse-mare-mape								cc											
	67	77.3%	0.321	0.232					81	77.6%	0.316	0.223								
									47	77.1%	0.322	0.241								
									mare-mape											
	27	77.1%	0.326	0.268					81	77.6%	0.316	0.223								
								45	77.5%	0.325	0.237									
Haberman's survival	mse																mse			
	50	72.2%	0.406	0.345													52	74.8%	0.395	0.340
	32	72.2%	0.423	0.366													59	74.5%	0.394	0.338
Breast Tissue					cc-mse-mare-mape				cc-mse-mare											
					85	76.50%	0.372	0.270	65	73.90%	0.390	0.291								
					32	74.60%	0.369	0.295	17	72.10%	0.393	0.357								
Parkinson													mse-mare-mape							
													13	92.80%	0.137	0.161				
													21	89.80%	0.133	0.130				
Alzheimer					mape								cc-mse							
					42	85,3%	0.1250	0.156					61	88.0%	0.246	0.127				
					60	84,3%	0.1180	0.117					23	87.2%	0.266	0.181				

Πίνακας 9.9 Σύγκριση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τα βέλτιστα αποτελέσματα στα σημεία που παρουσιάστηκε διαφωνία. Χρήση του δεύτερου κριτηρίου και της καμπύλης της συσχέτισης.

Σύνολο δεδομένων	2 <sup>ο</sup> κριτήριο - Συσχέτιση																			
	Classical RF				RF with ReliefF				RF with me				RK-RF				RK-RF with me			
	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor
Breast Cancer																				
Ecoli									mape								mare-mape			
									47	87.5%	0.226	0.208					65	87.5%	0.225	0.203
									21	87.2%	0.225	0.233					72	87.5%	0.227	0.204
SPECTF Heart																				
Pima Indians Diabetes	mare-mape								mare-mape											
	67	77.3%	0.321	0.232					81	77.6%	0.316	0.223								
	27	77.1%	0.326	0.268					45	77.5%	0.325	0.237								
Haberman's survival																				
Breast Tissue					mare-mape															
					85	76.50%	0.372	0.270												
					32	74.60%	0.369	0.295												
Parkinson																				
Alzheimer																				

Πίνακας 9.10 Σύγκριση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τα βέλτιστα αποτελέσματα στα σημεία που παρουσιάστηκε διαφωνία. Χρήση του τρίτου κριτηρίου.

Σύνολο δεδομένων	3 <sup>ο</sup> κριτήριο																			
	Classical RF				RF with ReliefF				RF with me				RK-RF				RK-RF with me			
	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor	Trees	Acc	BS	Cor
Breast Cancer																				
Ecoli																	<b>mare-mape</b>			
																	65	87.5%	0.225	0.203
																	72	87.5%	0.227	0.204
SPECTF Heart																				
Pima Indians Diabetes	<b>mare-mape</b>								<b>mare-mape</b>											
	67	77.3%	0.321	0.232					81	77.6%	0.316	0.223								
	27	77.1%	0.326	0.268					45	77.5%	0.325	0.237								
Haberman's survival																				
Breast Tissue					<b>mare-mape</b>															
					85	76.50%	0.372	0.270												
					32	74.60%	0.369	0.295												
Parkinson																				
Alzheimer																				

Πίνακας 9.11 Διαστήματα στο οποία κυμαίνονται οι διαφορές της ακρίβειας, του Brier Score και της συσχέτισης στα σημεία διαφωνίας.

Κριτήριο	Ακρίβεια (Acc)		Brier score (BS)		Συσχέτιση (Cor)	
	min	max	min	max	min	max
1 <sup>ο</sup>	0%	1.9%	0	0.020	0	0.050
2 <sup>ο</sup> - ακρίβεια	0%	3.0%	0.001	0.020	0.001	0.066
2 <sup>ο</sup> - συσχέτιση	0%	1.9%	0.001	0.009	0.001	0.036
3 <sup>ο</sup>	0%	1.9%	0.002	0.009	0.001	0.036

Πίνακας 9.12 Σημείο τερματισμού της προτεινόμενης μεθοδολογίας όταν χρησιμοποιείται το τρίτο κριτήριο.

Σύνολο δεδομένων	Μέθοδος									
	Classical RF		RF with ReliefF		RF with me		RK-RF		RK-RF with me	
	mare	mape	mare	mape	mare	mape	mare	mape	mare	mape
Breast Cancer Wisconsin	68	68	57	57	85	88	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Ecoli	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	80	82	62	62	97	97
SPECTF Heart	65	61	<b>100</b>	<b>100</b>	99	99	60	59	92	92
Pima Indians Diabetes	<b>100</b>	52	73	73	80	80	67	74	91	92
Haberman's survival	84	84	66	66	81	88	79	79	77	84
Breast Tissue	67	74	62	59	90	91	48	81	57	<b>100</b>
Parkinson	43	44	85	84	53	53	53	62	94	90
Alzheimer	86	86	73	88	73	71	92	87	<b>100</b>	94



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

- 
- 10.1 Συμπεράσματα
  - 10.2 Μελλοντική εργασία
- 

### 10.1 Συμπεράσματα

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή παρουσιάστηκε μία μέθοδος αυτόματης ανάλυσης της λειτουργίας του εγκεφάλου σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer. Η μέθοδος διαγιγνώσκει αν ο ασθενής πάσχει από τη νόσο και προσδιορίζει το στάδιο εξέλιξης της νόσου σε περίπτωση που αυτή υφίσταται. Για την επίτευξη της διάγνωσης και τον προσδιορισμό του σταδίου εξέλιξης της νόσου, η μέθοδος αξιοποιεί όλες τις πληροφορίες που μπορούν να εξαχθούν από τα δεδομένα που συλλέγονται κατά τη διάρκεια ενός πειράματος λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και εκμεταλλεύεται και επεκτείνει τις δυνατότητες του αλγορίθμου ταξινόμησης των τυχαίων δασών.

Τα βασικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν την παρούσα μέθοδο από παρόμοιες εργασίες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είναι το γεγονός ότι δεν περιορίζεται στο να εντοπίσει τι διαφοροποιείται στην λειτουργία του εγκεφάλου μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων αλλά ποσοτικοποιεί τις διαφορές με τη χρήση χαρακτηριστικών τα οποία εκφράζουν την παθοφυσιολογία και τους παράγοντες κινδύνου της νόσου. Επιπλέον, η μέθοδος παρέχει ερμηνεία της απόφασης που λαμβάνει μέσω των κανόνων οι οποίοι εξάγονται από τα δέντρα που συνθέτουν το τυχαίο δάσος. Οι κανόνες σε συνδυασμό με την διαδικασία αξιολόγησης των χαρακτηριστικών, η οποία επιτυγχάνεται με τη χρήση τεχνικών

επιλογής χαρακτηριστικών, παρέχουν στους γιατρούς ένα σύνολο χαρακτηριστικών ενδεικτικών για τη διάγνωση της νόσου, το εύρος των τιμών των χαρακτηριστικών σε φυσιολογικές και παθολογικές περιπτώσεις και την πληροφορία πως ο συνδυασμός των χαρακτηριστικών οδηγεί στη διάγνωση της νόσου και στον προσδιορισμό του σταδίου εξέλιξής της. Ένα ακόμη πλεονέκτημα της προτεινόμενης μεθόδου είναι το γεγονός ότι μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιοδήποτε πείραμα λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού δεδομένου ότι είναι ανεξάρτητα από το πρωτόκολλο λήψης των εικόνων και την ανατομική περιοχή η οποία μελετάται. Τέλος, η μέθοδος μπορεί εύκολα να προσαρμοσθεί στη διάγνωση μιας νέας μορφής άνοιας ή ακόμη και στο διαχωρισμό των διαφόρων τύπων άνοιας εφόσον το μόνο στάδιο το οποίο πρέπει να τροποποιηθεί είναι αυτό της εξαγωγής των χαρακτηριστικών.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως για τη διάγνωση της νόσου χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος τυχαίων δασών και κάποιες τροποποιήσεις αυτού οι οποίες στοχεύουν στην βελτίωση της απόδοσης του αλγορίθμου. Συγκεκριμένα, προτάθηκαν τροποποιήσεις η οποίες επηρεάζουν είτε τον τρόπο κατασκευής, είτε τον τρόπο ψηφοφορίας του τυχαίου δάσους, είτε και τα δύο. Ο στόχος όλων των τροποποιήσεων ήταν η αύξηση της ισχύος των ταξινομητών που συνθέτουν το τυχαίο δάσος και η μείωση της μεταξύ τους συσχέτισης. Οι τροποποιήσεις εφαρμόστηκαν σε 14 σύνολα δεδομένων διαφορετικά ως προς τη φύση τους και αξιολογήθηκαν ως προς την ακρίβεια ταξινόμησης. Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των τροποποιήσεων ώστε να καταλήξουμε στην βέλτιστη τροποποίηση.

Από τη μελέτη του αλγορίθμου των τυχαίων δασών διαπιστώθηκε ότι μία σημαντική παράμετρος του αλγορίθμου είναι ο αριθμός των δέντρων που συνθέτουν το τυχαίο δάσος. Στη παρούσα διδακτορική διατριβή προτείνεται μέθοδος δυναμικού καθορισμού του αριθμού των δέντρων. Η μέθοδος αποφασίζει το βέλτιστο αριθμό δέντρων κατά τη διάρκεια κατασκευής του δάσους. Σε αντίθεση με τις άλλες μεθόδους που έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία, η προτεινόμενη μέθοδος δεν απαιτεί εκ των προτέρων γνώση του αριθμού των ταξινομητών της συλλογής καθώς και των ίδιων των ταξινομητών και δεν χρειάζεται να επιλέξει τους ταξινομητές από μία συλλογή η οποία είναι γνωστή εκ των προτέρων μειώνοντας σημαντικά το υπολογιστικό κόστος. Επιπλέον δεν βασίζεται μόνο στην ακρίβεια του συλλογικού ταξινομητή προκειμένου να υπολογίσει το βέλτιστο αριθμό των δέντρων αλλά

στηρίζεται και στην συσχέτιση του συλλογικού ταξινομητή τόσο στον κριτήριο τερματισμού το οποίο χρησιμοποιεί όσο και στον τρόπο κατασκευής του συλλογικού ταξινομητή. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά καθιστούν δυνατή τη χρήση της προτεινόμενης μεθόδου και σε άλλες μορφές συλλογικού ταξινομητή (π.χ. μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης, νευρωνικά δίκτυα κ.α.).

## 10.2 Μελλοντική εργασία

Η μελλοντική εργασία χωρίζεται σε τρεις άξονες οι οποίοι είναι οι εξής: α) επέκταση της προτεινόμενης μεθοδολογίας για την ανάλυση της λειτουργίας του εγκεφάλου ώστε να περιλαμβάνει αλλά και να εξάγει πληροφορίες για την functional και effective συνεκτικότητα των ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου [311-313] και επέκταση των συνόλου των χαρακτηριστικών ώστε να περιλαμβάνει δεδομένα από εικόνες τανυστών μοριακής διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging - DTI) [314-317], β) βελτίωση του αλγορίθμου ταξινόμησης των τυχαίων δασών και συγκεκριμένα των τροποποιήσεων που εστιάζονται στη διάσπαση των κόμβων των δέντρων, γ) βελτίωση της μεθόδου καθορισμού του αριθμού των δέντρων που συνθέτουν το τυχαίο δάσος ώστε να είναι ανεξάρτητη από τις τιμές κατωφλίου οι οποίες υπεισέρχονται στο κριτήριο τερματισμού και εφαρμογή της μεθόδου σε άλλες μορφές συλλογικού ταξινομητή.

Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκε το κατά πόσο τα στοιχεία που καταγράφονται κατά τη διάρκεια ενός πειράματος λειτουργικής απεικόνισης, και συγκεκριμένα οι εικόνες λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) μπορούν να λειτουργήσουν σαν δείκτης για τη διάγνωση της νόσου και τον προσδιορισμό του σταδίου εξέλιξης. Στο μέλλον θα γίνει προσπάθεια να εμπλουτίσουμε την προτεινόμενη μέθοδο με στοιχεία που αφορούν την functional (χρονικές συσχετίσεις μεταξύ χωρικά απομακρυσμένων νευρο-φυσιολογικών γεγονότων) και effective (η επίδραση που ασκεί το ένα νευρικό σύστημα σε κάποιο άλλο) συνεκτικότητα των περιοχών του εγκεφάλου. Η προσπάθεια θα γίνει προς δύο κατευθύνσεις: α) να εξαχθούν, υπό μορφή χαρακτηριστικών, πληροφορίες που εκφράζουν τις δύο μορφές συνεκτικότητας και β) να δημιουργηθούν «δίκτυα» που εκφράζουν τις παραπάνω μορφές συνεκτικότητας παρέχοντας μία πλήρη εικόνα της λειτουργίας του εγκεφάλου του ασθενή.



Δεδομένου ότι η νόσος Alzheimer επηρεάζει την λευκή ουσία του εγκεφάλου, η αξιοποίηση πληροφοριών που εξάγονται από εικόνες τανυστών μοριακής διάχυσης καθώς και ο συνδυασμός των δύο μορφών εικόνας (fMRI και DTI) θα αποτελέσει τμήμα της μελλοντικής εργασίας.

Ο δεύτερος άξονας της μελλοντικής εργασίας αφορά την περαιτέρω βελτίωση του αλγορίθμου των τυχαίων δασών και συγκεκριμένα των τροποποιήσεων που αφορούν τη διάσπαση των κόμβων των δέντρων. Συγκεκριμένα, μπορούν να μελετηθούν τεχνικές που αφορούν γραμμικό συνδυασμό χαρακτηριστικών σε κάθε κόμβο καθώς επίσης και η χρήση διαφορετικού εκτιμητή σε κάθε κόμβο του δέντρου.

Όσον αφορά τη μέθοδο εύρεσης του βέλτιστου αριθμού δέντρων του συλλογικού ταξινομητή θα γίνει προσπάθεια το κριτήριο τερματισμού της μεθόδου να ανεξαρτητοποιηθεί από τις τιμές κατωφλίου και να μελετηθεί η αποδοτικότητα της μεθόδου με άλλες μορφές ταξινομητών μέλη του συλλογικού ταξινομητή.

## ΟΡΟΛΟΓΙΑ

---

### A

αγγειακή άνοια - *vascular dementia*  
 αισθητήριος - *sensory*  
 αλγόριθμος εκπαίδευσης - *inducer*  
 αληθώς αρνητικό αποτέλεσμα - *true negative*  
 αληθώς θετικό αποτέλεσμα - *true positive*  
 άμεση μοντελοποίηση - *direct modeling*  
 ανάκαμψη - *recovery*  
 ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών - *independent component analysis*  
 ανάλυση γραμμικού διαχωρισμού Pseudo-Fisher - *Pseudo-Fisher linear discrimination analysis*  
 ανάλυση κανονικής συσχέτισης - *canonical correlation analysis*  
 ανάλυση κύριων συνιστωσών - *principal component analysis*  
 ανάλυση περιοσών ενδιαφέροντος - *ROI analysis*  
 ανάλυση τυχαίων επιδράσεων - *random effect analysis*  
 ανάλυση χρονικής συσχέτισης - *temporal correlation analysis*  
 ανάλυση χρονοσειρών - *time series analysis*  
 αντίδραση BOLD - *BOLD response*  
 αντίστροφη ακολουθιακή τεχνική επιλογής - *sequential backward selection*  
 αντι-συσχετισμένος - *anti-correlated*  
 απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού - *magnetic resonance imaging*  
 απεικόνιση τανυστών μοριακής διάχυσης - *diffusion tensor imaging*  
 απόσταση interuncal - *interuncal distance*  
 απόσταση μεταξύ των στοιχείων της ομάδας - *intra cluster distance*  
 απόσταση μεταξύ των ομάδων - *inter cluster distance*  
 από-συνέλιξη - *de-convolution*  
 αργές διακυμάνσεις στην οξυγόνωση του αίματος - *slow fluctuation in blood oxygenation*  
 αρνητική βύθιση - *initial dip*  
 αρχική αρνητική βύθιση - *pre-undershot*  
 αστάθεια του μηχανήματος λήψης - *scanner instability*

ατρακτοειδής του εγκεφάλου - *fushiform*  
 αυτοσυσχέτιση - *autocorrelation*

### B

Bayesian ψηφοφορία - *Bayesian voting*

### Γ

γειτνιάσεις ανά ζεύγη - *pairwise proximities*  
 γνωσιακό σκόρ - *cognitive score*  
 γνωσιακός - *cognitive*  
 γραμμικά μοντέλα πολλών μεταβλητών - *multivariate linear models*  
 γραμμικοί συντελεστές συσχέτισης Pearson - *Pearson linear correlation coefficients*  
 γραμμικός συντελεστής συσχέτισης - *linear correlation coefficient*  
 γωνιώδης έλικα - *angular gyrus*

### Δ

δεδομένα πολλών μεταβλητών - *multivariate data*  
 δείκτης διασποράς - *dispersion index*  
 δείκτης μέγιστης συμπίεσης πληροφορίας - *maximal information compression index*  
 δείκτης ολίσθησης φάσης - *phase shift index*  
 δευτερεύον οπτικός φλοιός - *secondary visual cortex*  
 διαδικασία διαχωρισμού γωνιών - *angle discrimination process*  
 διαδικασία επεξεργασίας ρημάτων - *verb processing*  
 διαδικασία κωδικοποίησης μνήμης - *memory encoding*  
 διαδικασία κωδικοποίησης ονόματος-προσώπου - *face-name associative encoding*  
 διαδικασία προσαρμογής - *fitting*  
 διακριτά - *nominal*  
 διακριτική ανάλυση - *discriminative analysis*  
 διασπορά της ομάδας - *intra cluster dispersion*  
 διαστάσεις εικόνας - *image matrix size*

διαχωρισμός σε ανατομικές περιοχές – *anatomic parcellation*  
 δίκτυο σε κατάσταση ηρεμίας – *resting state network*  
 διόρθωση Bonferroni – *Bonferroni correction*  
 διόρθωση στο χρόνο λήψης των τομών – *slice timing*  
 διόρθωση της κίνησης – *motion correction*  
 διορθωτικούς φακούς – *corrective lenses*  
 δομή ανεστραμμένου δέντρου – *inverse tree structure*  
 δομικά στοιχεία ανάλυσης – *resolution elements*  
 δυναμική ψηφοφορία – *dynamic voting*  
 δυναμική ψηφοφορία με επιλογή – *dynamic voting with selection*  
 δύο βημάτων SVM – *two-stage SVM*  
 δύο δειγμάτων t-test – *two sample t-test*

---

## E

εικόνα πρότυπο – *template image, target image*  
 ελάχιστο πάχος του μεσαίου κροταφικού λοβού – *minimum thickness of the medial temporal lobe*  
 ελεύθερες ρίζες – *free radical*  
 ελλείπουσες τιμές – *missing values*  
 εμβαδόν κάτω από την καμπύλη – *area under curve, ROC area*  
 ενδοκρανιακή μάζα – *intracranial mass*  
 ενδορινικός φλοιός – *entorhinal cortex*  
 ενισχυτές – *amplifiers*  
 ενός δείγματος t-test – *one sample t-test*  
 εξάρτηση ταξινομητών – *classifier dependency*  
 εξασθετισμένο περιθώριο – *soft margin*  
 επικάλυψη δεδομένων εκπαίδευσης – *training data overlap*  
 επιλεκτική διαδικασία – *selective ensemble algorithm*  
 επίπεδο σπουδαιότητας – *significance level*  
 επιστημονική λογική – *reasoning*  
 εστίαση – *zoom*  
 ετερο-συσχέτιση – *de-correlation*  
 ευθυγράμμιση – *registration*  
 ευρετικές – *heuristic*  
 εύρος κρανίου – *cranial width*  
 εύρος μεταξύ των μετωπικών κερατοειδών των πλευρικών κοιλιών – *width between the frontal horns of the lateral ventricles*  
 εύρος χοριοειδούς σχισμής – *choroid fissure*

---

## H

ήπια νοητική διαταραχή – *Mild cognitive impairment*

---

## Θ

θεωρία τυχαίων πεδίων – *Random Field Theory*  
 θορυβώδη σημεία – *outliers*

---

## I

ιδιοπαθής φυσιολογικής πίεσης υδροκέφαλος – *normal pressure hydrocephalus*  
 ισοσταθμισμένο τυχαίο δάσος – *balanced random forest*  
 ισχυρός νόμος μεγάλων αριθμών – *Strong Law of Large Numbers*

---

## K

κατηγορηματικές συμμεταβλητές – *categorical covariates*  
 κατηγορηματική – *categorical*  
 κενή κατανομή – *null distribution*  
 κενή υπόθεση – *null hypothesis*  
 κεντρική έννοια – *target concept*  
 κέρδος πληροφορίας – *information gain*  
 κινητικός – *motor*  
 κλάση μειοψηφίας – *minority class*  
 κλάση πλειοψηφίας – *majority class*  
 κλασματική ανισοτροπία – *fractional anisotropy*  
 κλιμάκωση πολλαπλών διαστάσεων – *multidimensional scaling*  
 κλινική διάγνωση – *clinical diagnosis*  
 κορυφή αιμοδυναμικής απόκρισης – *peak response*  
 κορυφή αντίδρασης – *overshoot*  
 κροταφικό κέρας – *temporal horn*  
 κυβική παρεμβολή με καμπύλες – *cubic spline interpolation*  
 κυρτό περίβλημα – *convex hull*

---

## Λ

λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού – *functional magnetic resonance imaging*  
 λόγος σήματος προς θόρυβο – *signal to noise ratio*

---

**M**

μέγεθος αλγορίθμου εκπαίδευσης – *inducer size*  
 μέγεθος συλλογής – *ensemble size*  
 μεγιστοποίηση περιθωρίου – *maximization of margin*  
 μέθοδοι μίας μεταβλητής – *univariate methods*  
 μέθοδοι πολλών μεταβλητών – *multivariate methods*  
 μέθοδοι πυρήνων – *kernel methods*  
 μέση μείωση ακρίβειας – *mean decrease in accuracy*  
 μέσο από λυτο ποσοστιαίο σφάλμα – *mean absolute percentage error*  
 μέσο απόλυτο σχετικό σφάλμα – *mean absolute relative error*  
 μεσολόβιες - *limbic*  
 μέσος χρόνος μετάδοσης – *transit time*  
 μεταβλητή πρόβλεψης - *predictor*  
 μετα-διεγερτική υποτίναξη – *post-stimulus undershoot*  
 μετατόπιση ηχούς – *echo shift*  
 μετρήσεις ηλεκτρικής αντίστασης – *electric impedance measures*  
 μέτρο θορύβου – *raw outlier measure*  
 μέτρο σπουδαιότητας τυχαίας μετάθεσης – *raw permutation accuracy importance*  
 μετωπιαία οφθαλμικά πεδία – *frontal eye field*  
 μήκος μονοπατιού – *path length*  
 μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης – *Support Vector Machines*  
 μηχανισμός δημιουργίας συλλογής – *ensemble generator*  
 μηχανισμός συνδυασμού ταξινομητών - *combiner*  
 μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης – *autoregressive model*  
 μοντέλο καμπής – *elbow model*  
 μορφομετρία με βάση τις απεικονιζόμενες μονάδες όγκου – *voxel-based morphometry*  
 Μαρκοβιανά τυχαία πεδία – *Markov Random Fields*

---

**N**

νευροϊνδιαδικές μάζες – *neurofibrillary tangles*  
 νευρωτικές πλάκες – *neurotic plaques*  
 ντετερμινιστικές τεχνικές – *deterministic methods*

---

**O**

ομαδοποίηση - *clustering*  
 ομοιογένεια κόμβου – *node purity*

οξειδωτικό στρες – *oxidative stress*

---

**P**

παθητική αισθητηριακή διαδικασία – *passive sensory process*  
 παθολογική διάγνωση – *pathologic diagnosis*  
 παλινδρομητές - *regressors*  
 παρα-μεσολόβιες – *para-limbic*  
 περιορισμένη δυνατότητα μνήμης – *isolated memory decline*  
 πηνίο δέκτης – *receiver coil*  
 πίνακας αντίθεσης – *contrast matrix*  
 πίνακας διασποράς των ομάδων – *within group dispersion matrix*  
 πίνακας εγγύτητας – *proximity matrix*  
 πίνακας σχεδίασης – *design matrix*  
 πίνακας φιλτραρίσματος στο πεδίο του χρόνου – *temporal filter matrix*  
 πλειοψηφική πληροφορία – *majority voting*  
 πλήρως επαρκής – *fully efficient*  
 πόδι του ιππόκαμπου, υπόθεμα - *subiculum*  
 ποικιλομορφία – *diversity generator*  
 πολυπλοκότητα αντίδρασης – *complexity response*  
 πρόβλημα πολλαπλών συγκρίσεων – *multicomparison problem*  
 προκινητικός φλοιός – *pre-motor cortex*  
 προ-λεύκανση – *pre-whitening*  
 πρόσθια ακολουθιακή τεχνική επιλογής – *sequential forward selection*  
 πρόσθια σταδιακή τεχνική επιλογής – *forward step wise selection technique*  
 πρόσθιος προμετωπιαίος φλοιός – *anterior prefrontal cortex*  
 προσφηνοειδής λοβός - *precuneus*  
 προ-χρωματισμός - *pre-colouring*  
 πρωτεύον οπτικός φλοιός – *primary visual cortex*

---

**P**

ρυθμός θετικής πρόβλεψης – *positive predictive rate*  
 ρυθμός σωστής πρόβλεψης – *correct prediction rate*

---

**Σ**

σειριακή ελάχιστη βελτιστοποίηση – *Sequential Minimal Optimization*  
 σήμα ενδιαφέροντος – *fixed effects*  
 σημαντική τιμή – *critical value*  
 σπουδαιότητα - *significance*

στάδιο άνοιας – *dementia severity*  
 σταθεροποιημένη κατάσταση καμπύλης - *plateau*  
 σταθμισμένο τυχαίο δάσος – *weighted random forest*  
 στοιχεία χαμηλής συχνότητας – *low frequency drift*  
 συλλογικός ταξινομητής – *ensemble classifier*  
 συμμεταβλητές ενδιαφέροντος – *covariates of interest*  
 συμμεταβλητές σχετικές με την αιμοδυναμική απόκριση - *hemodynamic response covariates*  
 συμμετρική αβεβαιότητα – *symmetrical uncertainty*  
 συναπτική - *synaptic*  
 συνάρτηση αποτίμησης – *fitness evaluation function*  
 συνάρτηση αυτοδιακύμανσης – *autocovariance function*  
 συνάρτηση περιθωρίου – *margin function*  
 συνάρτηση υπόδειξης – *indicator function*  
 συνειρμικός οπτικός φλοιός – *visual association cortex*  
 σύνολο εκπαίδευσης – *training set*  
 συντελεστής ομαδοποίησης – *clustering coefficient*  
 σφάλμα παλινδρόμησης ελαχίστων τετραγώνων – *least square regression error*  
 σφάλμα ταξινόμησης – *misclassification error*  
 σφυγγμός – *vascular signal*  
 σχετική ανισοτροπία – *relative anisotropy*  
 σωματοαισθητικός φλοιός – *somatosensory association cortex*

---

## T

τεχνική ανάλυσης ομαδοποίησης – *cluster analysis technique*  
 τεχνικό σφάλμα λόγω κίνησης του ασθενή – *motion artifact*  
 τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου – *Single Photon Emission Computed Tomography*  
 τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου – *Positron Emission Tomography*  
 τοπική εγκεφαλική αιματική ροή – *regional cerebral blood flow*  
 τοποθεσίες εντοπισμού πρωτεϊνών – *protein localization sites*  
 τροποποιημένο μεικτό μοντέλο – *modified mixture model*  
 τυχαία επιλογή διαμέλισης – *random split selection*  
 τυχαία επιλογή εισόδου – *random input selection*  
 τυχαία πεδία – *random fields*  
 τυχαίες τεχνικές – *randomized methods*  
 τυχαίο δάσος – *Random Forest*  
 τυχαίο σφάλμα – *random error*

---

## Υ

υπερεπίπεδο - *hyperplane*  
 υπέρθεση – *co-registration*  
 υπερταχεία - *ultrafast*  
 υπερχειλία έλικα – *supramarginal gyrus*  
 υπό όρους διάγνωση – *provisiona diagnosis*  
 υπόθεση ελέγχου – *hypothesis testing*  
 υποτιθέμενες συσχετίσεις – *assumed correlations*  
 ύψος ιππόκαμπου – *hippocampus height*

---

## Φ

φαινομενικός συντελεστής διάχυσης – *apparent diffusion coefficient*  
 φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου – *spatial filtering*  
 φλεβικός όγκος – *venous volume*  
 φυσιολογικά φαινόμενα – *physiological effects*

---

## X

χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού – *characteristic path length*  
 χαρακτηριστικό του Euler – *Euler characteristic*  
 χρήση μηχανισμού σύνθεσης ταξινομητών – *combiner usage*  
 χρονικές συσχετίσεις – *temporal correlations*  
 χρόνος ανόδου – *rise time*  
 χρόνος επανάληψης – *repetition time*  
 χρόνος λήψης – *acquisition time*  
 χρόνος πτώσης – *fall time*  
 χωρικά μεικτά μοντέλα – *spatial mixture models*  
 χωρικά πρότυπα ενεργοποίησης – *spatial activation patterns*  
 χωρικές συσχετίσεις – *spatial correlations*  
 χωρική κανονικοποίηση – *spatial normalization*  
 χώρος εισόδου – *input space*  
 χώρος χαρακτηριστικών – *feature space*  
 χωρο-χρονικές συσχετίσεις – *spatiotemporal correlations*

---

## Ψ

ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα – *false negative*  
 ψευδώς θετικό αποτέλεσμα – *false positive*

## ΛΙΣΤΑ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

---

$q$	τομή της ακολουθίας
$m$	γραμμές τομής
$n$	στήλες τομής
$k$	χρονικές στιγμές
$a_{ij}$	ένταση εικονοστοιχείου το οποίο βρίσκεται στην γραμμή $i$ και στην στήλη $j$ της τομής
$x = [x_1, x_2, x_3, 1]^T$	σημείο στο χώρο
$f$	εικόνα της ακολουθίας
$g$	εικόνα πρότυπο
$M_t$	πίνακας μετατόπισης
$M_\theta$	πίνακας περιστροφής ως προς τον άξονα $x$
$M_\phi$	πίνακας περιστροφής ως προς τον άξονα $y$
$M_\omega$	πίνακας περιστροφής ως προς τον άξονα $z$
$M_g$	πίνακας μετασχηματισμού της εικόνας $g$ στον Ευκλείδειο χώρο

$M_f^{-1}$	πίνακας μετασχηματισμού της εικόνας $f$ στον Ευκλείδειο χώρο
$\rho$	διάνυσμα παραμέτρων
$x_t$	μετατόπιση ως προς τον άξονα $x$
$y_t$	μετατόπιση ως προς τον άξονα $y$
$z_t$	μετατόπιση ως προς τον άξονα $z$
$\theta$	περιστροφή ως προς τον άξονα $x$
$\phi$	περιστροφή ως προς τον άξονα $y$
$\omega$	περιστροφή ως προς τον άξονα $z$
$s$	παράγοντας αντιστάθμισης των διαφορών στις φωτεινότητες δύο εικόνων
$x_{mm}, y_{mm}, z_{mm}$	διαστάσεις εικονοστοιχείου
$a, b, c$	διαστάσεις 3D εικόνας
$v$	εικονοστοιχείο
$M_z$	πίνακας εστίασης
$M_s$	πίνακας shears
$t_j$	μετατόπιση σε κάθε μία από τις τρεις διαστάσεις
$b_j(x_i)$	η $j$ -th συνάρτηση βάσης στη θέση $x_i$

$h$	πυρήνας
$d$	εύρος πυρήνα
$A_u$	πλάτος πυρήνα
$u$	μονάδες από το κέντρο του πυρήνα
$Y$	πίνακας με χρονοσειρές εικονοστοιχείων
$X$	πίνακας σχεδίασης
$\beta$	συντελεστές παλινδρομητών
$\varepsilon$	τυχαίο σφάλμα
$I$	μοναδιαίος πίνακας
$\sigma^2$	διακύμανση
$\hat{\beta}$	εκτιμητής του $\beta$
$V$	πίνακας αυτοσυσχέτισης
$V_i$	ενδογενείς συσχετίσεις
$V_a$	υποτιθέμενες συσχετίσεις
$K_i, K_a$	πίνακες συνέλιξης
$S$	πίνακας φιλτραρίσματος στο πεδίο του χρόνου



$r$	residuals
$\hat{\sigma}^2$	εκτίμηση της διακύμανσης
$\nu$	βαθμοί ελευθερίας
$\tilde{r}$	βαθμός πίνακα σχεδίασης
$n_i$	αριθμός 3D εικόνων
$T$	t-test
$F$	F-test
con	πίνακας αντίθεσης
dim	διάσταση δομικών στοιχείων ανάλυσης
$D$	αριθμός διαστάσεων περιοχής αναζήτησης
$EC_{\text{dim}}(z)$	χαρακτηριστική πυκνότητα Euler
$\text{Resels}_{\text{dim}}$	δομικά στοιχεία ανάλυσης (resells)
Vol	όγκος περιοχής αναζήτησης
$p$	$p$ value
$z$	τιμή κατωφλίου χάρτη ενεργοποίησης
PL	μήκος μονοπατιού

$X_{t,i}$	μετατόπιση στο άξονα x για την εικόνα i της ακολουθίας
$Y_{t,i}$	μετατόπιση στο άξονα y για την εικόνα i της ακολουθίας
$Z_{t,i}$	μετατόπιση στο άξονα z για την εικόνα i της ακολουθίας
$f_i$	χαρακτηριστικό
cl	κλάση
C	αριθμός κλάσεων
r_coef	γραμμικός συντελεστής συσχέτισης
$X', Y'$	τυχαίες μεταβλητές
$\bar{x}_i, \bar{y}_i$	μέσο των τυχαίων μεταβλητών $X'$ και $Y'$ αντίστοιχα
$H(X')$	εντροπία της μεταβλητής $X'$
$IG(X' Y')$	κέρδος πληροφορίας
$SU(X', Y')$	συμμετρική αβεβαιότητα
$M_S$	μέτρο εκτίμησης υποσυνόλου χαρακτηριστικών
avSU <sub>cf</sub>	μέσος όρος συσχετίσεων του κάθε χαρακτηριστικού με την κλάση
avSU <sub>ff</sub>	μέσος όρος συσχετίσεων των χαρακτηριστικών μεταξύ τους
K	πλήθος ταξινομητών συλλογικού ταξινομητή

$\{h(x, \Theta_k), k = 1, \dots, K\}$	συλλογικός ταξινομητής
$x_{in}$	διάνυσμα εισόδου
$F_S$	σύνολο χαρακτηριστικών
$mf$	υποσύνολο του συνόλου χαρακτηριστικών
$p$	διάσταση διανύσματος εισόδου
$\Theta_{ki}$	τυχαίο διάνυσμα παραμέτρων του ταξινομητή βάσης
$L^{*ki}$	bootstrap δείγμα
$T^{*ki}$	δέντρο ταξινόμησης
$p = \{p_1, \dots, p_{cl}\}$	πιθανότητες για κάθε κλάση
$PE^*$	σφάλμα γενίκευσης
$mg(X, Y)$	συνάρτηση περιθωρίου
$L$	σύνολο δεδομένων
$I(\bullet)$	συνάρτηση υπόδειξης
$j_{cl}$	οποιαδήποτε κλάση πέραν της σωστής
$st$	ισχύς του τυχαίου δάσους
$\bar{\rho}$	μέση συσχέτιση του τυχαίου δάσους

$f_n$	οποιαδήποτε συνάρτηση
$\text{rng}(X, Y, \Theta)$	raw συνάρτηση περιθωρίου
$PE^*(\text{OOB})$	σφάλμα γενίκευσης στα out-of-bag δείγματα
$\text{imp}(p)$	μέτρο σπουδαιότητας της μεταβλητής $X_p$
$\text{prox}(x_{in}, x_{jn})$	μέτρο ομοιότητας των δειγμάτων $x_{in}, x_{jn}$
$n_{in}$	αριθμός δειγμάτων συνόλου $L$
$\Delta$	πίνακας ανομοιότητας
$\delta_{ij}$	μέτρο ανομοιότητας των δειγμάτων $x_{in}, x_{jn}$
$x(m, n_{in})$	ελλείπουσα τιμή της μεταβλητής $m$ του δείγματος $n_{in}$
$u_{icl}$	μέτρο εκτίμησης για το αν το δείγμα $x_i$ είναι θόρυβος για την κλάση $cl$
$\mu_{cl}$	μέσος όλων των $u_{icl}$
$W(f_i)$	μέτρο σπουδαιότητας του χαρακτηριστικού $f_i$
$R_i$	τυχαίο δείγμα του συνόλου εκπαίδευσης
$H_j$	όμοια δείγμα με το $R_i$ από την ίδια κλάση με αυτή στην οποία ανήκει το $R_i$
$M_j(c)$	όμοια δείγματα με το $R_i$ από κάθε άλλη κλάση πέρα της κλάσης στην οποία ανήκει το $R_i$
$gn$	πλήθος όμοιων δειγμάτων

$ks$	αριθμός όμοιων δειγμάτων
$n_l$	αριθμός δειγμάτων εκπαίδευσης
$n_i$	αριθμός δειγμάτων εκπαίδευσης που ανήκουν στην κλάση $i$
$n_j$	αριθμός δειγμάτων εκπαίδευσης με την $j^{\text{th}}$ τιμή για το δοθέν χαρακτηριστικό
$m_l$	αριθμός τιμών του χαρακτηριστικού $l$
$x_q$	δείγμα προς ταξινόμηση
$q_f$	τιμή του χαρακτηριστικού $f$ για το δείγμα προς ταξινόμηση $x_q$
$w_f$	βάρος για το χαρακτηριστικό $f$
$x_{\text{inf}}$	τιμή του χαρακτηριστικού $f$ για το δείγμα του συνόλου εκπαίδευσης $x_{\text{in}}$
$t_s$	αριθμός κοντινότερων γειτόνων
$d(x_q, x_{\text{in}})$	απόσταση του δείγματος προς ταξινόμηση $x_q$ από το δείγμα εκπαίδευσης $x_{\text{in}}$
$N_{f, x_{\text{inf}}, cl}$	αριθμός των δειγμάτων του συνόλου εκπαίδευσης όπου έχουν την τιμή $q_f$ για το χαρακτηριστικό $f$ και ανήκουν στην κλάση $cl$
$N_{f, x_{\text{inf}}}$	είναι ο αριθμός των δειγμάτων του συνόλου εκπαίδευσης όπου έχουν την τιμή $x_{\text{inf}}$
$Tr$	αριθμός δέντρων
$OOB_i$	out-of-bag δείγματα το δέντρου $i$
$\sigma(x_q, x_j)$	εκφράζει την ομοιότητα μεταξύ του δείγματος προς ταξινόμηση και ενός “out-of-bag” δείγματος $x_j$

$m_i(x_j)$	το margin του δέντρου $i$ για το $j^{\text{th}}$ δείγμα $x_j$
$K(x, y)$	πυρήνας SVM
$m_l$	πλήθος διαφορετικών τιμών για το χαρακτηριστικό $l$
$n_i$	αριθμός των δειγμάτων εκπαίδευσης που ανήκουν στην κλάση $i$
$n_j$	αριθμός των δειγμάτων εκπαίδευσης με την $j^{\text{th}}$ τιμή για το δοθέν χαρακτηριστικό
$n_{ij}$	πλήθος των δειγμάτων εκπαίδευσης που ανήκουν στην κλάση $i$ με την $j^{\text{th}}$ τιμή για το δοθέν χαρακτηριστικό.
$w_f$	βάρος το οποίο έχει ανατεθεί στο χαρακτηριστικό $f$
$f(x)$	συνάρτηση των SVM
$w$	διάνυσμα βάρους των SVM
$w^T x$	εσωτερικό γινόμενο μεταξύ του διανύσματος βάρους $w$ και του διανύσματος εισόδου $x$
$C_{\text{SVM}}$	παράμετρος που ελέγχει το πλήθος των λαθών που επιτρέπονται στα δεδομένα εκπαίδευσης των SVM
Sens	ευαισθησία
Spec	εξειδίκευση
Acc	ακρίβεια
PPV	θετική προγνωστική αξία
ksub	υποσύνολα χαρακτηριστικών

$Q_{ij}$	μέτρο Yule's Q statistic
$N^{11}$	ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά και από τους δύο ταξινομητές
$N^{00}$	ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν λάθος και από τους δύο ταξινομητές
$N^{01}$	ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν λάθος από την ταξινομητή $i$ και σωστά από τον ταξινομητή $j$
$N^{10}$	ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά από τον ταξινομητή $i$ και λάθος από τον ταξινομητή $j$
$\rho_{ij}$	correlation coefficient
$DF_{ij}$	μέτρο Double Fault
$Dis_{ij}$	μέτρο Fail non fail disagreement measure
$H_{ij}$	μέτρο Hamann
$C_i(x_n)$	η κλάση η οποία δίνει ως έξοδο ο ταξινομητής $i$ για το δείγμα $x_n$
$N_{i*}$	αριθμός των δειγμάτων που ταξινομούνται στην κλάση $i$ από τον πρώτο ταξινομητή
$N_{*i}$	ο αριθμός των δειγμάτων που ταξινομούνται στην κλάση $i$ από το δεύτερο ταξινομητή
$\kappa_{ij}$	μέτρο kappa
$\kappa_{p_{ij}}$	μέτρο interrater agreement
$displain_{ij}$	μέτρο plain disagreement
$H(kg)$	δείκτης Hartigan

$w(\text{kg})$	διασπορά ομάδας
$N_c$	διάσταση συνόλου δεδομένων της ομαδοποίησης
$DB(\text{kg})$	δείκτης Davies Bouldin
$\Delta(C_i)$	απόσταση μεταξύ των στοιχείων της ομάδας $i$
$\delta(C_i, C_j)$	απόσταση του κέντρου της ομάδας $C_i$ από το κέντρο της ομάδας $C_j$ .
$KL(\text{kg})$	δείκτης Krzanowski και Lai
$W_{\text{kg}}$	πίνακας διασποράς των ομάδων
$sil(\text{kg})$	δείκτης Silhouette για όλες τις ομάδες
$sil(x_i)$	εύρος Silhouette
$sil(C_j)$	δείκτης Silhouette για την ομάδα $C_j$
$a(i)$	μέση απόσταση του αντικειμένου $i$ από όλα τα αντικείμενα που ανήκουν στην ίδια ομάδα με αυτό
$b(i)$	μέση απόσταση του αντικειμένου $i$ από τα αντικείμενα της κοντινότερης ομάδας
$CH(\text{kg})$	δείκτης Calinski και Harabasz
$SSB(\text{kg})$	άθροισμα των τετραγώνων της απόστασης μεταξύ των ομάδων
$SSW(\text{kg})$	άθροισμα των τετραγώνων της απόστασης εντός των ομάδων
$Hom$	δείκτης Homogeneity



$\hat{C}$	λύση της ομαδοποίησης
$S(F(i), F(j))$	ομοιότητα μεταξύ του αποτυπώματος του στοιχείου $i$ και του αποτυπώματος του στοιχείου $j$
Sep	δείκτης Separation
Wtertra	δείκτης Weighted inter-to-intra cluster ratio
inter_sim	ομοιότητα μεταξύ των ομάδων
intar_sim	ομοιότητα εντός της ομάδας
$U_{SV}$	δείκτης Under-Over-partition
$U_{uN}$	μέσος της μέσης απόστασης της ομάδας
$U_{oN}$	ο λόγος του αριθμού των ομάδων προς την ελάχιστη απόσταση μεταξύ των ομάδων
$\chi_F^2$	Friedman test
Dat	πλήθος συνόλων δεδομένων
mod	αριθμός τροποποιήσεων του αλγορίθμου τυχαίων δασών
Rank <sub><math>j</math></sub>	μέσο όρος των ranks του αλγορίθμου από όλα τα σύνολα δεδομένων
$F_F$	Iman and Davenport
CD	Bonferroni-Dunn test

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

- [1] B. Draper, “Dealing with dementia. A guide to Alzheimer’s disease and other dementias”, Allen & Unwin, Australia, 2004.
- [2] International Classification of Diseases (ICD), <http://www.who.int>.
- [3] Z.S. Zhachaturian, T.S. Radebaugh, “Alzheimer’s Disease: Cause(s), Diagnosis, Treatment and Care”, CRC Press, LLC, USA, 1996.
- [4] American Health Assistant Foundation, <http://www.ahaf.org>.
- [5] Alzheimer’s Association, <http://www.alz.org>.
- [6] I.V. Smirnov, “Mechanism of possible biological effect of MRET water on patients suffering from Alzheimer’s disease”, <http://www.mret.com.sg/publications>.
- [7] D.B. Carr, A. Goate, D. Phil, J.C. Morris, “Current concepts in the pathogenesis of Alzheimer’s disease”, *Am J Med* 103(suppl 3A), 3S–10S, 1997.
- [8] Alzheimer’s Disease International-Statistics, <http://www.alz.co.uk>.
- [9] G.W. Small, P.V. Rabins, P.P. Barry, *et al.*, “Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer’s Association, and the American Geriatrics Society”, *JAMA* 278, 1363–1371, 1997.
- [10] Z.S. Khachaturian, “Diagnosis of Alzheimer’s disease”, *ArchNeurol* 42, 1097–1105, 1985.
- [11] K. Jellinger, “Morphology of Alzheimer disease and related disorders”, In: Maurer K, Riederer P, Beckmann H, eds. *Alzheimer disease: epidemiology, neuropathology and clinics*. New York, NY: Springer-Verlag, 61–77, 1990.
- [12] D.J. Selkoe, “Alzheimer’s disease: genotypes, phenotypes, and treatments”, *Science* 275, 630–631, 1997.
- [13] D.J. Selkoe, “The pathophysiology of Alzheimer’s disease”, In: Scinto LFM, Daffner KR, eds. *The early diagnosis of Alzheimer’s disease*. Totowa, NJ: Humana, 83–104, 2000.
- [14] S.M. Greenberg, G.W. Rebeck, J.P. Vonsattel, T. Gomez-Isla, B.T. Hyman, “Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy”, *Ann Neurol* 38, 254–259, 1995.

- [15] L.M. Bierer, P.R. Hof, D.P. Purohit, *et al.*, “Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer’s disease”, *Arch Neurol* 52, 81–88, 1995.
- [16] P.V. Arriagada, J.H. Growdon, E.T. Hedley-Whyte, B.T. Hyman, “Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer’s disease”, *Neurology* 42, 631–639, 1992.
- [17] E.H. Corder, A.M. Saunders, W.J. Strittmatter, *et al.*, “Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer’s disease in late onset families”, *Science* 261, 921–923, 1993.
- [18] R. Mayeux, A.M. Saunders, S. Shea, *et al.*, “Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer’s disease: Alzheimer’s Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer’s Disease”, *N Engl J Med* 338, 506–511, 1998.
- [19] National Institute of Neurological Disorders and Stroke, <http://www.ninds.nih.gov/>.
- [20] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, E.M. Stadlan, “Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease”, *Neurology* 34, 939–944, 1984.
- [21] Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association, <http://www.alz.org/>
- [22] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, <http://www.psych.org/>.
- [23] Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- [24] J.R. Petrella, R. Edward Coleman, P. Murali Doraiswamy, “Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer Disease: A Look to the Future”, *Radiology* 226, 315-336, 2003.
- [25] P. Scheltens, “Early diagnosis of dementia: neuroimaging”, *J. Neuro* 246, 16-20, 1999.
- [26] J.T. O’Brien, “Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia”, *The British Journal of Radiology*, 80, S71–S77, 2007.
- [27] R.J. Perrin, A.M. Fagan, D.M. Holtzman, “Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer’s disease”, *Nature*, 461, 2009.
- [28] R.C. Petersen, P.S. Aisen, L.A. Beckett, M.C. Donohue, A.C. Gamst, D.J. Harvey, C.R. Jack, W.J. Jagust, L.M. Shaw, A.W. Toga, J.Q. Trojanowski, M.W. Weiner, “Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Clinical characterization”, *Neurology* 74, 201-209, 2010.
- [29] P. Jezzard, S. Clare, “Principles of nuclear magnetic resonance and MRI”, In: *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 67-92, Oxford University Press, Oxford New York, 2001.

- [30] P. Jezzard, P. Matthews, S. Smith, "Functional MRI: An introduction to methods", Oxford University Press, Oxford New York, 2001.
- [31] N. Lazar, "The Statistical Analysis of Functional MRI Data", Springer Science+Business Media, LLC, ISBN 978-0-387-78190-7, USA, 2008.
- [32] B. Horwitz, K.J. Friston, J.G. Taylor, "Neural modeling and functional brain imaging: an overview", *Neural Networks*, 13, 829-846, 2000.
- [33] A.M. Howseman, R.W. Bowtell, "Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms", *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 354, 1179-1194, 1999.
- [34] R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C. Frith, R. Dolan, C.J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, W.D. Penny (2003) *Human Brain Function*. Academic Press, UK, 2nd edition.
- [35] B.C. Dickerson, "Advances in Functional Magnetic Resonance Imaging: Technology and Clinical Applications", *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4, 360–370, 2007.
- [36] J.A. Detre, T.F. Floyd, "Functional MRI and Its Applications to the Clinical Neurosciences", *Neuroscientist*, 7, 64, 2001.
- [37] K.K. Kwong, J.W. Belliveau, D.A. Chesler, I.E. Goldberg, R.M. Weisskof, B.P. Poncelet, D.N. Kennedy, B.E. Hoppel, M.S. Cohen, R. Turner, H.M. Cheng, T.J. Brady, B.R. Rosen, "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation", *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 89, 5675-5679, 1992.
- [38] S. Ogawa, T.M. Lee, A.R. Kay, D.W. Tank, "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation", *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 87, 9868-9872, 1990.
- [39] A.M. Blamire, S. Ogawa, K. Ugurbil, D. Rothman, G. McCarthy, J.M. Ellerman, F. Hyder, Z. Rattner, R.G. Shulman, "Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging". *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 89, 11069-11073, 1992.
- [40] A.T. Lee, G.H. Glover, C.H. Meyer, "Discrimination of large venous vessels in time-course spiral blood-oxygen-level-dependent magnetic-resonance functional neuroimaging", *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(6), 745-754, 1995.
- [41] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, "Recent developments in computer methods for fMRI data processing", *Recent Advances in Biomedical Engineering*, ISBN 978-953-307-013-1.
- [42] R. Hoge, B. Pike, "Quantitative measurement using fMRI", In: *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 159-174, Oxford University Press, Oxford New York, 2001.

- [43] K.L. Miller, W.M. Luh, T.T. Liu, A. Martinez, T. Obata, E.C. Wong, L.R. Frank, R.B. Buxton, "Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response", *Human Brain Mapping*, 13, 1-12, 2001.
- [44] G.K. Aguirre, E. Zarahn, M. D'Esposito, "The variability of human, BOLD hemodynamic responses", *NeuroImage*, 8(4), 360-369, 1998.
- [45] P. Fransson, G. Kruger, K.D. Merbolt, J. Frahm, "Temporal characteristics of oxygenation-sensitive MRI responses to visual activation in humans", *Magn Reson Med*, 39, 912-929, 1998.
- [46] J.C. Rajapakse, F. Kruggel, J.M. Maisog, D.Y. von Cramon, "Modeling Hemodynamic Response for Analysis of Functional MRI Time-Series", *Human Brain Mapping*, 6(4), 283-300, 1998.
- [47] P. Mansfield, "Multi-planar image formation using NMR spin echoes", *J. Phys. C*, 10, L55-L58, 1977.
- [48] A.M. Howseman, S. Grootenok, D.A. Porter, J. Ramdeen, A.P. Holmes, R. Turner, "The effect of slice order and thickness on fMRI activation data using multislice echo-planar imaging", *NeuroImage*, 9(4), 363-376, 1999.
- [49] B.R. Rosen, R.L. Buckner, A.M. Dale, "Event-related functional MRI: Past, present and future", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 773-780, 1998.
- [50] O. Josephs, R.N.A. Henson, "Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization", *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 354, 1215-1228, 1999.
- [51] A.M. Dale, R.L. Buckner, "Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI", *Human Brain Mapping*, 5(5), 329-340, 1997.
- [52] R.L. Buckner, P.A. Bandettini, K.M. O'Craven, R.L. Savoy, S.E. Petersen, M.E. Raichle, B.R. Rosen, "Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 14878-14883, 1996.
- [53] V.P. Clark, J.M. Maisog, J.V. Haxby, "fMRI Study of Face Perception and Memory Using Random Stimulus Sequences", *Journal of Neurophysiology*, 79(6), 3257-3265, 1998.
- [54] E. Niskanen, "The mathematical background of SPM99", Master's thesis, University of Kuopio, Department of Applied Physics, 2004.
- [55] R. Menon, B. Goodyear, "Spatial and temporal resolution in fMRI", In: *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 145-158, Oxford University Press, Oxford New York, 2001.
- [56] S.G. Kim, W. Richter, K. Ugurbil, "Limitations of temporal resolution in functional MRI", *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(4), 631-636, 1997.
- [57] D.R. Savoy, "Course material for fMRI-based experiments", AMI Center, Neuro HUT, 2002.

- [58] A. Owen, R. Epstein, I. Johnsrude, "fMRI applications to cognitive neuroscience. In: Functional MRI: An Introduction to Methods", Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 311-327, Oxford University Press, Oxford New York, 2001
- [59] K. Thulborn, A. Gisbert, "Clinical applications of mapping neurocognitive processes in the human brain with functional MRI", In: Functional MRI: An Introduction to Methods, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 329-349, Oxford University Press, Oxford New York, 2001
- [60] S. Faro, F. Mohamed, "Clinical Overview and Future fMRI Applications", In: Functional MRI Basic Principles and Clinical Applications, S. Faro (Ed.), & F. Mohamed, (Ed.), 496-502, Springer New York, 2006.
- [61] S. Minoshima, B. Giordani, S. Berent, K.A. Frey, N.L. Foster, D.E. Kuhl, "Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease", *Ann Neurol.*, 42(1), 85-94, 1997.
- [62] K.A. Johnson, K. Jones, B.L. Holman, J.A. Becker, P.A. Spiers, A. Satlin, M.S. Albert, "Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT", *Neurology*, 50(6), 1563-71, 1998.
- [63] H. Matsuda, "Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease", *Ann Nucl Med.*, 15(2), 85-92, 2001.
- [64] E.M. Reiman, R.J. Caselli, L.S. Yun, K. Chen, D. Bandy, S. Minoshima, S.N. Thibodeau, D. Osborne, "Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E ", *N Engl J Med.*, 21, 334(12), 752-8, 1996.
- [65] G.W. Small, L.M. Ercoli, D.H. Silverman, S.C. Huang, S. Komo, S.Y. Bookheimer, H. Lavretsky, K. Miller, P. Siddarth, N.L. Rasgon, *et al.*, "Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease", *PNAS*, 23, 97(11), 6037-6042, 2000.
- [66] E.M. Reiman, R.J. Caselli, K. Chen, G.E. Alexander, D. Bandy, J. Frost, "Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E epsilon 4 heterozygotes: A foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease", *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 13, 98(6), 3334-9, 2001.
- [67] M.E Raichle, A.M. MacLeod, A.Z. Snyder, W.J. Powers, D.A. Gusnard, G.L. Shulman, "A default mode of brain function", *PNAS* 16, 98(2), 676-682, 2001.
- [68] M.D. Greicius, B. Krasnow, A.L. Reiss, V. Menon, "Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258, 2003.
- [69] S. Rombouts, F. Barkhof, R. Goekoop, C.J. Stam, P. Scheltens, "Altered Resting State Networks in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease: An fMRI Study", *Human Brain Mapping* 26, 231-239, 2005.

- [70] FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) v. 5.1, part of FSL (FMRIB's Software Library) – <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>.
- [71] C. Sorg, V. Riedl, M. Muhlau, V.D. Calhoun, T. Eichele, L. Laer, A. Drzezga, H. Forstl, A. Kurz, C. Zimmer, A.M. Wohlschlagel, "Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease", *PNAS* 20, 104(47), 18760–18765, 2007 .
- [72] M.A. Oghabian, S.A.H Batouli, M. Norouzian, M. Ziaei, H. Sikaroodi, "Using functional Magnetic Resonance Imaging to differentiate between healthy aging subjects, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's patients", *JRMS*, 15(2), 84-93, 2010.
- [73] P Grunwald. A tutorial introduction to the minimum description length principle. Amsterdam: MIT Press; 2004.
- [74] C.F. Beckmann, M. Jenkinson, S.M. Smith, "General multi-level linear modeling for group analysis in FMRI", *Neuroimage*, 20(2), 1052-63, 2003.
- [75] S.A. Small, G.M. Perera, R. DeLaPaz, R. Mayeux, Y. Stern, "Differential Regional Dysfunction of the Hippocampal Formation among Elderly with Memory Decline and Alzheimer's Disease", *Ann Neurol*, 45, 466–472, 1999.
- [76] S.A Small, A.S. Nava, G.M. Perera, R. Delapaz, Y. Stern, "Evaluating the Function of Hippocampal Subregions With High-Resolution MRI in Alzheimer's Disease and Aging", *Mocroscopy Research and Technique*, 51, 101–108, 2000.
- [77] R.P. Woods, J.C. Mazziotta, S.R. Cherry, "MRI-PET registration with automated algorithm", *J Comput Assist Tomogr*, 17, 536–546, 1993.
- [78] C.D. Smith, A.H. Andersen, R.J. Kryscio, F.A. Schmitt, M.S. Kindy, Blonder L.X., Avison M.J., "Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer's disease", *Neurology*, 53, 1391-1396, 1999.
- [79] K.J. Friston, J. Ashburner, J.B. Poline, C.D. Frith, J.D. Heather, Frackowiak R.S.J., "Spatial registration and normalization of images", *Hum Brain Map*, 2, 165–189, 1995.
- [80] Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res*, 29, 162–173, 1996.
- [81] M.M. Machulda, H.A. Ward, B. Borowski, J.L. Gunter, R.H. Cha, P.C. O'Brien, R.C. Petersen, B.F. Boeve, D. Knopman, D.F. Tang-Wai, R.J. Ivnik, G.E. Smith, E.G. Tangalos, C.R. Jack, "Comparison of memory fMRI response among Normal, MCI, and Alzheimer's patients", *Neurology*, 26, 61(4), 500–506, 2003.
- [82] R. Robb, D. Hanson, "A software system for biomedical image analysis", *Proceedings of Visualization and Biomedical Computing*, 1, 507–518, 1990.

- [83] J.R. Petrella, L. Wang, S. Krishnan, M.J. Slavin, S.E. Prince, T.T. Tran, P.M. Doraiswamy, "Cortical Deactivation in Mild Cognitive Impairment: High-Field-Strength Functional MR Imaging", *Radiology*, 245(1), 2007.
- [84] D.C. Delis, J.H. Kramer, E. Kaplan, B.A. Ober, "The California Verbal Learning Test: research edition", New York, NY: Psychological Corporation, 1987.
- [85] G. Gron, D. Bittner, B. Schmitz, A.P. Wunderlich, M.W. Riepe, "Subjective Memory Complaints: Objective Neural Markers in Patients with Alzheimer's Disease and Major Depressive Disorder", *Ann Neurol*, 51, 491–498, 2002.
- [86] R.A. Sperling, J.F. Bates, E.F. Chua, A.J. Cocchiarella, D.M. Rentz, B.R. Rosen, D.L. Schacter, M.S. Albert, "fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 44–50, 2003.
- [87] R.A. Sperling, "Functional MRI Studies of Associative Encoding in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease", *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1097, 146–155, 2007.
- [88] K.R. Thulborn, C. Martin, J.T. Voyvodic, "Functional MR Imaging Using a Visually Guided Saccade Paradigm for Comparing Activation Patterns in Patients with Probable Alzheimer's Disease and in Cognitively Able Elderly Volunteers", *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 524–531, 2000.
- [89] J. Talairach, P. Tournoux, "Co-planar stereotaxic atlas of the human brain", New York:Thieme.
- [90] R. Buckner, A.Z. Snyder, A.L. Sanders, M.E. Raichle, J.C. Morris, "Functional Brain Imaging of Young, Non demented, and Demented Older Adults", *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, Sup.2, 24-34, 2000.
- [91] D. Prvulovic, D. Hubl, A.T. Sack, L. Melillo, K. Maurer, L. Frolich, H. Lanfermann, F.E. Zanella, R. Goebel, D.E.J. Linden, T. Dierks, "Functional Imaging of Visuospatial Processing in Alzheimer's Disease", *NeuroImage*, 17, 1403–1414, 2002.
- [92] BrainVoyager 2000- <http://www.brainvoyager.com>.
- [93] J. Hao, K. Li, D. Zhang, W. Wang, Y. Yang, B. Yan, B. Shan, X. Zhouc, "Visual attention deficits in Alzheimer's disease: an fMRI study", *Neuroscience Letters* 385,18–23, 2005.
- [94] S.C. Johnson, A.J. Saykin, L.C. Baxter, L.A. Flashman, R.B. Santulli, T.W. McAllister, A.C. Mamourian, "The Relationship between fMRI Activation and Cerebral Atrophy: Comparison of Normal Aging and Alzheimer Disease", *NeuroImage*, 11, 179–187, 2000.
- [95] K.J. Friston, A.P. Holmes, K.J. Worsley, J.P. Poline, C.D. Frith, R.S.J. Frackowiak, "Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach", *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210, 1995.



- [96] S. Rombouts, F. Barkhof, D.J. Veltman, W.C.M. Machielsen, M.P. Witter, M.A. Bierlaagh, R.H.C. Lazeron, J. Valk, P. Scheltens, “Functional MR Imaging in Alzheimer’s Disease during Memory Encoding”, *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 1869–1875, 2000.
- [97] K.J. Friston, C.D. Frith, R. Turner, R.S.J. Frackowiak, “Characterizing evoked hemodynamics with fMRI”, *Neuroimage*, 2, 157–165, 1995.
- [98] A.J. Saykin, L.A. Flashman, S.A. Frutiger, S.C. Johnson, A.C. Mamourian, C.H. Moritz, J.R. O’Jile, H.J. Riordan, R.B. Santulli, C.A. Smith, J.B. Weaver, “Neuroanatomic substrates of semantic memory impairment in Alzheimer’s disease: Patterns of functional MRI activation”, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 377–392, 1999.
- [99] S.Y. Bookheimer, M.H. Strojwas, M.S. Cohen, A.M. Saunders, M.A. Pericak-Vance, J.C. Mazziotta, G.W. Small, “Pattern of brain activation in people at risk for Alzheimer’s disease”, *New England Journal of Medicine*, 343(7), 450–456, 2000.
- [100] M. Grossman, P. Koenig, C. DeVita, G. Glosser, P. Moore, J. Gee, J. Detre, D. Alsop, “Neural Basis for Verb Processing in Alzheimer’s Disease: An fMRI Study”, *Neuropsychology* Copyright 2003 by the American Psychological Association, Inc., Vol. 17(4), 658–674, 2003.
- [101] C. Lustig, A.Z. Snyder, M. Bhakta, K.C. O’Brien, M. McAvoy, M.E. Raichle, J.C. Morris, R.L. Buckner, “Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type”, *PNAS*, 100(24), 14504–14509, 2003.
- [102] K.A. Celone, V.D. Calhoun, B.C. Dickerson, A. Atri, E.F. Chua, S.L. Miller, K. DePeau, D.M. Rentz, D.J. Selkoe, D. Blacker, M.S. Albert, R.A. Sperling, “Alterations in Memory Networks in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: An Independent Component Analysis”, *The Journal of Neuroscience*, 26(40), 10222–10231, 2006.
- [103] M.D. Greicius, G. Srivastava, A.L. Reiss, V. Menon, “Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: Evidence from functional MRI”, *PNAS*, 101, 4637–4642, 2004
- [104] FSL MELODIC ICA software – <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/melodic2/index.html>.
- [105] K. Supekar, V. Menon, D. Rubin, M. Musen, M.D. Greicius, “Network Analysis of Intrinsic Functional Brain Connectivity in Alzheimer’s Disease”, *PLoS Comput Biol* 4(6), e1000100, 2008.
- [106] K. Wang, T. Jiang, M. Liang, L. Wang, L. Tian, X. Zhang, K. Li, Z. Liu, “Discriminative analysis of early Alzheimer’s disease based on two intrinsically anti-correlated networks with resting-state fMRI”, R. Larsen, M. Nielsen, and J. Sparring (Eds.): *MICCAI 2006*, LNCS 4191, 340–347, 2006, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006.

- [107] H-Y. Zhang, S-J. Wang, B. Liu, Z-L. Ma, M. Yang, Z-J. Zhang, G-J. Teng, "Resting Brain Connectivity: Changes during the progress of Alzheimer Disease", *Neuroradiology* vol. 256(2), 598-606, 2010.
- [108] S.J. Li, Z. Li, G. Wu, M.J. Zhang, M. Franczak, P.G. Antuono, "Alzheimer Disease: Evaluation of a functional MR imaging index as a marker", *Radiology*, 255, 253-259, 2002.
- [109] Y. Xu, G. Xu, G. Wu, P. Antuono, D.B. Rowe, S.J. Li, "The phase shift index for marking functional asynchrony in Alzheimer's disease patients using fMRI", *Magnetic Resonance Imaging* 26, 379-392, 2008.
- [110] R. Chen, E.H. Herskovits, "Clinical diagnosis based on Bayesian classification of functional magnetic resonance data", *Neuroinform* 5, 178-188, 2007.
- [111] J. Burge, T. Lane, H. Link, S. Qiu, V.P. Clark, "Discrete dynamic Bayesian network analysis of fMRI data", *Human Brain Mapping* 30, 122-137, 2009.
- [112] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, M. Argyropoulou, "A supervised method to assist the diagnosis of Alzheimer's Disease Based on functional Magnetic Resonance Imaging", *Proceedings of 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with the biennial Conference of the French Society of Biological and Medical Engineering (SFGBM), Lyon, France, 2007.*
- [113] E.E. Tripoliti, "Analysis of fMRI data in patients with Alzheimer Disease", *Proceedings of the 2nd Euro-med Congress of Radiographers, Malta, 2007.*
- [114] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, M. Argyropoulou, "A supervised method to assist the diagnosis and the classification of the status of Alzheimer's Disease using data from an fMRI experiment", *Proceedings of 30<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vancouver, Canada, 2008.*
- [115] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, M. Argyropoulou, "An automated supervised method for the diagnosis of Alzheimer's disease based on fMRI data using weighted voting schemes", *Proceedings of IEEE International Workshop on Imaging Systems and Techniques – IST 2008, Crete, Greece.*
- [116] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, M. Argyropoulou, "Diagnosis of Alzheimer's disease using fMRI data and modifications of random forests algorithm", *Proceedings of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2009 – WC2009, Munich, Germany.*
- [117] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, M. Argyropoulou, G. Manis, "A six stage approach for the diagnosis of Alzheimer's disease based on fMRI data", *Journal of Biomedical Informatics* 43, 307-320, 2010.
- [118] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, M. Argyropoulou, "A supervised method to assist the diagnosis and monitor progression of Alzheimer's disease using data from an fMRI experiment", *Artificial Intelligence in Medicine* (accepted).

- [119] S. Smith, "Preparing fMRI data for statistical analysis", In: *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 229-242, Oxford University Press, Oxford New York, 2001.
- [120] S. Strother, "Evaluating fMRI preprocessing pipelines", *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 25(2), 27-41, 2006.
- [121] J. Ashburner, K.J. Friston, "Spatial transformation of images", SPMcourse, short course notes, May 1997.
- [122] J. Ashburner, P. Neelin, D.L. Collins, A. Evans, K. Friston, "Incorporating prior knowledge into image registration", *NeuroImage*, 6(4), 344-352, 1997.
- [123] J. Talairach, P. Tournoux, "Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging", Thieme Medical Pub., 1988
- [124] J. Ashburner, K.J. Friston, "Nonlinear spatial normalization using basis functions", *Human Brain Mapping*, 7(4), 254-266, 1999.
- [125] T. Parrish, D. Gitelman, K. LaBar, M. Mesulam, "Impact of signal-to-noise on functional MRI", *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(6), 925-932, 2000.
- [126] S. Strother, S. La Conte, L. Kai Hansen, J. Anderson, J. Zhang, J. Pulapura, D. Rottenberg, "Optimizing the fMRI data-processing pipeline using prediction and reproducibility performance metrics: I. A preliminary group analysis", *NeuroImage*, 23, Suppl. I, 2004, S196-S207, 2004.
- [127] K. Friston, A. Holmes, J. Poline, P. Grasby, S. Williams, R. Frackowiak, R. Turner, "Analysis of fMRI time series revisited", *NeuroImage*, 2(1), 45-53, 1995.
- [128] K. Friston, O. Josephs, E. Zarahn, A. Holmes, S. Rouquette, J. Poline, "To smooth or not to smooth", *NeuroImage*, 12( 2), 196-208, 2000.
- [129] J. Marchini, B. Ripley, "A new statistical approach to detecting significant activation in functional MRI", *NeuroImage*, 12(4), 366-380, 2000.
- [130] J. Kershaw, B. Ardekani, I. Kanno, "Application of Bayesian inference to fMRI data analysis", *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(12), 1138-1153, 1999.
- [131] M. Burock, A.M. Dale, "Estimation and detection of event related fMRI signals with temporally correlated noise: A statistically efficient and unbiased approach", *Human Brain Mapping*, 11(4), 249-269, 2000.
- [132] P. Purdon, R. Weisskoff, "Effect of temporal autocorrelation due to physiological noise and stimulus paradigm on voxel-level false positive rates in fMRI", *Human Brain Mapping*, 6, 239-249, 1998.
- [133] P. Purdon, V. Solo, R. Weisskoff, E. Brown, "Locally regularized spatiotemporal modeling and model comparison of functional MRI", *NeuroImage*, 14(4), 912-923, 2001.

- [134] K. Worsley, C. Liao, J. Aston, V. Petre, G. Duncan, F. Morales, A. Evans, “A general statistical approach for fMRI data”, *NeuroImage*, 15, 1-15, 2002.
- [135] J. Marchini & A. Presanis, “Comparing methods of analyzing fMRI statistical parametric maps”, *NeuroImage*, 22, 1203-1213, 2004.
- [136] N. Hartvig, J. Jensen, “Spatial mixture modeling of fMRI data”, *Human Brain Mapping*, 11, 233–248, 2000.
- [137] Y. Benjamini. & Y. Hochberg, “Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing”, *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 57, 289–300, 1995.
- [138] C. Genovese, N. Lazar, T. Nichols, “Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate”, *NeuroImage*, 15, 870–878, 2002.
- [139] M. Smith, B. Putz, D. Auer, L. Fahrmeir, “Assessing brain activity through spatial Bayesian variable selection”, *NeuroImage*, 20, 802–815, 2003.
- [140] M. Smith, L. Fahrmeir, “Spatial Bayesian variable selection with application to functional magnetic resonance imaging”, *Journal of the American Statistical Association*, 102, 417–431, 2007.
- [141] F. Bowman, R. Patel, “Identifying spatial relationships in neural processing using a multiple classification approach”, *NeuroImage*, 23, 260–268, 2004.
- [142] R. Baumgartner, C. Windischberger, E. Moser, “Quantification in functional magnetic resonance imaging: Fuzzy clustering vs. correlation analysis”, *Magnetic Resonance Imaging*, 16, 115–125, 1998.
- [143] C. Goutte, P. Toft, E. Rostrup, F.A. Nielsen, L.K. Hansen, “On clustering fMRI time series”, *NeuroImage*, 9, 298–310, 1999.
- [144] P. Filzmoser, R. Baumgartner, E. Moser, “A hierarchical clustering method for analyzing functional MR images”, *Magnetic Resonance Imaging*, 17, 817–826, 1999.
- [145] D. Balslev, F. Nielsen, S. Frutiger, J. Sidtis, T. Christiansen, C. Svarer, S. Strother, D. Rottenberg, L. Hansen, O Paulson., I. Law, “Cluster analysis of activity-time series in motor learning”, *Human Brain Mapping*, 15, 135–145, 2002.
- [146] M. Fadili, S. Ruan, D. Bloyet, B. Mazoyer, “A multistep unsupervised fuzzy clustering analysis of fMRI time series”, *Human Brain Mapping*, 10, 160–178, 2000.
- [147] V. Solo, P. Purdon, R. Weisskoff, E. Brown, “A signal estimation approach to functional MRI”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20, 26-35, 2001.
- [148] K. Katanoda, Y. Matsuda, M. Sugishita, “A spatio-temporal regression model for the analysis of functional MRI data”, *NeuroImage*, 17, 1415–1428, 2000.

- [149] X. Descombes, F. Kruggel, D. von Cramon, “fMRI signal restoration using and edge preserving spatio-temporal Markov Random Field”, *NeuroImage*, 8, 340-349, 1998.
- [150] K.J. Worsley, S. Marrett, P. Neelin, A.C. Vandal, K.J. Friston, A.C. Evans, “A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation”, *Human Brain Mapping*, 4, 58-73, 1996.
- [151] S.S. Mirra, A. Heyman, D.W. McKeel. *et al.*, “Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease”, *Neurology*, 41, 479-486, 1991.
- [152] C. Fennema-Notestine, L.K. McEvoy, D.J. Hagler, M.W. Jacobson, A.M. Dale, “Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD”, *Behavioural Neurology* 21, 3-12, 2009.
- [153] H. Braak, E. Braak, “Neuropathological staging of Alzheimer-related changes”, *Acta Neuropathol* 1991; 82:239–259.
- [154] G. Chtelat, J.C. Baron, “Early diagnosis of Alzheimer’s disease: contribution of structural neuroimaging”, *Neuroimage* 18, 525-541, 2003.
- [155] A.C. Burggren, S.Y. Bookheimer, “Structural and functional neuroimaging in Alzheimer’s disease: An update”, *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2, 385-393, 2002.
- [156] H. Cho, J.H. Kwon, H.J. Seo, “Medial temporal lobe atrophy in vascular dementia: Visual temporal lobe rating scale”, *Archives of Gerontology and Geriatrics* 48, 415–418, 2009.
- [157] G.B. Frisoni, A. Beltramello, C. Wiess, C. Geroldi, A. Bianchetti, M. Trabucchi, “Linear Measures of Atrophy in Mild Alzheimer’s Disease”, *AJNR* 17, 913-923, 1996.
- [158] C.M. Bottino, C.C. Castro, R.L. Gomes, C.A. Buchpiguel, R.L. Marchetti, M.R. Neto, “Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and normal aging”, *Int Psychogeriatr.* 14(1), 59-72, 2002.
- [159] A.S. Fleisher, S. Sun, C. Taylor, C.P. Ward, A.C. Gamst, R.C. Petersen, C.R. Jack, P.S. Aisen, L.J. Thal, “Volumetric MRI vs. clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment”, *Neurology* 15, 70(3), 191-9, 2008.
- [160] G. Spulber, E. Niskanen, S. MacDonald, O. Smilovici, K. Chen, E.M. Reiman, A.M. Jauhiainen, M. Hallikainen, S. Tervo, L.O. Wahlund, R. Vanninen, M. Kivipelto, H. Soininen, “Whole brain atrophy rate predicts progression from MCI to Alzheimer’s disease”, *Neurobiology of Aging* 31(9), 1601-1605, 2010.
- [161] B.A. Pickut, R.A. Dierckx, A. Dobbeleir, *et al.*, “Validation of the cerebellum as a reference region for SPECT quantification in patients suffering from dementia of the Alzheimer type”, *Psychiatry Res* 90, 103–112, 1999.

- [162] G. Rodriguez, P. Vitali, P. Calvini, *et al.*, “Hippocampal perfusion in mild Alzheimer’s disease”, *Psychiatry Res* 100, 65–74, 2000.
- [163] K.A. Jobst, L.P. Barnetson, B.J. Shepstone, “Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer’s disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, x-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias: Oxford Project to Investigate Memory and Aging”, *Int Psychogeriatr* 10, 271–302, 1998.
- [164] W. Jagust, R. Thisted, M.D Devous, *et al.*, “SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer’s disease: a clinical/pathologic study”, *Neurology* 56, 950–956, 2001.
- [165] P. Charpentier, I. Lavenu, L. Defebvre, *et al.*, “Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia are differentiated by discriminant analysis applied to TcHmPAO SPECT data”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69, 661–663, 2000.
- [166] M. Sjogren, L. Gustafson, C. Wikkelso, A. Wallin, “Frontotemporal dementia can be distinguished from Alzheimer’s disease and subcortical white matter dementia by an anterior-to-posterior rCBFSPET ratio”, *Dement Geriatr Cogn Disord* 11, 275–285, 2000.
- [167] P.R. Talbot, J.J. Lloyd, J.S. Snowden, D. Neary, H.J. Testa, “A clinical role for 99mTc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia?”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 306–313, 1998.
- [168] K. Ishii, S. Yamaji, H. Kitagaki, T. Imamura, N. Hirono, E. Mori, “Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD”, *Neurology* 53, 413–416, 1999.
- [169] K. Lobotesis, J.D. Fenwick, A. Phipps, *et al.*, “Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD”, *Neurology* 56, 643–649, 2001.
- [170] P.M. McMahon, S.S. Araki, P.J. Neumann, G.J. Harris, G.S. Gazelle, “Cost-effectiveness of functional imaging tests in the diagnosis of Alzheimer disease”, *Radiology* 217, 58–68, 2000.
- [171] R. McKelvey, H. Bergman, J. Stern, C. Rush, G. Zahirney, H. Chertkow, “Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss”, *Can J Neurol Sci* 26, 23–28, 1999.
- [172] K.A. Johnson, K. Jones, B.L. Holman, *et al.*, “Preclinical prediction of Alzheimer’s disease using SPECT”, *Neurology* 50, 1563–1571, 1998.
- [173] K.A. Johnson, F. Lopera, K. Jones, *et al.*, “Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion”, *Neurology* 56, 1545–1551, 2001.
- [174] D.P. Devanand, D.M. Jacobs, M.X. Tang, *et al.*, “The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease”, *Arch Gen Psychiatry* 54, 257–263, 1997.

- [175] E. Salmon, B. Sadzot, P. Maquet, *et al.*, “Differential diagnosis of Alzheimer’s disease with PET”, *J Nucl Med* 35, 391–398, 1994.
- [176] N. Okamura, H. Arai, M. Higuchi, *et al.*, “[18F] FDG-PET study in dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease”, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 25, 447–456, 2001.
- [177] A.M. Kennedy, R.S. Frackowiak, S.K. Newman, *et al.*, “Deficits in cerebral glucose metabolism demonstrated by positron emission tomography in individuals at risk of familial Alzheimer’s disease”, *Neurosci Lett* 186, 17–20, 1995.
- [178] G.W. Small, J.C. Mazziotta, M.T. Collins, *et al.*, “Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease”, *JAMA* 273, 942–947, 1995.
- [179] A. Drzezga, Y.U. Lautenschlage, S. Menoshima, *et al.*, “Glucose metabolic change associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease: a follow-up PET study (abstr)”, *J Nucl Med* 42(suppl 1), 60P, 2001.
- [180] D.H. Silverman, G.W. Small, C.Y. Chang, *et al.*, “Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome”, *JAMA* 286, 2120–2127, 2001.
- [181] P. Pietrini, G.E. Alexander, M.L. Furey, *et al.*, “Cerebral metabolic response to passive audiovisual stimulation in patients with Alzheimer’s disease and healthy volunteers assessed by PET”, *J Nucl Med* 41, 575–583, 2000.
- [182] S.I. Rapoport, “Functional brain imaging in the resting state and during activation in Alzheimer’s disease: implications for disease mechanisms involving oxidative phosphorylation”, *Ann N Y Acad Sci* 893, 138–153, 1999.
- [183] W. Riddle, R.E. O’Carroll, N. Dougall, *et al.*, “A single photon emission computerized tomography study of regional brain function underlying verbal memory in patients with Alzheimer-type dementia”, *Br J Psychiatry* 163, 166–172, 1993.
- [184] J. Kessler, K. Herholz, M. Grond, W.D. Heiss, “Impaired metabolic activation in Alzheimer’s disease: a PET study during continuous visual recognition”, *Neuropsychologia* 29, 229–243, 1991.
- [185] L. Backman, J.L. Andersson, L. Nyberg, B. Winblad, A. Nordberg, O. Almkvist, “Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer’s disease”, *Neurology* 52, 1861–1870, 1999.
- [186] J.L. Woodard, S.T. Grafton, J.R. Votaw, R.C. Green, M.E. Dobraski, J.M. Hoffman, “Compensatory recruitment of neural resources during overt rehearsal of word lists in Alzheimer’s disease”, *Neuropsychology* 12, 491–504, 1998.

- [187] J.T. Becker, M.A. Mintun, K. Aleva, M.B. Wiseman, T. Nichols, S.T. DeKosky, "Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease", *Neurology* 46, 692–700, 1996.
- [188] E.D. Agdeppa, V. Kepe, K. Shoghi-Jadid, *et al.*, "In vivo and in vitro labeling of plaques and tangles in the brain of an Alzheimer's disease patient: a case study (abstr)", *J Nucl Med* 42(suppl 1), 65P, 2001.
- [189] K. Shoghi-Jadid, G.W. Small, E.D. Agdeppa, *et al.*, "Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease", *Am J Geriatr Psychiatry* 10, 24–35, 2002.
- [190] D.M. Skovronsky, B. Zhang, M.P. Kung, H.F. Kung, J.Q. Trojanowski, V.M. Lee, "In vivo detection of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease", *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 7609–7614, 2000.
- [191] B.R. Rosen, J.W. Belliveau, D. Chien, "Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance", *Magn Reson Q* 5, 263–281, 1989.
- [192] K.A. Rempp, G. Brix, F. Wenz, C.R. Becker, F. Guckel, W.J. Lorenz, "Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging", *Radiology* 193, 637–641, 1994.
- [193] R.G. Gonzalez, A.J. Fischman, A.R. Guimaraes, *et al.*, "Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F18", *AJNR Am J Neuroradiol* 16, 1763–1770, 1995.
- [194] G.J. Harris, R.F. Lewis, A. Satlin, *et al.*, "Dynamic susceptibility contrast MR imaging of regional cerebral blood volume in Alzheimer disease: a promising alternative to nuclear medicine", *AJNR Am J Neuroradiol* 19, 1727–1732, 1998.
- [195] L.C. Maas, G.J. Harris, A. Satlin, C.D. English, R.F. Lewis, P.F. Renshaw, "Regional cerebral blood volume measured by dynamic susceptibility contrast MR imaging in Alzheimer's disease: a principal components analysis", *J Magn Reson Imaging* 7, 215–219, 1997.
- [196] A. Bozzao, R. Floris, M.E. Baviera, A. Apruzzese, G. Simonetti, "Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load", *AJNR Am J Neuroradiol* 22, 1030–1036, 2001.
- [197] H-Y. Hong-Ying Zhang, S-J. Wang, B. Liu, Z-L. Ma, M. Yang, Z-J. Zhang, G-J. Teng, "Resting Brain Connectivity: Changes during the progress of Alzheimer Disease", *Neuroradiology* vol. 256(2), 598-606, 2010.
- [198] P.M. Doraiswamy, J.G. Chen, H.C. Charles, "Brain magnetic resonance spectroscopy: role in assessing outcomes in Alzheimer's disease", *CNS Drugs* 14, 457–472, 2000.



- [199] J.G. Chen, H.C. Charles, D.P. Barboriak, P.M. Doraiswamy, "Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: focus on N-acetylaspartate", *Acta Neurol Scand Suppl* 176, 20–26, 2000.
- [200] F. Lazeyras, H.C. Charles, L.A. Tupler, R. Erickson, O.B. Boyko, K.R. Krishnan, "Metabolic brain mapping in Alzheimer's disease using proton magnetic resonance spectroscopy", *Psychiatry Res* 82, 95–106, 1998.
- [201] W.E. Klunk, K. Panchalingam, J. Moosy, R.J. McClure, J.W. Pettegrew, "N-acetyl-L-aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: a preliminary proton nuclear magnetic resonance study", *Neurology* 42, 1578–1585, 1992.
- [202] W.E. Klunk, K. Panchalingam, R.J. McClure, J.A. Stanley, J.W. Pettegrew, "Metabolic alterations in postmortem Alzheimer's disease brain are exaggerated by Apo-E4", *Neurobiol Aging* 19, 511–515, 1998.
- [203] P.F. Kwo-On-Yuen, R.D. Newmark, T.F. Budinger, J.A. Kaye, M.J. Ball, W.J. Jagust, "Brain N-acetyl-L-aspartic acid in Alzheimer's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study", *Brain Res* 667, 167–174, 1994.
- [204] P. Mohanakrishnan, A.H. Fowler, J.P. Vonsattel, *et al.*, "An in vitro <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance study of the temporoparietal cortex of Alzheimer brains", *Exp Brain Res* 102, 503–510, 1995.
- [205] F. Jessen, W. Block, F. Traber, *et al.*, "Proton MR spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartate in the medial temporal lobe of patients with AD", *Neurology* 55, 684–688, 2000.
- [206] R. Longo, A. Giorgini, S. Magnaldi, L. Pascazio, C. Ricci, "Alzheimer's disease histologically proven studied by MRI and MRS: two cases", *Magn Reson Imaging* 11, 1209–1215, 1993.
- [207] E.K. Miller, L. Li, R. Desimone, "Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task", *J Neurosci* 13, 1460–1478, 1993.
- [208] B.B. Frederick, A. Satlin, D.A. Yurgelun-Todd, P.F. Renshaw, "In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of Alzheimer's disease in the parietal and temporal lobes", *Biol Psychiatry* 42, 147–150, 1997.
- [209] S. MacKay, F. Ezekiel, V. Di Sclafani, *et al.*, "Alzheimer disease and subcortical ischemic vascular dementia: evaluation by combining MR imaging segmentation and H-1 MR spectroscopic imaging", *Radiology* 198, 537–545, 1996.
- [210] J.M. Constans, D.J. Meyerhoff, J. Gerson, *et al.*, "H-1 MR spectroscopic imaging of white matter signal hyperintensities: Alzheimer disease and ischemic vascular dementia", *Radiology* 197, 517–523, 1995.
- [211] T. Ernst, L. Chang, R. Melchor, C.M. Mehringer, "Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy", *Radiology* 203, 829–836, 1997.

- [212] T.K. Shonk, R.A. Moats, P. Gifford, *et al.*, “Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy”, *Radiology* 195, 65–72, 1995.
- [213] L. Parnetti, D.T. Lowenthal, O. Presciutti, *et al.*, “H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry and Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer’s disease”, *J Am Geriatr Soc* 44, 133–138, 1996.
- [214] R.A. Moats, T. Ernst, T.K. Shonk, B.D. Ross, “Abnormal cerebral metabolite concentrations in patients with probable Alzheimer disease”, *Magn Reson Med* 32, 110–115, 1994.
- [215] L. Parnetti, R. Tarducci, O. Presciutti, *et al.*, “Proton magnetic resonance spectroscopy can differentiate Alzheimer’s disease from normal aging”, *Mech Ageing Dev* 97, 9–14, 1997.
- [216] R. Kreis, B.D. Ross, N.A. Farrow, Z. Ackerman, “Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with 1H MR spectroscopy”, *Radiology* 182, 19–27, 1992.
- [217] D. Haussinger, J. Laubenberger, S. vom Dahl, *et al.*, “Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypoosmolarity and hepatic encephalopathy”, *Gastroenterology* 107, 1475–1480, 1994.
- [218] R. Kreis, B.D. Ross, “Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus: detection with proton MR spectroscopy”, *Radiology* 184, 123–130, 1992.
- [219] B. Kruse, F. Hanefeld, H.J. Christen, *et al.*, “Alterations of brain metabolites in metachromatic leukodystrophy as detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy in-vivo”, *J Neurol* 241, 68–74, 1993.
- [220] P.M. Doraiswamy, H.C. Charles, K.R. Krishnan, “Prediction of cognitive decline in early Alzheimer’s disease (letter)”, *Lancet* 352, 1678, 1998.
- [221] A. Satlin, N. Bodick, W.W. Offen, P.F. Renshaw, “Brain proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) in Alzheimer’s disease: changes after treatment with xanomeline, an M1 selective cholinergic agonist”, *AmJ Psychiatry* 154, 1459–1461, 1997.
- [222] A.D. Waldman, J.R. McConnell, G.S. Rai, M. Chaudry, D.S. Grant, P.A. Martin, “Automated proton MRS of the brain at 1.0 T: reproducibility and clinical utility in Alzheimer’s disease”, Presented at the Sixth Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Sydney, Australia, April 18–24, 1998.
- [223] S. Warach, “Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Alzheimer’s disease”, *Dement Geriatr Cogn Disord* 10, 166–171, 1999.
- [224] H. Hanyu, H. Sakurai, T. Iwamoto, M. Takasaki, H. Shindo, K. Abe, “Diffusionweighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer’s disease”, *J Neurol Sci* 156, 195–200, 1998.

- [225] H. Hanyu, H. Shindo, D. Kakizaki, K. Abe, T. Iwamoto, M. Takasaki, “Increased water diffusion in cerebral white matter in Alzheimer’s disease”, *Gerontology* 43, 343–351, 1997.
- [226] K. Kantarci, C.R. Jack, Y.C. Xu, *et al.*, “Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water”, *Radiology* 219, 101–107, 2001.
- [227] C. Pierpaoli, P. Jezzard, P.J. Basser, A. Barnett, G. Di Chiro, “Diffusion tensor MR imaging of the human brain”, *Radiology* 201, 637–648, 1996.
- [228] E.R. Melhem, S. Mori, G. Mukundan, M.A. Kraut, M.G. Pomper, P.C. van Zijl, “Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography”, *AJR Am J Roentgenol* 178, 3–16, 2002.
- [229] S.E. Rose, F. Chen, J.B. Chalk, *et al.*, “Loss of connectivity in Alzheimer’s disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69, 528–530, 2000.
- [230] J. Ashburner, K. Friston, “Multimodal image coregistration and partitioning – a unified framework”, *Neuroimage* 6, 209–217, 1997.
- [231] C. von Economo, G.N. Koskinas, “Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen”, Vienna and Berlin: Julius Springer, 1925.
- [232] A.M. Peiffer, J.A. Maldjian, P.J. Laurienti, “Resurrecting brinley plots for a novel use: meta-analysis of functional brain imaging data in older adults”, *Int. J. Biomed. Imaging*, 2008, 2007.
- [233] M. D’ Esposito, E. Zarahn, G.K. Aguirre, B. Rypma, “The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the BOLD hemodynamic response”, *Neuroimage* 10, 6–14, 1999.
- [234] K.J. Friston, A. Mechelli, R. Turner, C.J. Price, “Nonlinear Responses in fMRI: The Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics”, *Neuroimage* 12, 466–477, 2000.
- [235] M. Hall, “Correlation-based Feature Selection for Machine Learning”, PhD Thesis, Department of Computer Science, University of Waikato.
- [236] L. Rokach, O. Maimon, “Data mining with decision trees. Theory and Applications.”, Bunke H., Wang P.S.P. (Eds.), Series in Machine Perception and Artificial, 69, 2008.
- [237] P. Langley, “Selection of relevant features in machine learning”, In *Proceedings of the AAAI Fall Symposium on Relevance*. AAAI Press, 1994.
- [238] R. Kohavi, “Wrappers for Performance Enhancement and Oblivious Decision Graphs”, PhD thesis, Stanford University, 1995.
- [239] R. Kohavi, G. John, “Wrappers for feature subset selection”, *Artificial Intelligence, special issue on relevance*, 97(1–2), 273–324, 1996.

- [240] Y. Saeys, I. Inza, P. Larranaga, “A review of feature selection techniques in bioinformatics”, *Bioinformatics*, 23(19), 2507–2517, 2007.
- [241] J.H. Gennari, P. Langley, D. Fisher, “Models of incremental concept formation”, *Artificial Intelligence*, 40, 11–61, 1989.
- [242] P. Langley, S. Sage, “Induction of selective Bayesian classifiers”, In *Proceedings of the Tenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*, Seattle, W.A, 399-406, 1994.
- [243] R. Kohavi, D. Sommerfield, “Feature subset selection using the wrapper method: Overfitting and dynamic search space topology”, In *Proceedings of the First International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. AAAI Press, 192-197, 1995.
- [244] L. Yu, H. Liu, “Feature selection for high-dimensional data: A fast correlation-based filter solution”, in: Tom Fawcett and Nina Mishra, eds., *Proceedings of the Twentieth International Conference on Machine Learning (Association for the Advancement of Artificial Intelligence, California USA, 2003)* 856-863, 2003.
- [245] P. Mitra, C.A. Murthy, S.K. Pal, “Unsupervised feature selection using feature similarity”, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 24, 301-312, 2002.
- [246] S.K. Das, “Feature selection with a linear dependence measure”, *IEEE Transactions on Computers*, 20(9), 1106 – 1109, 1971.
- [247] J. Quinlan, “C4.5: Programs for machine learning”, *Machine Learning*, 16, 235-240, 1994.
- [248] W.H. Press, B.P. Flannery, S.A. Teukolsky, W.T. Vetterling, “Numerical recipes in C”, Cambridge University Press, Cambridge.
- [249] U.M. Fayyad, K.B. Irani, “Multi-interval discretisation of continuousvalued attributes for classification learning”, In *Proceedings of the Thirteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence*, 1022-1027, 1993.
- [250] L. Breiman, “Random Forests”, *Machine Learning* 45, 5-32, 2001.
- [251] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, G. Manis, “Modifications of Random Forests algorithm”, Submitted for publication to *Data & Knowledge Engineering* (under review).
- [252] N. Cristianini, J. Shawe-Taylor, “An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-based Learning Methods”, USA: Cambridge University Press; 2000.
- [253] T.G. Dietterich, “Ensemble Methods in Machine Learning”, *Lecture Notes in Computer Science* 1857, 1-15, 2000.
- [254] L.I. Kuncheva, “Combining Pattern Classifiers. Methods and Algorithms”, John Wiley and Sons, 2004.

- [255] N.C. Oza, R. Polikar, J. Kittler, F. Roli (eds). Proceedings of the Sixth International Workshop on Multiple Classifier Systems, MCS 2005, Seaside, CA, USA.
- [256] L. Breiman, “Bagging Predictors”, *Machine Learning* 24(2), 123-140, 1996.
- [257] Y. Freund, R.E. Schapire, “A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting”, *Journal of Computer and System Sciences* 55(1), 119-139, 1997.
- [258] T.G. Dietterich, “An experimental comparison of three methods for constructing ensembles of decision trees: bagging, boosting, and randomization”, *Machine Learning*, 40, 139–158, 2000.
- [259] T.K. Ho, “The random subspace method for constructing decision forests”, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 20(8), 832–844, 1998.
- [260] P.N. Tan, M. Steinbach, V. Kumar, “Introduction to Data Mining”, Addison Wesley Higher Education; 2006
- [261] A.J. Izenman, “Modern Multivariate Statistical Techniques. Regression, Classification and Manifold Learning.”, Casella G., Fienberg S., Olkin I. (Eds.), Springer Science+Business Media LLC, 2008.
- [262] R.A. Berk, “Statistical Learning from a Regression Perspective”, Springer Science+Business Media, LLC 2008.
- [263] T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman, “The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference, and Prediction”, Second Edition, Springer Science+Business Media LLC, 2009.
- [264] L. Breiman, A. Cutler, “Random Forests”, [http://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/cc\\_home.htm#missing2](http://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/cc_home.htm#missing2).
- [265] T.F. Cox, M.A.A. Cox, “Multidimensional Scaling”, Second Edition, London: Chapman and Hall, 2001.
- [266] C. Chen, A. Liaw, L. Breiman, “Using random forest to learn imbalanced data, unpublished technical report”, 2004.
- [267] M. Robnik-Sikonja, “Improving Random Forests”, Proceedings of the European Conference on Machine Learning 359-369, 2004.
- [268] I. Kononeko, “Estimating Attributes: Analysis and Extensions of RELIEF”, Proceedings of the European Conference on Machine Learning 171-182, 1994.
- [269] I. Kononeko, “On Biases in Estimating Multi-Valued Attributes”, Proceedings of IJCAI-95 1034-1040, 1995.
- [270] P. Cunningham, “A taxonomy of Similarity Mechanisms for Case-Based Reasoning”, Technical Report UCD-CSI-2008-01, 2008.

- [271] D.R. Wilson, T.R. Martinez, "Improved Heterogeneous Distance Functions", *Journal of Artificial Intelligence Research* 6, 1-34, 1997.
- [272] H. Hu, J. Li, H. Wang, G. Daggard, M. Shi, "A Maximally Diversified Multiple Decision Tree Algorithm for Microarray Data Classification". The 2006 Workshop on Intelligent Systems for Bioinformatics (WISB2006), Hobart, Australia.
- [273] A. Tsymbal, M. Pechenizkiy, P. Cunningham, "Dynamic Integration with Random Forests", *Machine Learning: ECML 2006*, Springer Berlin / Heidelberg, 2006.
- [274] S. Gunter, H. Bunke, "Optimization of Weights in a Multiple Classifier Handwritten Word Recognition System Using a Genetic Algorithm", *Electronic Letters on Computer Vision and Image Analysis* 3, 25-41, 2004.
- [275] V. Vapnik, "Statistical Learning Theory", Wiley, New York, 1998.
- [276] B. Scholkopf, C. Burges, A. Smola, "Advances in Kernel Methods Support Vector Machines", MIT Press, 1998.
- [277] I. Guyon, B. Boser, V. Vapnik, "Automatic capacity tuning of very large VC-dimension classifiers", *Advances in Neural Information Processing Systems*, 5, 1993.
- [278] L.C. Morris, "Clinical Dementia Rating", *Neurology*, 43, 2412-2414, 1993.
- [279] F.M. Miezin, L. Maccotta, J.M. Ollinger, S.E. Petersen, R.L. Buckner, "Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing", *Neuroimage* 11 735-759, (2000).
- [280] S. Bernard, L. Heutte, S. Adam, "Forest-RK: A New Random Forest Induction Method", Huang D.-S. *et al.* (Eds.): *ICIC 2008*, LNAI 5227, Springer, Heidelberg, 430-437, 2008.
- [281] J.J. Rodriguez, L.I. Kuncheva, C.J. Alonso, "Rotation Forest: A New Classifier Ensemble Method", *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Learning* 28(10), 1619-1630, 2006.
- [282] H. Hu, J. Li, H. Wang, G. Daggard, M. Shi, "A Maximally Diversified Multiple Decision Tree Algorithm for Microarray Data Classification", The 2006 Workshop on Intelligent Systems for Bioinformatics (WISB2006), Hobart, Australia.
- [283] S. Bernard, L. Heutte, S. Adam, "On the selection of decision trees in Random Forests", *Proceedings of the IEEE-ENNS International Joint Conference on Neural Networks* 302-307, 2009.
- [284] E. Gatnar, "A diversity measure for tree-based classifier ensembles", Baier D., *et al.* (Eds.): *Data Analysis and Decision Support*. Springer, Heidelberg 30-38, 2005.

- [285] L.I. Kuncheva, C.J. Whitaker, “Measures of diversity in classifier ensembles and their relationship with the ensemble accuracy”, *Journal of Machine Learning* 51(2), 181-207, 2003.
- [286] A. Albalade, D. Suendermann, “A combination approach to cluster validation based on statistical quantiles”, *International Joint Conference on Bioinformatics, Systems Biology and Intelligent Computing*, 549-555, 2009.
- [287] R. Sharan, A. Maron-Katz, R. Shamir, “CKICK and EXPANDER: a system for clustering and visualizing gene expression data”, *Bioinformatics* 19(4), 1787-1799, 2003.
- [288] D. Kim, Y. Park, D. Park, “Novel validity index for determination of the optimal number of clusters”, *IEIC Trans Inf Syst E84-D*: 281—5, 2001.
- [289] U. Maulik, S. Bandyopadhyay, “Performance Evaluation of Some Clustering Algorithms and Validity Indices”, *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 24(12) 1650-1654, 2002
- [290] M. Veronika, J. Evans, P. Matsudaira, R. Welsch, J. Rajapakse, “Sub-population analysis based on temporal features of high content images”, *BMC Bioinformatics* 2009, 10(Suppl 15):S4.
- [291] F. Janssen, J. Furnkranz, “On the quest for optimal rule learning heuristics”, *Machine Learning* 343-379, 2010.
- [292] J. Demsar, “Statistical Comparison of Classifiers over Multiple Data Sets”, *Journal of Machine Learning Research*, 7, 1-30, 2006.
- [293] R.L. Iman, J.M. Davenport, “Approximations of the critical region of the Friedman statistic”, *Communications in Statistics* 571-595, 1980.
- [294] D.J. Sheskin, “Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures”, CRC Press, Boca Raton 2000.
- [295] J. Luengo, S. Garcia, F. Herrera, “A Study on the Use of Statistical Tests for Experimentation with Neural Networks”, *Lecture Notes on Computer Science*, 4507, 72-79, 2007.
- [296] L. Rokach, O. Maimon, “Series in Machine Perception and Artificial Intelligence, DATA MINING WITH DECISION TREES THEORY AND APPLICATIONS, vol. 69”, (Eds.) H. Bunke, P.S.P. Wang, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, 2008.
- [297] R.E. Banfield, L.O. Hall, K.W. Bowyer, W.P. Kegelmeyer, “A Comparison of Decision Tree Ensemble Creation Techniques”, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 29(1), 173-180, 2007.
- [298] A.L. Prodromidis, S.J. Stolfo, P.K. Chan, “Effective and efficient pruning of meta-classifiers in a distributed data mining system”, *Technical report CUCS-017-99*, Columbia Univ., 1999.

- [299] R. Caruana, A. Niculescu-Mizil, G. Crew, A. Ksikes, “Ensemble selection from libraries of models”, Twenty-first international conference on Machine learning, 2004, Banff, Alberta, Canada.
- [300] G. Giacinto, F. Roli, G. Fumera, “Design of effective multiple classifiers systems by clustering of classifiers”, Proceedings of the 15th International Conference on Pattern Recognition, ICPR, 160-163, 2000.
- [301] G. Martinez-Munoz, A. Suarez, “Pruning in ordered bagging ensembles”, Proceedings of the 23rd International Conference in Machine Learning, ICML 609-616, 2006.
- [302] K. Woods, W. Kegelmeyer, K. Bowyer, “Combination of multiple classifiers using local accuracy estimates”, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 19, 405–410, 1997.
- [303] A.H.R. Ko, R. Sabourina, A.S. Britto, “From dynamic classifier selection to dynamic ensemble selection”, Pattern Recognition, 41, 1718 – 1731, 2008.
- [304] C. Orrite, M. Rodriquez, F. Martinez, M. Fairhurst, “Classifier ensemble generation for the majority vote rule”, J. Ruiz-Shulcloper *et al.* (Eds.): Lecture Notes on Computer Science, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 340-347, 2008.
- [305] P. Letinne, O. Bebeir, C. Decaestecker, “Limiting the number of trees in Random Forests”, J. Kittle *et al.* (Eds.): Lecture Notes on Computer Science, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 178-187, 2001.
- [306] J. Xiao, Ch. He, “Dynamic classifier ensemble selection based on GMDH”, Proceedings of the International Joint Conference on Computational Sciences and Optimization 2009, pp. 731-734, 2009.
- [307] Z.H. Zhou, J. Wu, W. Tang, “Ensembling neural networks: many could be better than all”, Artificial Intelligence 137, 239-263, 2002.
- [308] Z. H. Zhou, and W. Tang, “Selective Ensemble of Decision Trees”, in Guoyin Wang, Qing Liu, Yiyu Yao, Andrzej Skowron (Eds.): “Rough Sets, Fuzzy Sets, Data Mining, and Granular Computing”, 9th International Conference, RSFDGrC, Chongqing, China, Proceedings. Lecture Notes in Computer Science 2639, 476-483, 2003.
- [309] G.W. Brier, “Verification of forecasts expressed in terms of probability”, Monthly Weather Review 78, 1–3, 1950.
- [310] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, G. Manis, “Dynamic Construction of Random Forests: Evaluation using Biomedical Engineering Problems”, Proceedings of the 10th International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine (ITAB), 2010, Corfu, Greece, 2010.
- [311] B.C. Dickerson, R.A. Sperling, “Large-scale functional brain network abnormalities in Alzheimer's disease: insights from functional neuroimaging”, Behav. Neurol. 21(1), 63-75, 2009.



- [312] C. Sorg, V. Riedl, R. Perneczky, A. Kurz, A.M. Wohlschläger, “Impact of Alzheimer's disease on the functional connectivity of spontaneous brain activity”, *Curr. Alzheimer Res.* 6(6), 541-553, 2009.
- [313] K. Wang, M. Liang, L. Wang, L. Tian, X. Zhang, K. Li, T. Jiang, “Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study”, *Hum. Brain. Mapp.* 28(10), 967-978, 2007.
- [314] U. Friese, T. Meindl, S.C. Herpertz, M.F. Reiser, H. Hampel, S.J. Teipel, “Diagnostic utility of novel MRI-based biomarkers for Alzheimer's disease: diffusion tensor imaging and deformation-based morphometry”, *J Alzheimers Dis.*, 20(2), 477-490, 2010.
- [315] J. Acosta-Cavronero, G.B. Williams, G. Pengas, P.J. Nestor, “Absolute diffusivities define the landscape of white matter degeneration in Alzheimer's disease”, *Brain*, 133(2), 529-539, 2010.
- [316] J. Acosta-Cavronero, K. Patterson, T.D. Fryer, J.R. Hodges, G. Pengas, G.B. Williams, P.J. Nestor, “Atrophy, hypometabolism and white matter abnormalities in semantic dementia tell a coherent story”, *Brain*, 134(2), 2025-2035, 2011.
- [317] G.T. Stebbins, C.M. Murphy, “Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment”, *Behav. Neurol.*, 21(1), 39-49, 2009.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ

---

### Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, Maria Argyropoulou, George Manis, “A six stage approach for the diagnosis of Alzheimer's disease based on fMRI data”, *Journal of Biomedical Informatics* vol. 43, pp.307-320, 2010.

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, Maria Argyropoulou, “A supervised method to assist the diagnosis and monitor progression of Alzheimer's disease using data from an fMRI experiment”, *Artificial Intelligence in Medicine*(2011), 53, 35-45.

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, George Manis, “Modifications of the Random Forests Algorithm”, Submitted to *Data & Knowledge Engineering* (under review).

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, George Manis, “Automated Diagnosis of Diseases based on Classification: Dynamic determination of the size of the Random Forests algorithm”, *IEEE Transaction on Information Technology in Biomedicine* (accepted).

Vangelis Oikonomou, Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, “Bayesian Methods for fMRI Time Series Analysis using a Non Stationary Model for the Noise”, *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine Journal* (vol. 14 (3) pp. 664-674, 2010.

Georgios Rigas, Markos G. Tsipouras, Panagiota Bougia, Alexandros T. Tzallas, Evanthia E. Tripoliti, Dina Baga, Dimitrios I. Fotiadis, Sofia G. Tsouli, Spyridon Konitsiotis, “Assessment of Tremor Activity in the Parkinson's disease using a Set of Wearable Sensors”, Submitted to *IEEE Transactions on Information Technology in BioMedicine*, (accepted).

Evanthia E. Tripoliti, Alexandros T. Tzallas, Markos G. Tsipouras, Georgios Rigas, Panagiota Bougia, Michael Leontiou, Spyridon Konitsiotis, Maria Chondrogiorgi, Sofia G. Tsouli, Dimitrios I. Fotiadis, “Automatic Detection of Freezing of Gait Events in Patients with Parkinson's Disease”, submitted to *Computer Methods and Programs in Biomedicine*.

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, Maria Argyropoulou, “Automated segmentation and quantification of inflammatory tissue of the hand in rheumatoid arthritis patients using magnetic resonance imaging data”, *Artificial Intelligence in Medicine* (2007) 40, 65-85.

#### **Δημοσιεύσεις σε διεθνή συνέδρια**

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, Maria Argyropoulou, “A supervised method to assist the diagnosis of Alzheimer’s Disease Based on functional Magnetic Resonance Imaging”, *Proceedings of 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with the biennial Conference of the French Society of Biological and Medical Engineering (SFGBM)*, Lyon, France, 2007.

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, Maria Argyropoulou, “A supervised method to assist the diagnosis and the classification of the status of Alzheimer’s Disease using data from an fMRI experiment”, *Proceedings of 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Vancouver, Canada, 2008.

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, Maria Argyropoulou, “An automated supervised method for the diagnosis of Alzheimer’s disease based on fMRI data using weighted voting schemes”, *Proceedings of IEEE International Workshop on Imaging Systems and Techniques – IST 2008*, Chania, Greece, 2008.

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, Maria Argyropoulou “Diagnosis of Alzheimer’s disease using fMRI data and modifications of random forests algorithm”, *Proceedings of the World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2009 – WC2009*, Munich, Germany, 2009.

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, George Manis, “Dynamic Construction of Random Forests: Evaluation using Biomedical Engineering Problems”, *Proceedings of the 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine*, Corfu, Greece, 3-5 November, 2010.

Evanthia E. Tripoliti, George Manis, “Feature Selection in HRV Analysis of Young and Elderly Subjects”, *Proceedings of the 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering* Budapest, Hungary, 14-18 September, 2011.

Vangelis P. Oikonomou, Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, “A Sparse Variational Bayesian Approach for fMRI Data Analysis”, Proceedings of the 8th International Conference on BioInformatics and BioEngineering – BIBE 2008.

Marina E. Plissiti, Evanthia E. Tripoliti, Antonia Charchanti, Olga Krikoni, Dimitrios I. Fotiadis, “Automated detection of cell nuclei in PAP stained cervical smear images using fuzzy clustering”, Proceedings of the 4th European Congress for Medical and Biomedical Engineering 2008 – eMBEC 2008.

Vangelis P. Oikonomou, Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, “A sparse linear model for the analysis of fMRI data with non stationary noise”, Proceedings of the 4th International Conference IEEE EMBS Conference on Neural Engineering 2009 – NER 2009.

Vangelis P. Oikonomou, Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, “A Bayesian spatio - temporal approach for the analysis of fMRI data with non - stationary noise”, Proceedings of 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2009 – EMBC 2009.

Dimitris Gatsios, Evanthia E. Tripoliti, Theodora Chrisanthakopoulou, “VPH2-Virtual Pathological Heart of the Virtual Physiological Human concept”, Proceedings of the 6th international workshop on Wearable Micro and Nanosystems for Personalised Health, Oslo, Norway, 24-26 June, 2009.

Markos G. Tsipouras, Alexandros T. Tzallas, Evanthia E. Tripoliti, Georgios Rigas, Panagiota Bougia, Dimitrios I. Fotiadis, Sofia Tsouli, Spyros Konitsiotis, “On assessing motor disorders in Parkinson’s disease”, Proceedings of the International ICST Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare, Agia Napa Cyprus, 18-20 October 2010.

Enrico G Caiani, Alberto Redaelli, Oberdan Parodi, Emiliano Votta, Francesco Maffessanti, Evanthia E. Tripoliti, Gaetano Nucifora, Daniele De Marchi, Giacomo Tarroni, Massimo Lombardi and Cristiana Corsi, “Development and Validation of Automated Endocardial and Epicardial Contour Detection for MRI Volumetric and Wall Motion Analysis”, Proceedings of the Computing in Cardiology conference, Belfast, 26-29 September 2010.

George Rigas, Panagiota Bougia, Dina Baga, Markos Tsipouras, Alexandros Tzallas, Evanthia E. Tripoliti, Sofia Tsouli, Maria Chondrogiorgi, Spiros Konitsiotis and Dimitrios I. Fotiadis, “A decision support tool for optimal L-Dopa administration in Parkinson’s disease”, Proceedings of the 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine, Corfu, Greece, 3-5 November, 2010.

Dimitris Gatsios, John Garofalakis, Theodora Chrysanthakopoulou, Evanthia Tripoliti, Renata De Maria, Maria Grazia Franzosi, Boris Schmitz, Stefan-Martin Brand and Oberdan Parodi, “Knowledge extraction in a population suffering from heart failure”, Proceedings of the 10th IEEE International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine, Corfu, Greece, 3-5 November, 2010.

Evanthia Tripoliti, Antonios Sakellarios, Michalis Peroulis, Euripides Petrakis, “Vascular medicine training application”, Proceedings of the 26th International Congress on Computer Assisted Radiology and Surgery – CARS 2012, 27-30 June 2012, Pisa, Italy (accepted).

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, M. Argyropoulou, “Automated Diagnosis and Quantification of Rheumatoid Arthritis Using MRI”, Proceedings of 6th International Workshop Advances in Scattering and Biomedical Engineering.

### **Κεφάλαια σε βιβλία**

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, Konstantia S. Veliou, Charalambos N. Bougias, “Diffusion Tensor Imaging and Fiber Tractography”, Handbook of Research on Advanced Techniques in Diagnostic Imaging and Biomedical Applications, Chapter XV pp. 229-246.

Evanthia E. Tripoliti, Dimitrios I. Fotiadis, “Recent developments in computer methods for fMRI data processing”, Recent Advances in Biomedical Engineering, ISBN 978-953-307-013-1.

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

---

Η Ευανθία Ε. Τριπολίτη γεννήθηκε στις 12 Σεπτεμβρίου 1978. Αποφοίτησε από το Γενικό Λύκειο Βροντάδου Χίου το 1996. Έλαβε το πτυχίο της από το Τμήμα Πληροφορικής της Σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων το 2001. Η διπλωματική της εργασία είχε τίτλο «Προνοσοκομειακή Επείγουσα Ιατρική – Ανάπτυξη Υπηρεσίας Τηλεϊατρικής». Το 2003 έλαβε το μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης από το Τμήμα Πληροφορικής της Σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με εξειδίκευση στον τομέα Τεχνολογίες και Εφαρμογές. Ο τίτλος της μεταπτυχιακής εργασίας ειδίκευσης ήταν «Αυτόματη διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας με χρήση ευφών τεχνικών και δεδομένων MRI». Σήμερα είναι υπογύφια διδάκτωρ του Τμήματος Πληροφορικής της Σχολής Θετικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και η διδακτορική της διατριβή αφορά την αυτόματη ανάλυση λειτουργίας εγκεφάλου σε ασθενής με τη νόσο Alzheimer με χρήση εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Από το 1999 μέχρι σήμερα είναι μέλος της Μονάδας Ιατρικής Τεχνολογίας και Ευφών Πληροφοριακών Συστημάτων του Τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.