

Syväoppiminen Alzheimerin taudin
diagnostiikassa: Konvoluutioneuroverkot
MRI- ja PET-kuvien analyysissä

TURUN YLIOPISTO
Tietotekniikan laitos
TkK-tutkielma
Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia
Huhtikuu 2025
Lauri-Luukas Jäntti

TURUN YLIOPISTO

Tietotekniikan laitos

LAURI-LUUKAS JÄNTTI: Syväoppiminen Alzheimerin taudin diagnostiikassa: Konvoluutioneuroverkot MRI- ja PET-kuvien analyysissä

TkK-tutkielma, 29 s.

Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia

Huhtikuu 2025

Alzheimerin tauti on neurodegeneratiivinen sairaus, mikä esiintyy pääsääntöisesti yli 65-vuotiailla. Väestön ikääntymisen myötä varhaisen ja tarkan diagnosoinnin merkitys korostuu. Varhainen diagnoosi mahdollistaa tehokkaamman hoidon ja parantaa potilaiden elämänlaatua. Tässä tutkielmassa tarkastellaan konvoluutioneuroverkkojen käyttöä Alzheimerin taudin diagnostiikassa hyödyntäen MRI- ja PET-kuvantamisen avulla saatuja aivokuvia. Tutkielman tavoite on selvittää, miten konvoluutioneuroverkkoja on hyödynnetty diagnostiikassa ja kuinka tarkkoja tuloksia niiden avulla on saavutettu. Lisäksi tutkielmassa tarkastellaan, tuottaako MRI- ja PET-kuvien yhdistäminen tarkempia tuloksia kuin ainoastaan yhden kuvantamismenetelmän avulla saatujen kuvien analyysi.

Tutkielmassa havaittiin, että konvoluutioneuroverkkoja voidaan hyödyntää sekä yksinään että yhdistettynä toiseen kone- tai syväoppimismenetelmään. Konvoluutioneuroverkkoja voidaan käyttää sekä syvien piirteiden etsinnässä että luokittelussa. Toisaalta luokittelu voidaan suorittaa myös toisen kone- tai syväoppimismenetelmän avulla, jolloin konvoluutioneuroverkkojen tehtävänä on avustaa ainoastaan syvien piirteiden etsinnässä. Tutkimustulosten perusteella MRI- ja PET-kuvien yhdistäminen tuottaa pääsääntöisesti parempia tuloksia kuin ainoastaan toisen kuvantamismenetelmän käyttö. Tämä korostuu erityisesti tilanteissa, joissa luokkien väliset erot ovat hienovaraisia, kuten MCIc:n ja MCInc:n erottelussa. Poikkeuksena on kuitenkin useampia joko MRI- tai PET-kuvia hyödyntävät menetelmät, joita käyttämällä on saavutettu kilpailukelpoisia tuloksia. Tämä havainto viittaa siihen, että luokittelun tarkkuuteen voi vaikuttaa enemmän analysoitavien kuvien määrä kuin se, ovatko kuvat eri kuvantamismenetelmistä. Välttämättä ei tarvita sekä MRI- että PET-kuvia paremman tarkkuuden saavuttamiseksi, vaan jo useampi yhden kuvantamismenetelmän kuva voi parantaa mallin tarkkuutta. Lisäksi tutkielmassa havaittiin konvoluutioneuroverkkojen ongelmana niiden päätöksenteon läpinäkymättömyys. Mallit eivät perustele, mihin piirteisiin niiden päätökset perustuvat. Diagnostiikkaprosessin yhteydessä tulisi olla mahdollista perustella, mitkä kuvan alueet vaikuttavat mallin päätöksiin.

Asiasanat: Alzheimerin tauti, MRI, PET, konvoluutioneuroverkot, syväoppiminen, neurokuvantaminen, diagnostiikka

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Taustaa	7
2.1	Positroniemissiotomografia, PET	7
2.2	Magneettikuvaus, MRI	10
2.3	Koneoppiminen ja syväoppiminen neurokuvantamisessa	12
3	Syväoppiminen Alzheimerin taudin diagnostiikassa	14
3.1	CNN Alzheimerin taudin diagnostiikassa	14
3.2	CNN-mallit PET-kuvien analyysissä	16
3.3	CNN-mallit MRI-kuvien analyysissä	19
3.4	PET- ja MRI-kuvien yhdistäminen	22
4	Pohdinta	25
5	Yhteenveto	28
	Lähdeluettelo	30

1 Johdanto

Alzheimerin tauti on neurodegeneratiivinen aivosairaus, joka on seurausta hermosolujen ja niiden välisten synapsien rappeutumisesta aivoissa. Muistin, ajattelun ja puheen toimintoja ohjaavien aivojen osa-alueiden hermosolut vaurioituvat Alzheimerin taudissa ensimmäisenä, minkä takia myös ensimmäisinä kliinisinä oireina esiintyy ongelmat muistissa, ajattelussa ja puheessa. Alzheimerin tauti on progressiivinen sairaus, jossa oireiden määrä ja laatu pahenevat taudin edetessä. Progressiivisuus ilmenee taudissa aivojen hermorappeuman levitessä aivojen eri osa-alueisiin, mikä aiheuttaa potilaalle taudin edetessä lisää haasteita esimerkiksi kävelyssä tai nielemisessä. Lopulta Alzheimerin tauti johtaa kuolemaan. Tauti ilmenee tyypillisesti vasta 65-vuotiailla, ja näin ollen sitä pidetään vanhuusiän sairautena. [1]

Yhdysvalloissa joka yhdeksäs yli 65-vuotias sairastaa Alzheimerin tautia ja sen esiintyvyys kasvaa iän myötä [1]. Taulukossa 1.1 on havainnollistettu Alzheimerin taudin esiintyvyyden ja iän välistä suhdetta. Samanaikaisesti suomalainen väestönrakenne on muutoksessa ikääntyneiden määrän kasvaessa, kuten kuvasta 1.1 käy ilmi. Lisäksi elinajanodotteen ennustetaan nousevan tulevina vuosikymmeninä, mikä on esitetty taulukossa 1.2. Tämä tarkoittaa, että Alzheimerin taudin riskiryhmän osuus väestöstä tulee ennusteiden mukaan kasvamaan, mikä tuo mukanaan uusia haasteita terveydenhuollolle, yhteiskunnalle, perheille ja yksilöille. [2]

Taulukko 1.1: Alzheimerin taudin esiintyvyys ikäryhmittäin Yhdysvalloissa, missä sairaiden määrä on esitetty prosentteina. Taulukko muodostettu lähteestä [1], s. 3722

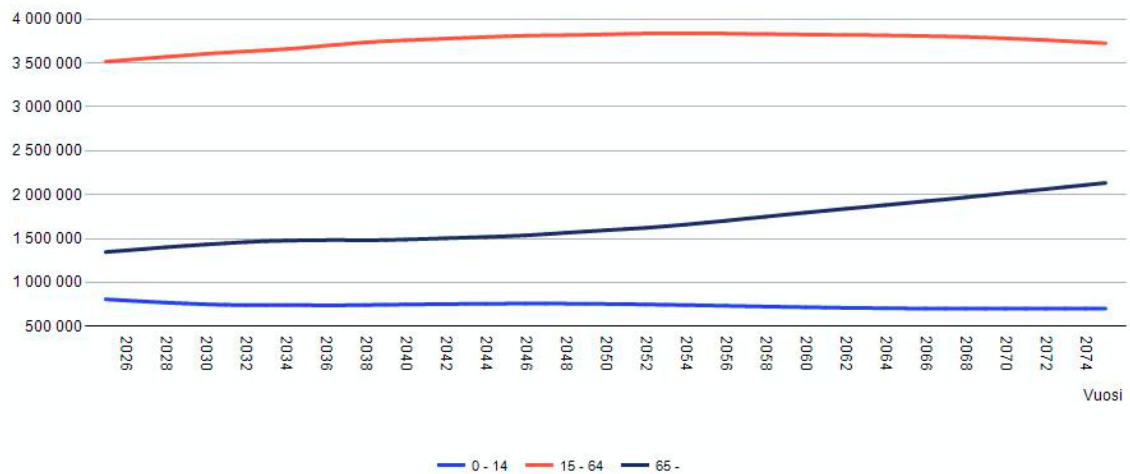
Ikäryhmä	Sairastavien määrä
65–74-vuotiaat	5 %
75–84-vuotiaat	13,2 %
85 vuotta täyttäneet	33,4 %

Taulukko 1.2: Vuoden 2019 toteutuneet elinajanodotteet ja vuoden 2070 ennustetut elinajanodotteet. Taulukko on muokattu lähteen [3] taulukosta.

Maa	Sukupuoli	Ikä (2019)	Ikä (2070)
Suomi	Miehet	79	89
Suomi	Naiset	85	92
Ruotsi	Miehet	81	87
Ruotsi	Naiset	85	89
Norja	Miehet	81	90
Norja	Naiset	85	91

Ensimmäiset Alzheimerin taudin aiheuttamat muutokset aivoissa voivat esiintyä jo 10–20 vuotta ennen oireiden ilmenemistä. Alzheimerin taudille ei olla vielä onnistuttu kehittämään parantavaa hoitokeinoa, mutta sen etenemistä on mahdollista hidastaa. Mikäli interventio taudin etenemiselle saadaan suoritettua tarpeeksi varhain, voi parhaassa tapauksessa lopputuloksena olla, ettei kliinisiä oireita pääse kehittymään potilaalle ollenkaan. Varhainen diagnoosi mahdollistaa oikea-aikaisen hoidon, joka voi hidastaa taudin etenemistä ja estää merkittävät hermosolujen vauriot. Tästä syystä Alzheimerin taudin varhainen diagnoosi on avainasemassa taudin etenemisen hidastamisessa ja potilaan elämänlaadun parantamisessa. [2][4][5]

Alzheimerin taudin diagnostiikassa potilaat jaetaan neljään ryhmään: terveet (engl. *normal control*, NC), Alzheimerin tautia sairastavat (engl. *Alzheimer's disease*, AD) sekä lievää kognitiivista heikentymistä (engl. *mild cognitive impairment*, MCI) sairastavat, jotka jaetaan edelleen kahteen alaryhmään. MCIc (engl. *convertible*) kuvaa tilaa, jossa on kohonnut riski Alzheimerin taudin kehittymiselle, kun taas MCInc (engl. *nonconvertible*) viittaa tapauksiin, joissa kognitiiviset muutokset ovat osa normaalia ikääntymistä.



Kuva 1.1: Ennuste Suomen väestörakenteesta. Y-akselilla on ilmoitettu ihmisten lukumäärä ja x-akselilla vuosi [6]

Neurokuvantamismenetelmät, kuten magneettikuvaus (engl. *Magnetic resonance imaging*, MRI) ja positroniemissiotomografia (engl. *positron emission tomography*, PET), ovat keskeisiä diagnostiikan työkaluja Alzheimerin taudin varhaisessa diagnosoinnissa, sillä ne tarjoavat ei-invasiivisen tavan aivojen toiminnallisten ja rakenteellisten muutosten havaitsemiseen jo ennen kliinisten oireiden ilmaantumista. [7] PET-kuvantamisessa voidaan mitata Alzheimerin taudille tyypillisiä muutoksia, kuten β -amyloidi tai tau-proteiinin epänormaalia kertymistä, aivojen glukoosiaineenvaihduntaa sekä neuroinflammaatiota. Edellä mainittujen muutosten kuvantaminen on olennaista Alzheimerin taudin diagnosoinnissa. Näiden kuvantaminen mahdollistaa sekä hermosolujen toiminnan heikkenemisen että aivojen patologisten muutosten visualisoinnin. [8] MRI puolestaan keskittyy aivojen rakenteellisten muutosten, kuten atrofian, tunnistamiseen. MRI-kuvantamisen eri alalajeja ovat toiminnallinen magneettikuvaus (engl. *functional MRI*, fMRI) ja diffuusiotensorikuvantamisen (engl. *Diffusion Tensor Imaging*, DTI). Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla MRI-kuvissa näkyy usein ohimolohkon ja hippokampuksen alueiden atrofiaa eli surkastumista, jonka on havaittu korreloivan taudin etenemisen ja kognitiivisten toimin-

tojen heikkenemisen kanssa. MRI:n ja PET:n avulla on myös mahdollista erottaa Alzheimerin tauti toisista sairauksista, kuten otsalohkorappeumasta tai Parkinsonin taudista, jotka vaikuttavat ihmisen kognitiivisten toimintojen heikentymiseen. [9]

Kuvantamisen lisäksi diagnostiikkaprosessiin lukeutuu kriittisenä osana kuvantamismenetelmien avulla saatujen kuvien analysointi. Kuvia analysoidaan lääkäreiden toimesta ja koneoppimismenetelmin, kuten syväoppimista hyödyntäen. Syväoppimisen yleistyessä diagnostiikkaprosessissa menetelmien tarkkuus ja kyky havaita Alzheimerin taudille tyypillisiä hienovaraisia aivomuutoksia on parantunut merkittävästi. Syväoppimismenetelmien käytön lisääntyminen lääkinällisen kuvantamisen diagnostiikassa selittyy niiden helppokäyttöisyydellä, luotettavuudella ja tarkkuudella. Yleisimpiä diagnostiikan yhteydessä käytettyjä syväoppimismenetelmiä ovat konvoluutioneuroverkot (engl. *Convolutional neural networks*, CNN), minkä käyttö perustuu Alzheimerin taudin diagnosoinnissa niiden kykyyn tunnistaa monimutkaisia kuvioita ja aivomuutoksia, jotka voivat jäädä havaitsematta perinteisissä analyysimenetelmissä. [10][11][12]

Tutkielman päätavoitteena on tutkia, millaisella tarkkuudella syväoppimista hyödyntämällä on onnistuttu luokittelemaan potilaita. Tutkielmassa tarkastellaan neurorokuvantamismenetelmien, kuten PET:n ja MRI:n, avulla saatujen kuvien analysointia ja luokittelua. Tavoitteena on selvittää, millaisilla malleilla ja kuvantamismenetelmillä on onnistuttu erottelamaan hienovaraisimpia ja varhaisimpia piirteitä luotettavasti jo ennen kliinisten oireiden ilmenemistä. Tutkielmassa käsitellään myös varhaisen diagnostiikan haasteita, ja erityisesti syväoppimismalleihin pohjautuvien menetelmien rajoitteita. Kolmantena tavoitteena on selvittää, tuoko useamman kuvantamismenetelmän yhdistäminen lisäarvoa diagnostiikkaprosessiin. Alustavana hypoteesina ennen tutkielmaa on, että usean kuvantamismenetelmän käyttö parantaa varhaisvaiheiden ja hienovaraisten piirteiden diagnostiikan ja luokittelun tuloksia. Tutkielmassa pyritään vastaamaan seuraaviin tutkimuskysymyksiin:

TK 1: Miten konvoluutioneuroverkkoja on hyödynnetty Alzheimerin taudin diagnostiikassa?

TK 2: Millaisia tarkkuuksia konvoluutioneuroverkoilla on saavutettu?

TK 3: Miten kuvantamismenetelmien yhdistäminen vaikuttaa tuloksiin?

Tutkielma on toteutettu kirjallisuuskatsauksena, mihin on haettu tietoa PubMedistä, IEEE Xploresta, Volterista, tilastokeskuksesta ja täydentävästi Elsevierin tekoälyavusteista hakua (Scopus AI) käyttäen. Tietoa haettiin pääsääntöisesti englanniksi erilaisia hakulauseita ja kysymyksiä käyttäen. Tärkeimmät termit, joita hakulauseissa käytettiin, olivat ”deep learning”, ”alzheimer’s disease”, ”early diagnosis”, ”convolutional neural networks (CNN)”, ”MRI”, ”PET”, ”accuracy”, ”FDG-PET”, ”tau-Pet”, ”amyloid-PET”. Lähteiden valinnassa on painotettu uudempaa kirjallisuutta aiheeseen liittyen, jotta saadaan todenmukainen kuva nykytilanteesta.

Aluksi tutkimusaiheena oli MRI:n ja PET:in käyttö Alzheimerin taudin diagnostiikassa, joka osoittautui liian laajaksi sen tuottaessa yli tuhat hakutulosta. Tämän seurauksena tutkimusaihetta tarkennettiin konvoluutioverkkojen avulla tehtyyn Alzheimerin taudin diagnostiikkaan MRI- ja PET-kuvien analyysissä. Tämä rajasi hakutulokset noin 250 hakutulokseen. Hakujen perustana käytettiin pääasiassa yhdistelmää: menetelmä, CNN, Alzheimer’s. Näistä artikkeleista karsittiin otsikoiden perusteella aiheelliselta vaikuttavat tarkempaan tarkasteluun. Otsikkoseulonnan jälkeen noin 120 artikkelia valikoitui jatkokäsittelyyn, joista 80 tallennettiin omaan tietokantaan tiivistelmän perusteella. Lopulta 30 artikkelia päätyi varsinaiseen tutkimuskäyttöön.

Tutkielman toisessa luvussa perehdytään Alzheimerin taudin keskeisiin piirteisiin ja siihen, miten ne ilmenevät eri kuvantamismenetelmien kautta. Tämän avulla saadaan ymmärrys siitä, miksi juuri näitä kuvantamismenetelmiä hyödynnetään Alzheimerin taudin diagnostiikassa. Lisäksi toisessa luvussa esitellään CNN:ien pääpiirteitä. Kolmannessa luvussa syvennytään CNN-verkkojen toimintaperiaatteisiin,

ja niiden hyödyntämiseen Alzheimerin taudin diagnostiikassa. Kolmannessa luvussa käsitellään myös PET- ja MRI-kuvien analysointia konvoluutioverkkojen avulla sekä erikseen että yhdenaikaisesti.

2 Taustaa

2.1 Positroniemissiotomografia, PET

Positronisäteileviä isotooppeja hyödyntävä PET-kuvantamismenetelmä tuottaa kolmiulotteista volyymikuvaa kuvausprosessin aikana kehossa tapahtuvista molekyyli-tason reaktioista. PET-kuvantaminen keskittyy potilaan kehon toiminnan ja aineen-vaihdunnan kuvantamiseen molekyyli-tasolla. Tutkittavalle potilaalle ruiskutetaan säteilevää merkkiainetta laskimoon. Merkkiaineen hajotessa kehossa, siitä vapautuu positroneja, jotka tuottavat gammakvantteja törmätessään vapaisiin elektroneihin. PET-kuvantamislaitteen kamerassa sijaitsevan detektioarenkaan tehtävä on havaita tässä annihilaatioissa syntyneet gammakvantit. Riippuen merkkiaineiden biologisista ominaisuuksista, ne kertyvät valikoidusti tiettyihin paikkoihin ihmisen kehossa. Tämän avulla saadaan muodostettua kuva, joka havainnollistaa merkkiaineen kerty-mää elimistössä. Merkkiaineen kertymää kuvantamalla voidaan kerätä tietoa neurologisista sairauksista, kuten aivojen proteiinikertymistä ja aineenvaihdunnasta. [13]

Vaikka PET-kuvantaminen on tehokas menetelmä Alzheimerin taudin varhaisessa diagnostiikassa, tautiin viittaavien muutosten tunnistaminen ja tulkinta on lääkäreille haastavaa. Alzheimerin tautiin johtavat muutokset aivoissa ovat hyvin hienovaraisia ja samanaikaisesti PET-kuvantamisella saadut kuvat ovat erittäin mo-nimutkaisia. Näiden piirteiden yhdistelmä tekee PET-kuvien analysoinnista erittäin haastavaa, ja kuvien tulkinta vaatii laajaa erikoisosaamista luotettavan diagnoo-

sin saavuttamiseksi. Datan kompleksisuus tekee diagnostiikkamenetelmästä alttiin inhimillisille virheille. Pienikin epätarkkaavaisuus lääkärin toimesta voi johtaa virheelliseen diagnoosiin. [14]

PET-kuvantaminen tarjoaa olennaista tietoa Alzheimerin taudin aiheuttamista aivomuutoksista, jotka voivat ilmetä jo kymmeniä vuosia ennen kliinisiä oireita. Koska nämä muutokset ovat moninaisia, diagnostiikassa hyödynnetään myös useita erilaisia biomarkkereita. Alzheimerin taudin tyypillisiä biomarkkereita, joita PET-kuvantamisella pyritään havaitsemaan, ovat proteiinikertymät, kuten β -amyloidiplakit ja tau-kertymät, sekä muutokset aineenvaihdunnassa, kuten glukosin kulutuksen heikkeneminen. Näiden biomarkkereiden kuvantaminen mahdollistaa poikkeavien tapahtumien tai tilojen havaitsemisen aivoissa. [8][13]

β -Amyloidi-kuvantaminen

Kehon toimiessa normaalisti elimistö poistaa aivoissa syntyneet β -amyloidiplakit ($A\beta$ -plakit) tyypillisesti hajottamalla ne entsyymien avulla, kuljettamalla ne pois veriaivoesteen kautta tai poistamalla niitä aivo-selkäydinnesteeseen. Alzheimerin taudin varhaisessa vaiheessa nämä poistomekanismit kuitenkin häiriintyvät, mikä johtaa neurofibrillikimppujen muodostumiseen, neuroinflammatioon, synapsitoiminnan häiriöön ja lopulta hermosolujen kuolemaan. [8]

Alzheimerin taudin varhaisen diagnostiikan yksi olennainen menetelmä on β -Amyloidikertymän kuvantaminen PET:n avulla. β -Amyloidin kuvantamisen avulla on mahdollista havaita aivojen β -Amyloidikertymää jo 10-15 vuotta ennen kognitiivisten toimintojen heikkenemistä. $A\beta$ -positiivisuus saattaa viitata varhaiseen Alzheimerin tautiin, muuta niiden kertymää esiintyy myös muissa neurodegeneratiivisissä sairauksissa. Tämän takia β -amyloidi-kuvantamisella ei voida täysin erottaa Alzheimerin tautia muista neurodegeneratiivisistä sairauksista ja menetelmä ei ole täysin spesifinen Alzheimerin taudille. [8][15][16]

Tau-kuvantaminen

Tau-proteiini on fosfoproteiini, jonka tehtävä on stabiloida aivoissa sijaitsevia mikrotubuluksia. Alzheimerin taudissa tau-proteiineja kertyy aivoihin, mitkä muodostavat keskenään neurofibrillikimppuja. Neurofibrillikimput häiritsevät neuronien normaalia toimintaa, mikä aiheuttaa neuronikuolemaa. Neuronikuolema ilmenee kliinisinä kognitiivisina oireina. Neurofibrillikimput ovat yksi Alzheimerin taudin keskeisistä tunnusmerkeistä.

Tau-kertymän kuvantaminen PET:n avulla mahdollistaa tau-kertymän visualisoinnin aivoissa ja taudille tyypillisten patofysiologisten tunnusmerkkien havaitsemisen jo ennen kliinisten oireiden esiintymistä. Aivan kuten $A\beta$ -kertymää, myös tau-kertymää esiintyy muissa neurodegeneratiivisissa sairauksissa, mikä heikentää kuvantamismenetelmän spesifisyyttä. Tau-kuvantamisen alalla on saavutettu merkittäviä edistysaskelia, mutta lisää parannuksia tarvitaan. Uudet merkkiaineet mahdollistavat tarkemman tau-kertymän kuvantamisen, ja ne voivat edistää varhaisempaa diagnoosia sekä kohdennettuja hoitoja kognitiivisten oireiden ehkäisemiseksi. [16][17][18]

Fluorodeoksiglukoosi-kuvantaminen (FDG-PET)

Alzheimerin tautia sairastavilla potilailla on todettu esiintyvän aivoissa hypometabolialia eli alentunutta glukoosiaineenvaihdunnan aktiivisuutta. Hypometabolialia voi olla havaittavissa jo vuosia ennen rakenteellisia muutoksia, jopa 10 vuotta ennen kliinisiä oireita. [9] Näin ollen hypometabolialia pidetään Alzheimerin taudin varhaisena merkinä ja sen kuvantamista tehokkaana biomarkerina varhaiseen diagnoosiin. Hypometabolialia esiintyy erityisesti pihtipoimun takaosassa, päälaki-ohimolohkoalueella ja otsalohkoissa. [19]

FDG-PET on erityisen tarkka Alzheimerin taudin erottamisessa muista neurodegeneratiivisista sairauksista ja siten huomattavasti spesifisempi kuin muut PET-

kuvantamismenetelmät. Nämä ominaisuudet tekevät FDG-PET:sta hyödyllisen työkalun erottelevaan ja taudin etenemistä ennustavaan diagnostiikkaan. Edellä mainittujen piirteiden ansiosta FDG-PET toimii keskeisenä osana varhaista diagnostiikkaa. [20][9]

2.2 Magneettikuvaus, MRI

Magneettikuvaus on laajalti aivokuvantamisessa käytetty kuvantamismenetelmä, jonka toimintaperiaate perustuu voimakkaisiin magneettikenttiin ja radiotaajuuksiin. Näiden avulla MRI tuottaa aivoista poikkileikkauskuvia. Poikkileikkauskuvat muodostuvat vesimolekyylien vety-ytimien magneettisten ominaisuuksien ansiosta, kun ne altistetaan voimakkaalle magneettikentälle ja asettuvat sen suuntaisesti. Tämän jälkeen kudoksiin suunnataan radiotaajuusimpulsseja, jotka saavat vety-ytimet muuttamaan asentoaan. Impulssin loputtua vety-ytimet palaavat normaaliin asentoonsa ja emittoivat radiosignaaleja MRI-laitteelle rekisteröitäväksi. [21]

MRI:llä havaittavia Alzheimerin taudille tyypillisiä rakenteellisia muutoksia ovat hippokampuksen sekä ohimolohkojen surkastuminen eli atrofia. Hippokampuksen atrofia on Alzheimerin taudin varhaisimpia rakenteellisia muutoksia. Tästä syystä sen kuvattaminen toimii loistavana biomarkkerina varhaisessa diagnoosissa. Valkean aineen (engl. *white matter*) poikkeamat, erityisesti hermoratayhteyksien muutokset, ovat myös merkittävä piirre Alzheimerin taudissa. Nämä muutokset ovat yhteydessä aivojen rakenteellisiin ja toiminnallisiin häiriöihin, jotka voivat edeltää kliinisiä oireita. [22]

Kuitenkin myös MRI:llä on omat rajoitteensa Alzheimerin taudin varhaisessa diagnostiikassa. Aivojen atrofian on todettu olevan merkittävä biomarkkeri Alzheimerin taudille, mutta se ei tee löydöksestä kuitenkaan tauti spesifistä. Atrofiaa on havaittu Alzheimerin taudin lisäksi myös Parkinsonin taudissa. MRI:n avulla ei myöskään pystytä havaitsemaan jo aiemmin mainittuja $A\beta$ -plakkeja, tau-proteiineja

tai neurofibrillikimppuja, jotka on havaittavissa PET-kuvantamisella. Rakenteelliset muutokset ovat taudin varhaisessa vaiheessa niin hienovaraisia, että niitä on vaikea havaita, mikä saattaa johtaa virheelliseen negatiiviseen diagnoosiin. [23]

Toiminnallinen magneettikuvaus (fMRI)

Hermoratayhteyksien katkeaminen ja hermoratojen kompleksisuuden väheneminen ovat Alzheimerin taudille tyypillisiä rakenteellisiä muutoksia. Nämä rakenteelliset muutokset johtavat aivojen aktiivisuuden häiriintymiseen, niin ihmisen suorittaessa erilaisia tehtäviä kuin myös ollessa lepotilassa. Aivojen aktiivatiota on mahdollista analysoida kuvantamalla verenkierron muutosta aivoissa. [24][25]

fMRI mahdollistaa edellä mainittujen muutosten analysoinnin, minkä avulla voidaan mitata aivojen eri alueiden aktiivisuutta sekä kartoittaa toiminnallisia yhteyksiä näiden alueiden välillä. fMRI:tä käytetään kuvantamaan näitä ominaisuuksia joko tutkittavan henkilön suorittaessa aivoja aktivoivia tehtäviä tai ollessa täysin lepotilassa. Etenkin lepotila (engl. *resting state*, rs) fMRI:tä on käytetty erottamaan Alzheimerin tauti muista demencian muodoista, kuten otsalohkorappeumasta. Näin ollen rs-fMRI:n sensitiivisyys Alzheimerin taudille on todettu suureksi. [24][26]

Diffuusiotensorikuvaus (DTI)

Valkean aineen hermoratayhteyksissä tapahtuu Alzheimerin taudissa aivojen eri osien välistä viestintää heikentäviä mikrostruktuurisia muutoksia. Näitä muutoksia tapahtuu erityisesti temporaali- ja frontaalilohkojen alueilla. Mikrostruktuurisia muutoksia ovat hermoratayhteyksien rappeutuminen sekä myeliinikato, jotka keskeyttävät aivokuoren eri alueiden välisen yhteydenpidon. [27][28]

DTI on edistynyt MRI-kuvantamismenetelmä, joka mahdollistaa aivojen valkean aineen hermoratayhteyksien tutkimisen mittaamalla vesimolekyylien diffuusiota aivokudoksessa. Mikrostruktuurisia muutoksia analysoidaan DTI-kuvantamisessa eri-

laisten parametrien avulla. Näitä parametreja ovat fraktioitunut anisotropia (FA), joka kuvaa diffuusion suunnanmukaisuutta ja aksoneiden eheyttä, sekä keskimääräinen diffuusio (MD), joka mittaa vesimolekyylien liikkumisen rajoittuneisuutta kudoksessa. Tällä hetkellä DTI on ainoa tapa non-invasiivisesti tutkia valkean aineen hermoratayhteyksien vaurioita, mikä tekee siitä arvokkaan työkalun Alzheimerin taudin varhaisessa diagnosoinnissa. [9][28]

2.3 Koneoppiminen ja syväoppiminen neurokuvantamisessa

Koneoppimisessa, joka on tekoälyn yksi osa-alue, kone tai ohjelma oppii tunnistamaan, luokittelemaan ja ennustamaan asioita. Näitä toimintoja tietokoneet voivat suorittaa itsenäisesti hyödyntämällä niille annettua dataa. Koneoppiminen voidaan jakaa kolmeen eri luokkaan: ohjattuun oppimiseen, ohjaamattomaan oppimiseen ja vahvistettuun oppimiseen. Ohjatussa oppimisessa mallia koulutetaan kertomalla dataan liittyviä vastauksia, jotka tiedetään jo varmuudella todeksi tai epätodeksi. Ohjaamattomassa oppimisessa mallin annetaan itsenäisesti etsiä ja havaita piirteitä sille annetusta datasta. Vahvistettu oppiminen perustuu sen saamaan positiiviseen tai negatiiviseen palautteeseen. [29] Alzheimerin taudin tutkimuksessa yleisimmin käytettyjä koneoppimismenetelmiä ovat perinteiset tuki-vektorkoneet (engl. *Support Vector Machine*, SVM), päätöspuut sekä satunnaismetsä-menetelmät. Kuitenkin koneoppimisen alalaji, syväoppiminen, on noussut yhä tärkeämmäksi, erityisesti suurten kuvantamisdata-aineistojen käsittelyssä. [30]

Syväoppimisessa hyödynnetään ihmisaivojen toimintaa muistuttavia keinotekoisia neuroverkkoja (engl. *Artificial Neural Networks*, ANN), jotka koostuvat syöte- ja ulostulokerroksista sekä niiden välisistä piilokerroksista. Perinteiset ANN:t sisältävät ainoastaan yhden piilokerroksen, kun taas useamman piilokerroksen verkkoja kutsu-

taan syviksi neuroverkoiksi (engl. *Deep Neural Networks*, DNN). DNN-verkot ovat ANN-verkkoja tehokkaampia tunnistamaan monimutkaisia piirteitä ja niiden käyttöä esiintyy jo useilla terveydenhuollon sektoreilla. [29] Tässä yhteydessä piirteillä tarkoitetaan datan osa-alueita, jotka ovat keskeisiä mallin oppimiselle ja ennustamiselle.

Laajalti kuvantunnistuksessa sekä lääketieteessä hyödynnetyt CNN:t sisältävät epälineaarisia funktioita ja suodattimia piilokerroksissaan. [31] CNN:t käyttävät näitä laskennan nopeuttamiseen sekä tiedon tiivistämiseen. Näiden avulla CNN:t pystyvät tunnistamaan ja analysoimaan kuvia suoraan raakadatan pikseleistä. Tämä on mahdollista eri kerrosten ominaisuuksien avulla. Kerroksissa analysoidaan kuvien reunoja sekä erilaisia muotoja epälineaarisilla funktioilla. Kerroksista löytyy myös pooling-toiminnosta vastaava kerros, missä suoritetaan annetun datan tiivistämistä, mikä johtaa laskentanopeuden kasvuun. CNN:t tarvitsevat kuitenkin käyttöönsä suuren määrän dataa, jota ei aina ole tarjolla lääketieteellisen kuvantamisen ympäristössä. [32][31]

3 Syväoppiminen Alzheimerin taudin diagnostiikassa

3.1 CNN Alzheimerin taudin diagnostiikassa

Alzheimerin taudin diagnostiikassa on hyödynnetty laajasti erilaisia syväoppimismenetelmiä kuvantunnistuksessa, joista CNN:t ovat yleisimmässä käytössä. [33] PET- ja MRI-kuvantamisen avulla saatu data aivoista on monimutkaista ja suurta. Vastaavasti CNN:ien hyötyihin kuuluvat sekä suurten datamäärien tehokas prosessointi että kyky poimia datasta toistuvia piirteitä. Näitä ominaisuuksia hyödyntämällä, voidaan CNN:n avulla analysoida PET- ja MRI-kuvia. Kuvista on CNN:n avulla mahdollista havaita Alzheimerin taudille tyypillisiä piirteitä. [33]

Dataa usein esikäsitellään perusteellisesti ennen sen syöttämistä CNN:lle. Esikäsitelyssä MRI ja PET kuvia optimoidaan poistamalla niistä tarpeettomia osia ja häiritseviä elementtejä. MRI:n datan tyypillisiä esikäsitelytoimenpiteitä ovat kallon poisto (engl. *skull stripping*) ja kuvien kroppaus. Näiden esikäsitelyn vaiheiden avulla poistetaan aivojen ulkopuoliset rakenteet ja muutetaan kuva haluttuun koon sekä muotoon [34]. PET:n datan esikäsitelyssä suoritetaan usein vaihto 3D-muodosta 2D-muotoon, kuvan kääntö ja koon muutos. [35]

Alzheimerin taudin diagnostiikassa on hyödynnetty useita eri arkkitehtuurin omaavia CNN-malleja. CNN-arkkitehtuurit eroavat toisistaan piilotettujen tasojen

määrään ja laadun osalta. Piilotetuissa verkoissa voi olla eri määrä neuroneita sekä erilaisia suodattimia, jotka keskittyvät eri piirteiden suodattamiseen. Eri arkkitehtuurin omaavia malleja ovat muun muassa ResNet, VGG, Xception ja DenseNet sekä niiden eri versiot. [36] Näiden mallien avulla suoritetaan seuraavia toimintoja MRI ja PET-kuvien analyysissä:

1. Konvoluutiotasoilla suoritetaan toimintoja joiden avulla havaitaan Alzheimerille tyypillisiä rakenteellisia sekä toiminnallisia poikkeamia. Näillä tasoilla on mahdollista havaita kuvista jo aiemmin mainitut $A\beta$ -PET, tau-PET, FDG-PET, MRI, fMRI sekä DTI:n paljastamat aivojen erityispiirteet.

2. Aktivointifunktioiden, kuten ReLU (engl. *Rectified Linear Unit*), tehtävänä on tukea CNN:ien oppimiskykyä. ReLU:n tehtävänä on auttaa CNN:ää keskittymään datan olennaisiin piirteisiin, jotka on todettu olevan yhteydessä Alzheimerin tautiin. Esimerkiksi DTI kuvissa korostetaan tässä kerroksessa hermoratakatoa ja FDG-PET kuvissa glukoosiaineenvaihdunnan heikkenemistä. Näin ollen diagnostisesti merkittävät alueet saadaan nostettua esiin.

3. Pooling kerroksien hyöty tulee ilmi, kun käsitellään suuridataisia MRI- ja PET-kuvia. Tämän kerroksen tehtävänä on tiivistää dataa yksinkertaistamalla kuvia, jonka myötä käytössä olevan CNN:n oppiminen yksinkertaistuu. Edellä mainitun yksinkertaistus toiminnon avulla pyritään vähentämään ylisovittamisen riskiä mallin keskittyessä oleellisiin piirteisiin kohinan ja tarpeettomien yksityiskohtien sijaan. Max pooling auttaa CNN:ää keskittymään Alzheimerin taudin aiheuttamiin muutoksiin. Max poolingin avulla näitä tyypillisiä piirteitä, kuten tau-kertymää on mahdollista korostaa kuvissa.

4. Täysin yhdistetyillä tasoilla (engl. *fully connected layers*) tehdään päätökset siitä, kuuluuko käsitelty aivokuva Alzheimerin tauti positiiviseen vai negatiiviseen luokkaan tai vaihtoehtoisesti AD, NC, MCI_{inc} ja MCI_c-luokkiin. [37]

Vaikka CNN:t tarjoavat huomattavia etuja Alzheimerin taudin diagnostiikassa, ei

niiden käyttö ole kuitenkaan vielä ongelmattonta. Näitä ongelmia ovat ylisovittamisen riski, datan epätasapaino ja hienovaraisten piirteiden erottaminen.

Ylisovittamisen riski johtuu kuvantamisdatan määrästä ja laadusta. Datan määrä on usein suhteellisen pieni ja data on laadultaan epätasapainoista. CNN:t voivat oppia sille syötetystä testidatasta spesifisiä piirteitä ja voivat toimia testidatan kanssa poikkeuksellisen hyvin. Kuitenkin suorituskyky uuden datan kanssa voi olla huomattavasti heikompi.

Datan epätasapaino tarkoittaa, että eri ryhmät ovat eri painoarvolla edustettuina koulutusdatassa. Alzheimerin taudin kohdalla suurempi määrä datasta on vakavasti sairastuneita, kuin varhaisvaiheessa olevia. Tästä johtuen CNN:t oppivat tunnistamaan vakavia tapauksia, mutta hienovaraisemmat jäävät huomioimatta. [38]

3.2 CNN-mallit PET-kuvien analyysissä

CNN-verkkojen käyttöä FDG-PET-[39], [40], [41] ja β -Amyloid-PET-kuvien [42],[43] analysoinnissa on tutkittu, mutta vielä rajallisesti. Tässä luvussa esitellään, miten eri tutkimuksissa on hyödynnetty CNN-verkkoja PET-kuvien analysoinnissa, mihin luokittelutehtäviin CNN-verkkoja on tutkimuksissa käytetty ja millaisia tuloksia CNN-verkkojen avulla on saatu.

Usein muistisairauksien oireet ovat päällekkäisiä, mikä tekee muistisairauksien välisestä erottelusta haastavaa. Tämä on yleinen tilanne kliinisessä ympäristössä. Rogeau ja muut [39] tutkivat, miten CNN-mallien avulla on mahdollista erottaa FDG-PET-kuvia analysoimalla Alzheimerin taudin ja muiden muistisairauksien, kuten otsalohkorappeuman (engl. *Frontotemporal Disorder*, FTD), välillä. Tutkimuksessa käytettiin VGG16-malliin pohjautuvaa CNN-verkkoa, joka on erityisesti suunniteltu kuvantunnistukseen. VGG16-malli koostuu 16 kerroksesta, mikä tekee siitä syvän verkon, jonka rakenne on optimoitu tunnistamaan piirteitä tarkasti kuvista. Verrattuna kolmen lääkärin erottelukykyyneen, tutkimuksen VGG16-malli onnistui

luokittelemaan huomattavasti paremmin Alzheimeria sairastavat ja FTD:tä sairastavat toisistaan. Tutkimuksessa kehitetty 3D-CNN-malli saavutti siis lupaavan tarkkuuden AD:n ja FTD:n välisessä erottelussa, keskimääräisellä tarkkuudella 88,2 % ja AUC-arvolla 95,7 %. Asiantuntijadiagnoosien tarkkuus, 69,5 %, jäi huomattavasti CNN-mallin tarkkuutta heikommaksi. Lisäksi mallin päätösten luotettavuutta vahvisti lämpökartta-analyysi. Lämpökartta on visuaalinen esitys, joka korostaa syötekuvan alueita, joilla on merkitystä CNN:n tekemien päätösten kannalta. Analyysi osoitti, että päätökset perustuivat johdonmukaisesti alueiden, kuten etukiilan ja pihtipoimun, tulkintaan, missä glukoosiaineenvaihdunta on tyypillisesti alhaista Alzheimerin taudissa. [39]

Samoin kuin Rogeau ja muut hyödynsivät tutkimuksessaan VGG-pohjaista mallia FDG-PET-kuvien analyysissä, myös Lee ja muut [42] hyödynsivät tutkimuksessaan VGG-pohjaista CNN-mallia. Tutkimuksessa vertailtiin kolmen eri 3D-CNN-arkkitehtuurin (Inception3D, ResNet3D ja VGG3D) kykyä luokitella potilaat $A\beta$ -positiivisiksi tai $A\beta$ -negatiivisiksi β -Amyloidikuvista. Koulutusdatalla VGG saavutti korkeimman tarkkuuden 97,7 %, kun taas Inceptionin ja ResNetin tarkkuudet olivat 95,4 % ja 92,0 %. Validointivaiheessa VGG-malli osoitti myös robustisuutta, kun sen tarkkuus tippui ainoastaan 85,3 %:iin, kun taas Inceptionin ja Resnetin tarkkuudet heikkenivät 76,7:än ja 67,1 %:iin. Tutkimuksessa Yksinkertaisemman arkkitehtuurin omaavan VGG-mallin tarkkuutta perustellaan nimenomaan sen yksinkertaisemmalla ja suoraviivaisella arkkitehtuurilla. Mallissa ei ole monimutkaisia yhteyksiä tai haarautuvia rakenteita, jotka voisivat lisätä mallin herkkyyttä datan vaihtelulle. Lee ja muut mukaan, juuri näiden piirteiden ansiosta mallia on helppo kouluttaa ja mallin alttius ylisovittamiselle alenee. Lisäksi malli sisältää 3x3 konvoluutiosuodattimia, jotka mahdollistavat hienovaraisempienkin piirteiden tunnistuksen. [42]

β -Amyloidi- ja FDG-PET-kuvien yksittäisen analysoinnin lisäksi myös näiden kuvatyypin samanaikaista analysointia on tutkittu. Choi ja muut [44] kehittivät tutkimuksessaan CNN-mallin, joka hyödyntää sekä FDG-PET- että β -Amyloid-PET-kuvia. CNN-malli koulutettiin aineistolla, joka sisälsi PET-kuvia Alzheimerin tautia sairastavista potilaista ja terveistä verrokeista (NC). Koulutusdatalla malli saavutti 96 %:n tarkkuuden Alzheimerin tautia sairastavien ja terveiden potilaiden erottelussa. Koulutusvaiheen jälkeen CNN-mallia käytettiin luokittelemaan potilaat MCIc- ja MCInc-luokkiin. Malli saavutti 84,2 %:n tarkkuuden luokitellessaan potilaat näihin ryhmiin analysoimalla β -Amyloidi- ja FDG-kuvia samanaikaisesti. Mallin arkkitehtuurissa FDG-PET- ja β -Amyloid-PET-kuvat syötetään rinnakkain, ja niiden piirteet yhdistetään täysin yhdistetyillä tasoilla ennen lopullista luokittelua. [44]

Choin ja muiden esittelemä CNN-malli vaatii sille syötetyn datan minimaalista esikäsittelyä, joka on tyypillisesti aikaa ja resursseja vaativaa. Näiden haittapuolien takia myös kliinisessä käytössä pyritään minimoimaan esikäsittelyä. CNN:ien etuna on mahdollisuus käsitellä PET:n avulla saatua monimutkaista raakaa dataa ilman työlästä esikäsittelyä. [44] Minimaalinen tarve esikäsittelylle voi mahdollistaa matalamman kynnyksen kliiniselle käytölle.

Kuvien yhdistämisen lisäksi on tutkittu, millaisia tuloksia on mahdollista saavuttaa CNN-mallien ja perinteisten koneoppimismenetelmien yhteiskäytöllä. Huang ja muut [40] tutkivat CNN-SVM-mallin käyttöä FDG-PET kuvien kolmen luokan (AD, MCI, NC) luokittelussa. Tutkimuksessa käytettiin CNN:iä syvien piirteiden tunnistamisessa kun taas SVM:n tehtävänä oli suorittaa varsinainen luokittelutehtävä. CNN-SVM-mallin samanaikaisen eli end-to-end -koulutuksen todettiin parantavan mallin suorituskkyä entisestään. Piirteiden poiminta ja luokitteluprosessi optimoitiin yhtäaikaaisesti, minkä ansiosta CNN oppi poimimaan juuri ne piirteet, jotka tukivat SVM:n suorittamaa luokittelua. Kahden luokan luokittelussa AD:n ja NC:n

välillä saavutettiin tutkimuksessa 90,82 % tarkkuus, kun taas MCI:n ja NC:n välillä tarkkuus oli 76,68 %. Kolmen luokan luokittelussa CNN-SVM-malli onnistui luokittelemaan keskimäärin 71,19 %:n tarkkuudella, kun muiden tutkimuksessa esitettyjen verrokkimallien tarkkuus oli 65 %:n tarkkuusluokkaa. CNN-SVM-malli muodosti lopullisen päätöksen yhdistämällä yksittäisten binääriluokittelijoiden tulokset. Tämä lähestymistapa voi parantaa moniluokkaluokittelun tarkkuutta hyödyntämällä useiden binääristen luokittelujen yhdistelmän. [40]

Esitellyt tutkimukset osoittavat, että PET-kuvien analysointi CNN-malleilla voi olla hyödyllistä Alzheimerin taudin erottamisessa muista muistisairauksista, useiden datalähteiden samanaikaisessa tulkinnassa ja diagnostiikan tarkkuuden parantamisessa vähäisellä esikäsittelyllä. Näiden ominaisuuksien perusteella PET-kuvantaminen näyttäytyy lupaavana työkaluna kliiniseen käyttöön.

3.3 CNN-mallit MRI-kuvien analyysissä

Samoin kuin PET-kuvien analyysiin, myös sMRI- [45] [46], DTI- [47] ja fMRI-kuvien [24] analysointiin on sovellettu CNN:iä Alzheimerin taudin diagnostiikassa. Tässä luvussa käsitellään CNN-mallien hyödyntämistä MRI-kuviin perustuvan diagnostiikan tukena.

Alzheimerin taudin kuvantamiseen perustuvaa diagnostiikkaa on pyritty kehittämään esimerkiksi CADDementia-haasteen myötä, missä osallistujien tuli kehittää tekoälyä hyödyntävä työkalu MRI-kuvien analyysiin [41].

Folego ja muut [48] osallistuivat CADDementia-haasteeseen rakentamalla VGG-malliin perustuvan CNN-mallin (ADNet-DA), jonka tehtävänä oli luokitella potilaat perinteisten koko aivojen rakenteellisten MRI-kuvien perusteella kolmeen luokkaan (AD, MCI, NC). Malli erosi muista kilpailijoista yhdellä merkittävällä ominaisuudella. ADNet-DA-malli ei ottanut ollenkaan huomioon ennalta määriteltäviä taustatietoja, kuten hippokampuksen tilavuutta. Tämä osoitti mallin soveltuvuuden it-

senäiseen piirteiden etsintään, jonka avulla malli löysi Alzheimerin taudin piirteitä kuvantamisdatasta ilman ulkoista manuaalista ohjausta. Mallin suorituskyky vaihteli eri luokkien välillä ja oli riippuvaista datasta. CADD-testidatalla malli saavutti jopa 90 %:n tarkkuuden, kun taas validointidatalla malli onnistui keskiarvallisesti ainoastaan 52,3 %:n tarkkuudella kolmenluokan luokittelussa. [48]

ADNet-DA-malli osoitti potentiaalia piirteiden oppimisessa testidatan yhteydessä. Kuitenkin validointidatalla malli osoitti sen herkkyyden datan vaihtelulle ja robustisuuden puutteen, kun tarkkuus putosi lähes arvailun tasolle.

Toisaalta DTI-datan luokittelussa CNN-malleja hyödyntäessä on kohdattu haasteita DTI:lle ominaisen kohinaherkkyuden vuoksi. Kohina voi johtaa CNN-mallin epäolennaisten tai virheellisten piirteiden oppimiseen, joka johtaa luokittelun tarkkuuden heikentymiseen. Vaikka CNN-mallit eivät sovellu itsenäiseen DTI-datan luokitteluun, on niitä käytetty syvien piirteiden tunnistamiseen kyseisestä datasta. Tutkimuksessa DTI-dataa käsiteltiin perinteisillä DTI-datan käsittelytyökaluilla (TBSS- ja radiomiikkamenetelmällä). Vasta sitten hyödynnettiin 3D-CNN-mallia syvempien piirteiden tunnistamiseen, mitkä eivät ole perinteisten menetelmien avulla havaittavissa. Varsinainen luokittelu toteutettiin SVM:n avulla. Hyödyntämällä 3D-CNN-mallia saavutettiin merkittävästi tarkempia tuloksia verrattuna pelkästään perinteiseen DTI-datan analyysiin. Pelkkien TBSS-piirteiden käyttö tuotti 85,3 % tarkkuuden ja 88,1 % AUC-arvon. 3D-CNN-mallin käyttöönoton myötä, tarkkuus nousi 88,9 %:iin ja AUC-arvo 91,7 %:iin. [47]

Tämän perusteella voidaan todeta perinteisten analyysien sekä syväoppimisen täydentävän toisiaan. CNN-malleja voidaan siis hyödyntää myös luokittelun ulkopuolella syvien piirteiden tunnistamiseen. Toisaalta SVM ei ole ainoa koneoppimis-malli, jonka rinnalla CNN-malleja on hyödynnetty, sillä niitä on käytetty myös yhdistelmäoppimisen (engl. *Ensemble Learning*, EL) kanssa.

Pan ja muut [46] tutkivat EL:n hyödyntämistä, yhdistämällä EL:n avulla useiden CNN:ien ennusteet eri MRI-leikkeiden kuvakulmista (sagittaalisesta, koronaalisesta ja transversaalista) yhdeksi kokonaisuudeksi. Tämä lähestymistapa paransi luokittelutarkkuutta, sillä sen avulla NC ja MCIc voitiin erottaa 79 %:n tarkkuudella ja MCIc ja MCIc 62 %:n tarkkuudella. EL:n ja CNN:n yhdistämisen todettiin tutkimuksen mukaan auttavan välttämään tilanteita, joissa datan epätasapaino tai monimutkaisuus muodostaisi ongelman. Lisäksi yhdistelmämallin havaittiin pystyvän käsittelemään onnistuneesti uutta ja vierasta dataa, joka poikkeaa koulutusdatasta määrältään ja laadultaan. [46]

Mallin kyky käsitellä uutta ja vierasta dataa osoittaa Panin ja muiden esittämän yhdistelmämallin olevan robusti. Mallin kyky erottaa hienovaraisempia piirteitä kohtullisella tarkkuudella näkyy sen erottaessa NC:n ja MCIc:n välillä 79 %:n tarkkuudella. MCIc:n ja MCIc:n välinen erottelu jäi kuitenkin heikolle tasolle, joten ei voida todeta, että malli pystyisi hienovaraisten piirteiden erotteluun.

Lepotila fMRI-data sisältää spatiaalista sekä ajallista tietoa, mikä luo datan analysoinnille haasteita. Ajallisten riippuvuuksien analysointi ei onnistu pelkästään 3D-CNN-mallia hyödyntämällä, joten Noh ja muut [24] tutkivat rs-fMRI datan analysointia pitkäkestoinen lyhytkestomuisti -arkkitehtuuria (engl. *Long Short Term Memory*, LSTM) käyttäen. Yhdistelmän avulla tutkimuksessa pystyttiin tulkitsemaan 4D rs-fMRI-dataa, jossa aivojen rakenteelliset poikkeavuudet havaitaan CNN:n avulla ja ajalliset attribuutit LSTM:n avulla. CNN-LSTM-mallin avulla saavutettiin Alzheimerin taudin eri vaiheiden luokittelussa merkittävän laadukkaita tuloksia. Tutkimuksessa onnistuttiin ennustamaan 140 aikapistettä käyttäen 96,43 %:n tarkkuudella mihin luokkaan (AD, MCIc, MCIc, NC) tulkittava data kuului. Ajallisten piirteiden merkitystä perusteltiin aikapisteiden määrän vaikutuksella tarkkuuteen. Aikapisteiden määrän laskiessa 140 pisteestä 35 pisteeseen, myös tarkkuus laski 5,0 %:n verran. [24] Panin ja muiden esittämät tulokset viittaava, että CNN-LSTM-

yhdistelmällä olisi suuri potentiaali Alzheimerin taudin varhaisessa diagnosoinnissa dynaamista rs-fMRI-dataa analysoimalla.

Esitellyt tutkimukset osoittavat, että MRI-kuvien analysoinnilla voidaan saavuttaa Alzheimerin taudin luokittelussa jopa suuria tarkkuuksia. Erilaisista MRI-kuvantamisen alalajeista rs-fMRI osoittaisi kuitenkin suurinta potentiaalia, kun taas perinteinen MRI heikointa potentiaalia.

3.4 PET- ja MRI-kuvien yhdistäminen

PET ja MRI vaikuttavat olevan tähän asti esiteltyjen tutkimusten perusteella itsenäisesti tehokkaita menetelmiä Alzheimerin taudin diagnostiikassa. Ne tarjoavat kuitenkin tietoa erilaisista piirteistä, minkä takia onkin ehdotettu erilaisia syväoppimismenetelmiä kuvien yhdenaikaiseen käsittelyyn. Kuvien yhdenaikaisen käsittelyn avulla voisi olla mahdollista tarjota komplementaarista tietoa eri kuvantamismenetelmien avulla havaituista muutoksista aivoissa.

Huang ja muut [45] kehittivät 3D-CNN-mallin, joka yhdisti sMRI ja FDG-PET kuvat hyödyntämällä hippokampuksen alueen dataa. Tiedot syötettiin malliin erillisinä, mikä mahdollisti molempien syötteiden itsenäisen käsittelyn konvoluutiokerroksilla. Yhdistäminen suoritettiin myöhemmin täysin yhdistetyissä kerroksissa. Yhdistämisprosessin ansiosta malli oppi tunnistamaan automaattisesti, miten eri syötteiden piirteet täydentävät toisiaan.

Huangin ja muiden [45] 3D-CNN-mallin tulokset olivat lupaavia, etenkin hienovaraisemman erottelun osalta. AD/NC-luokittelussa malli saavutti 90,1 %:n tarkkuuden ja AUC oli 90,84 %. MCIc/MCIinc-luokittelussa malli saavutti 76,9 %:n tarkkuuden ja 79,61 %:n AUC:n. AD/NC-luokittelussa malli oli hieman muita verrattavia malleja heikompi, mutta MCIc/MCIinc-luokittelussa tutkimuksen malli oli kuitenkin selkeästi muita tutkimuksessa esitettyjä verrokkimalleja parempi. [45] Tarkkuudessa on otettava myös huomioon, että tutkimuksen otanta oli 1500 kuvaa, kun vertauksen

kohteena olevien mallien otanta oli ainoastaan 200-500 kuvaa. Koska tutkimuksessa käytetty otanta oli huomattavasti laajempi kuin vertailumalleissa ja tulokset olivat lupaavia, voidaan mallia pitää potentiaalisena vaihtoehtona Alzheimerin taudin luokittelutehtävissä.

Verrattuna Huangin ja muiden esittämään malliin, joka yhdisti kuvat täysin yhdistetyissä kerroksissa, Zhangin ja muiden [49] ResNet pohjainen DMFNet hyödynsi kuvien hierarkista yhdistämistä. DMFNet-mallissa kuvat yhdistettiin progressiivisesti useilla tasoilla huomio-menetelmien avulla, jotka valitsivat merkittäviä piirteitä ja vaimensivat ei-merkittäviä piirteitä. Tutkimuksen mukaan progressiivisen yhdistämisen tavoitteena oli hyödyntää kuvien synergiaa mahdollisimman paljon. Synergia tarkoittaa tässä yhteydessä sitä, että eri kuvantamismenetelmät täydentävät toisiaan, jolloin niiden yhdistäminen tuottaa tarkempaa ja informatiivisempaa dataa kuin pelkkien yksittäisten kuvien analysointi.

DMFNet saavutti MRI ja PET-dataa hyödyntämällä erittäin kilpailukelpoiset tarkkuudet AD/NC, MCIc/MCInc ja näiden neljän luokan luokittelussa (AD, MCIc, MCInc, NC). AD/NC-luokittelussa malli onnistui 95,21 %:n tarkkuudella ja AUC-arvo oli 98,32 %. MCIc/MCInc-luokittelussa, malli saavutti 89,79 %:n tarkkuuden ja neljän luokan luokittelussa malli suoriutui 86,15 %:n tarkkuudella. [49]

Huangin ja muiden malli saavutti kohtalaisia tuloksia MCIc/MCInc-luokittelussa, kun taas Zhangin ja muiden DMFNet-malli luokitteli näiden luokien kuvia jopa 13 % paremmalla tarkkuudella. Tämän perusteella Zhangin ja muiden esittämät tulokset osoittavat heidän DMFNet-mallin vahvuuden hienovaraisten piirteiden erottamisessa. Lisäksi Zhangin ja muiden DMFNet-malli saavutti suuren tarkkuuden myös neliluokkaisessa luokittelussa, mikä osoittaa mallin kyvyn käsitellä monimutkaisempia luokittelutehtäviä.

Taulukko 3.1: Tutkimusten tarkkuusprosentit eri menetelmillä ja malleilla

Tutkimus	Menetelmä	Malli	AD/NC	MCI/NC	MCIc/MCIinc	AD/MCI/NC	AD/MCIc/MCIinc/NC
Choi [44]	FDG + $A\beta$	CNN	-	-	84,2	-	-
Huang [40]	FDG	CNN + SVM	90,82	76,68	-	71,19	-
Folego [48]	MRI	CNN	-	-	-	52,5	-
Pan [46]	MRI	CNN + EL	84	79	62	-	-
Noh [24]	rs-fMRI	CNN + LSTM	-	-	-	-	96,43
Huang [45]	MRI + FGD	CNN	90,1	87,46	76,9	-	-
Zhang [49]	MRI + FGD	CNN	95,21	-	89,79	-	86,15

Taulukkoon 3.1 on koottu luvuissa 3.2-3.4 esitelyjen tutkimusten tuloksia. Taulukossa on esitetty tutkimus, siinä käytetyt menetelmät, mallit ja saadut tulokset.

4 Pohdinta

Syväoppimismallien käyttö Alzheimerin taudin ja terveiden verrokkien luokittelussa on osoittautunut jo kohtuullisen tarkaksi. Tutkimuksissa, joissa CNN-malleja hyödynnetään AD ja NC luokittelussa, tarkkuudet ovat sijoittuvat 85-95 %:n välille. Tässä kirjallisuuskatsauksessa esitetyjen mallien tarkkuus AD:n ja NC:n erottelussa oli korkealla tasolla, minkä perusteella voidaan todeta, että CNN-malleilla on potentiaalia toimia Alzheimerin taudin diagnostiikan tukena.

Johdantoluvussa esitetty hypoteesi siitä, että MRI- ja PET-kuvien yhdistelmä parantaisi merkittävästi luokittelun tarkkuutta verrattuna yksittäisiin kuvantamismenetelmiin, ei täysin pitänyt paikkaansa. Vaikka Zhang ja muut [49] ja Huang ja muut [45] raportoivat tarkkoja tuloksia yhdistäessään MRI- ja PET-kuvia CNN-malleissa, yhdistelmäkuvantaminen ei tuottanut johdonmukaisesti parempia tuloksia kuin yksittäisiä menetelmiä hyödyntäneet tutkimukset.

Eryityisesti Noh ja muut [24] sekä Choi ja muut [44] analysoivat tutkimuksissaan useita kuvia, mutta eivät kuitenkaan yhdistäneet MRI ja PET-kuvia. Noh ja muut [24] luokittelivat rs-fMRI-kuvia LSTM + CNN-mallin avulla, mikä pystyi tulkitsemaan kuvia aikapisteittäin ja näin ollen käytti ikään kuin useaa kuvaa samoista aivoista. Choi ja muut [44] käyttivät tutkimuksessaan kahden eri PET-kuvantamismenetelmän kuvia. Heidän CNN-mallille syötettiin samanaikaisesti FDG- ja β -Amyloidi-PET kuvia. Näiden tutkimusten tulokset haastaa aiemman käsityksen, että useamman eri kuvantamismenetelmän yhdistäminen olisi aina te-

hokkain ratkaisu, ja korostaa sen sijaan, että mahdollisesti oleellisemmaksi piirteeksi nousee ainoastaan usean kuvan tulkinta.

Vaikka AD/NC-luokittelu on todettu kohtuullisen tarkaksi, mallien tarkkuus heikkenee luokkien määrän kasvaessa, kun yritetään luokitella esimerkiksi MCInc ja MCInc luokkiin tai neljän luokan välillä. Voidaan todeta, että AD/NC-luokittelun tyyppiset kyllä-ei päätökset ovat huomattavasti helpompia kuin tarkempi luokittelu. Tämä korostuu erityisesti, kun luokiteltavien luokkien ero on vain hienovarainen. Tämä ilmiö osoittaa, kuinka haasteellista on kehittää malleja, jotka pystyvät tarkasti erottamaan useiden erilaisten ja mahdollisesti lähes päällekkäisten luokkien välillä.

Tutkimuksissa esiintyi myös usein keskustelua CNN-mallien keskeisestä ongelmasta eli niiden luonteen läpinäkymättömyydestä. Läpinäkymättömyydellä tarkoitetaan, että luokittelua tai piirteiden etsintää suorittava malli ei perustele päätöksiään. Eli vaikka mallilla saavutettaisiin lupaavia tuloksia, niin taustalla olevat prosessit jäävät tuntemattomiksi. Tämä piirre voi olla kriittinen suuren mittakaavan kliinisessä käytössä erityisesti lääketieteessä, jossa päätösten tulisi olla perusteltuja ja läpinäkyviä.

Syväoppimismallien käytössä on riski siihen, että diagnoosia tekeväälle lääkärille syntyy algoritmisen auktoriteetin harha. Tämä tarkoittaa sitä, että syväoppimismenetelmän antamat tulokset hyväksytään kyseenalaistamatta. Algoritmisen harha voi johtaa tilanteisiin, jossa CNN-malli on poiminut virheellisiä piirteitä ja perustanut päätöksensä epäjohdonmukaisesti, ja lääkäri tästä huolimatta luottaa sokeasti CNN-mallin antamiin tuloksiin.

Näitä molempia edellä mainittuja riskitekijöitä on kuitenkin pyritty poistamaan esimerkiksi lämpökartta-analyysiä käyttämällä. Luvussa 3.2 esiteltiin lämpökartta-analyysiä, jota Rogeau ja muut [39] käyttivät tutkimuksessaan. Tämä menetelmä mahdollisti heidän CNN-mallinsa päätöksenteon todentamisen ja osoitti, että malli perusti päätöksensä johdonmukaisesti niihin piirteisiin, jotka tunnetusti liittyvät

Alzheimerin taudin ilmentymiin. Lämpökartta-analyysin sekä tietysti muiden analyysien tekeminen vaatii resursseja, mutta on ehto läpinäkyvälle ja perustellulle diagnoosille.

Selkeänä ongelmana esille nousee myös CNN-mallien tarkkuuden heikentymien siirryttäessä koulutusdatasta validointidataan. Tämä johtuu todennäköisimmin mallien ylisovittumisesta, jossa mallit oppivat liiaksi koulutusdatan yksityiskohtia. Näin ollen mallien robustisuus kärsii eivätkä ne pysty yleistämään opittuja piirteitä uusia tuntemattomia datanäytteitä varten. Ylisovittaminen korostuu epätasapainoisen ja liian pienen vaihtelun omaavan datan yhteydessä.

Tutkimuksissa esiintyi ratkaisuehdotuksia ylisovittamisen ja datan epätasapainon aiheuttamille ongelmille. Saatavilla olevaa dataa on onnistuttu tutkitusti laajentamaan keinotekoisesti generatiivinen kilpailevien verkostojen (engl. *Generative adversarial network*, GAN) avulla. Esimerkiksi Logan ja muut [50], Bossa ja muut [51] ja Islam ja muut [52] ovat tutkineet GAN-verkkojen käyttöä synteettisten kuvien generoinnissa. GAN-mallit ovat osoittaneet potentiaalia tuottaessa synteettistä dataa, jota lääkärit eivät tunnista generoiduksi. Myös CNN-mallit ovat onnistuneet hyödyntämään GAN-mallien generoimaa dataa tarkkuuden parantamiseksi.

On kiistatonta, että syväoppimismallit, kuten konvoluutioneuroverkot, osoittavat suurta potentiaalia Alzheimerin taudin diagnostiikkaprosessissa ja nykyisten ongelmien ratkaisuna. Niiden käytössä tulee kuitenkin pitäytyä kriittisenä, eikä niiden tuottamiin tuloksiin tai kuviin tulisi luottaa sokeasti. Mahdollisuuksien mukaan niiden käytön yhteydessä tulisi tuottaa analyyseja, joiden avulla voidaan todeta mallien perustavan päätkösiä oikeiden piirteiden perusteella.

5 Yhteenveto

Tässä tutkielmassa syvennyttiin konvoluutioneuroverkkojen hyödyntämiseen Alzheimerin taudin diagnostiikassa PET- ja MRI-kuvia analysoimalla. Tutkielmassa todettiin, että konvoluutioneuroverkoilla on potentiaalia toimia diagnostiikkaa tukevana työkaluna. Tutkielmassa vastattiin kolmeen tutkimuskysymykseen:

(TK 1) Konvoluutioneuroverkkoja on hyödynnetty Alzheimerin taudin diagnostiikassa sekä yksinään että yhdistettynä toiseen kone- tai syväoppimismenetelmään. Yksinään konvoluutioneuroverkkoja on käytetty syvien piirteiden eristämässä, kuvien luokittelussa ja myös useiden eri aivokuvien yhdistämisessä. Näissä tapauksissa verkkojen tehtävänä on tunnistaa ja eristää merkityksellisiä piirteitä, jotka auttavat erottamaan Alzheimerin taudille ominaiset muutokset terveistä aivoista. Konvoluutioneuroverkkoja on hyödynnetty myös ainoastaan syvien piirteiden etsintään, kun taas varsinaiseen kuvien luokitteluun on käytetty muita menetelmiä, kuten tukivektori-koneta tai yhdistelmäoppista. Yhdistelmiä hyödyntävä lähestymistapa voi parantaa diagnostiikan tarkkuutta, sillä se yhdistää konvoluutioneuroverkkojen kyvyn löytää monimutkaisia piirteitä ja muiden menetelmien vahvuudet luokitella nämä piirteet luotettavasti.

(TK 2) Useissa tutkimuksissa konvoluutioneuroverkoilla on saavutettu hyviä tuloksia erityisesti kahden luokan luokittelussa, kuten AD/NC (85-95 %, jopa yli 95 %) ja MCI/NC (noin 76-87 %). Usean luokan luokittelussa tarkkuudet jäivät usein selvästi matalammiksi, mikä korostaa tehtävän haasteellisuutta erityisesti MCI- ja

MCInc-luokkien erottelussa. Kuitenkin myös usean luokan luokittelussa on onnistuttu tutkimuksissa luokittelemaan lupaavilla tarkkuuksilla (86 ja 96 %). 3.1

(TK 3) MRI- ja PET-kuvia hyödyntävissä tutkimuksissa saavutettiin binäärisessä AD/NC-luokittelussa ainoastaan saman tarkkuusluokan tuloksia tai hieman parempia kuin pelkästään MRI- tai PET-kuvia hyödyntävissä. Kuitenkin siirryttäessä hienovaraisempaan luokitteluun, tarkkuuserot kasvoivat pääsääntöisesti suuremmiksi. Poikkeuksena toimii kuitenkin tutkimukset, joissa käytettiin useita saman kuvanatomiamenetelmän (PET tai MRI) kuvia. Esimerkiksi FDG- ja β -amyloidi-kuvia hyödyntämällä saavutettiin kilpailukelpoisia tuloksia hienovaraisessa luokittelussa ja rs-fMRI kuvia käytettäessä saavutettiin jopa 96 %:n tarkkuus neljän luokan luokittelussa.

Konvoluutioneuroverkoilla on saavutettu jo merkittäviä tuloksia Alzheimerin taudin varhaisessa ja tarkasti erottelevassa diagnostiikassa, mutta niiden käyttöön liittyy myös selkeitä haasteita. CNN-mallien tuottaessa lupaavia tuloksia, niiden tekemien päätösten perusteet jäävät kuitenkin varjoon. Tämä on kriittistä erityisesti lääketieteellisessä kontekstissa, jossa diagnoosien tulee olla perusteltuja ja läpinäkyviä. Lisäksi syväoppimismallien käytössä on riski algoritmisen auktoriteetin harhasta. Tämä tarkoittaa, että lääkärille saattaa syntyä taipumus hyväksyä mallin antamat tulokset täydellä luottamuksella, vaikka tosiasiasa päätökset voivat perustua virheellisiin tai satunnaisiin piirteisiin.

Tulevaisuudessa olisi hyödyllistä tutkia, millaisia tuloksia saavutetaan yhdistämällä kuvia ja samanaikaisesti käyttämällä kahta eri kone- tai syväoppimismenetelmän yhdistelmää. Lisäksi tulisi tutkia keinoja parantaa CNN-mallien läpinäkyvyyttä. Esimerkiksi lämpökartta-analyysin tai muiden analyysien avulla tulisi perustella, mihin mallin päätökset perustuvat. Tämä auttaisi varmistamaan, että päätökset perustuvat oikeisiin piirteisiin, mikä puolestaan auttaisi lisäämään luottamusta mallin tekemiin päätöksiin.

Lähdeluettelo

- [1] A. Association, ”2024 Alzheimer’s disease facts and figures”, *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 20, s. 3708–3821, 5 2024. DOI: 10.1002/alz.13809.
- [2] J. B. L. Eric M Reiman ja P. N. Tariot, ”Alzheimer’s Prevention Initiative: A Proposal to Evaluate Presymptomatic Treatments as Quickly as Possible”, *Biomarkers in Medicine*, vol. 4, nro 1, s. 3–14, 2010. DOI: 10.2217/bmm.09.91.
- [3] Eläketurvakeskus, *Suomalaisten elinikä voi kasvaa oletettua hitaammin*, <https://www.etk.fi/ajankohtaista/suomalaisten-elinika-voi-kasvaa-oletettua-hitaammin/>, [Viitattu: 10.3.2025], 2025.
- [4] J. B. Langbaum, A. S. Fleisher, K. Chen et al., *Ushering in the study and treatment of preclinical Alzheimer disease*, 2013. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.107.
- [5] T. Epperly, M. A. Dunay ja J. L. Boice, ”Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms”, *American Family Physician*, vol. 95, nro 12, s. 771–778, 2017.
- [6] Suomen virallinen tilasto (SVT), *Väestön ennakkotilasto [verkkajulkaisu]*, https://pxdata.stat.fi/PxWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__vaenn/statfin_vaenn_pxt_128t.px/, Helsinki: Tilastokeskus. [Viitattu: 10.3.2025], 2024.

- [7] A. Del Sole, S. Malaspina ja A. Magenta Biasina, "Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias", *Funct. Neurol.*, vol. 31, nro 4, s. 205–215, 2016.
- [8] J. Wang, C. Jin, J. Zhou et al., "PET molecular imaging for pathophysiological visualization in Alzheimer's disease", *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 50, s. 765–783, 2023. DOI: 10.1007/s00259-022-05999-z.
- [9] L. Chouliaras ja J. T. O'Brien, *The use of neuroimaging techniques in the early and differential diagnosis of dementia*, 2023. DOI: 10.1038/s41380-023-02215-8.
- [10] A. D. Arya, S. S. Verma, P. Chakarabarti et al., "A systematic review on machine learning and deep learning techniques in the effective diagnosis of Alzheimer's disease", *Brain Informatics*, vol. 10, nro 1, s. 17, 2023. DOI: 10.1186/s40708-023-00195-7.
- [11] T. Jo, K. Nho ja A. J. Saykin, "Deep Learning in Alzheimer's Disease: Diagnostic Classification and Prognostic Prediction Using Neuroimaging Data", *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 11, s. 220, 2019. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00220.
- [12] S. Grueso ja R. Viejo-Sobera, "Machine learning methods for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia: a systematic review", *Alzheimer's Research and Therapy*, vol. 13, 1 2021. DOI: 10.1186/s13195-021-00900-w.
- [13] T. Janatuinen ja J. Kemppainen, "PET-kuvantamisen menetelmät yleistajuisesti", *Duodecim*, vol. 135, nro 12, s. 1065–1072, 2019.

- [14] S. Mirkin ja B. C. Albeni, *Should artificial intelligence be used in conjunction with Neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease?*, 2023. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1094233.
- [15] P. F. Høilund-Carlsen, M.-E. Revheim, T. Costa et al., "FDG-PET versus Amyloid-PET Imaging for Diagnosis and Response Evaluation in Alzheimer's Disease: Benefits and Pitfalls", *Diagnostics*, vol. 13, nro 13, 2023. DOI: 10.3390/diagnostics13132254.
- [16] A. Chandra, P. E. Valkimadi, G. Pagano, O. Cousins, G. Dervenoulas ja M. Politis, "Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment", *Human Brain Mapping*, vol. 40, nro 18, s. 5424–5442, 2019. DOI: 10.1002/hbm.24782.
- [17] V. L. Villemagne ja N. Okamura, *Tau imaging in the study of ageing, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative conditions*, 2016. DOI: 10.1016/j.conb.2015.09.002.
- [18] M. Bucci, K. Chiotis ja A. Nordberg, "Alzheimer's disease profiled by fluid and imaging markers: tau PET best predicts cognitive decline", *Molecular Psychiatry*, vol. 26, s. 5888–5898, 10 2021. DOI: 10.1038/s41380-021-01263-2.
- [19] J. Duan, Y. Liu, H. Wu, J. Wang, L. Chen ja C. L. P. Chen, "Broad learning for early diagnosis of Alzheimer's disease using FDG-PET of the brain", *Frontiers in Neuroscience*, vol. 17, s. 1137567, 2023. DOI: 10.3389/fnins.2023.1137567.
- [20] M. Bucci, K. Chiotis ja A. Nordberg, "Amyloid imaging in Alzheimer's disease", *Biomarkers in Medicine*, vol. 6, nro 6, s. 751–759, 2013. DOI: 10.2217/bmm.12.51.

- [21] L. Hamberg ja H. Aronen, ”Magneettikuvauksen perusteet ja tutkimusmenetelmät”, *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, vol. 108, nro 8, s. 713–715, 1992.
- [22] O. Colliot, L. Hamelin ja M. Sarazin, ”Magnetic resonance imaging for diagnosis of early Alzheimer’s disease”, *Revue Neurologique*, vol. 169, nro 10, s. 724–728, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro1.2013.07.013>.
- [23] G. Lombardi, G. Crescioli, E. Cavedo et al., *Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease in people with mild cognitive impairment*, 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD009628.pub2.
- [24] J. H. Noh, J. H. Kim ja H. D. Yang, ”Classification of Alzheimer’s Progression Using fMRI Data”, *Sensors*, vol. 23, e6330, 14 2023. DOI: 10.3390/s23146330.
- [25] M. Odusami, R. Maskeliūnas, R. Damaševičius ja T. Krilavičius, ”Analysis of features of alzheimer’s disease: Detection of early stage from functional brain changes in magnetic resonance images using a finetuned resnet18 network”, *Diagnostics*, vol. 11, 6 2021. DOI: 10.3390/diagnostics11061071.
- [26] S. L. Warren ja A. A. Moustafa, *Functional magnetic resonance imaging, deep learning, and Alzheimer’s disease: A systematic review*, 2023. DOI: 10.1111/jon.13063.
- [27] A. R. Hoy, M. Ly, C. M. Carlsson et al., ”Microstructural white matter alterations in preclinical Alzheimer’s disease detected using free water elimination diffusion tensor imaging”, *PLOS ONE*, vol. 12, nro 3, e0173982, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0173982.
- [28] Q. Song, J. Peng, Z. Shu et al., ”Predicting Alzheimer’s progression in MCI: a DTI-based white matter network model”, *BMC Medical Imaging*, vol. 24, 1 2024. DOI: 10.1186/s12880-024-01284-7.

- [29] J. Kufel, K. Bargieł-Łączek, S. Kocot et al., "What Is Machine Learning, Artificial Neural Networks and Deep Learning?—Examples of Practical Applications in Medicine", *Diagnostics*, vol. 13, nro 15, 2023. DOI: 10.3390/diagnostics13152582.
- [30] H. Alshamlan, A. Alwassel, A. Banafa ja L. Alsaleem, "Improving Alzheimer's Disease Prediction with Different Machine Learning Approaches and Feature Selection Techniques", *Diagnostics*, vol. 14, 19 2024. DOI: 10.3390/diagnostics14192237.
- [31] W. H. Lopez Pinaya, S. Vieira, R. Garcia-Dias ja A. Mechelli, "Chapter 10 - Convolutional neural networks", teoksessa *Machine Learning*, A. Mechelli ja S. Vieira, toim., Academic Press, 2020, s. 173–191. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815739-8.00010-9>.
- [32] M. Shuja, S. J. Sidiq, K. Dutt, D. Kaur, M. Kumar ja K. Bajaj, "Use of Deep Learning Techniques in Alzheimer's Disease Diagnosis", teoksessa *International Conference on Artificial Intelligence for Innovations in Healthcare Industries, ICAIHI 2023*, Institute of Electrical ja Electronics Engineers Inc., 2023. DOI: 10.1109/ICAIIHI57871.2023.10489461.
- [33] L. Robinson, E. Tang ja J. P. Taylor, "Dementia: Timely diagnosis and early intervention", *BMJ*, vol. 350, 2015. DOI: 10.1136/bmj.h3029.
- [34] A. N. Mohammed, A. Albagul ja M. M. Ahmad, "Automated Alzheimer's Disease Diagnosis Using Convolutional Neural Networks and Magnetic Resonance Imaging", teoksessa *2023 IEEE 11th International Conference on Systems and Control, ICSC 2023*, Institute of Electrical ja Electronics Engineers Inc., 2023, s. 13–19. DOI: 10.1109/ICSC58660.2023.10449819.

- [35] R. R. Janghel ja Y. K. Rathore, "Deep Convolution Neural Network Based System for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease", *IRBM*, vol. 42, s. 258–267, 4 2021. DOI: 10.1016/j.irbm.2020.06.006.
- [36] R. Smitha, G. S. Parvathy, A. J. Nair, S. Sandhya ja S. S. Kumari, "Alzheimer's Disease Detectoin Using Multiple Convolutional Neural Networks", teoksessa *IEEE International Conference on Distributed Computing and Electrical Circuits and Electronics, ICDCECE 2022*, Institute of Electrical ja Electronics Engineers Inc., 2022. DOI: 10.1109/ICDCECE53908.2022.9793103.
- [37] B. Archana ja K. Kalirajan, "Alzheimer's Disease Classification using Convolutional Neural Networks", teoksessa *International Conference on Innovative Data Communication Technologies and Application, ICIDCA 2023 - Proceedings*, Institute of Electrical ja Electronics Engineers Inc., 2023, s. 1044–1048, ISBN: 9798350397208. DOI: 10.1109/ICIDCA56705.2023.10100046.
- [38] T. Jo, K. Nho ja A. J. Saykin, "Deep Learning in Alzheimer's Disease: Diagnostic Classification and Prognostic Prediction Using Neuroimaging Data", *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 11, 2019. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00220.
- [39] A. Rogeau, F. Hives, C. Bordier et al., "A 3D convolutional neural network to classify subjects as Alzheimer's disease, frontotemporal dementia or healthy controls using brain 18F-FDG PET", *NeuroImage*, vol. 288, 2024. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2024.120530.
- [40] Z. Huang, M. Sun ja C. Guo, "Automatic Diagnosis of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Based on CNN + SVM Networks with End-to-End Training", *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2021, 2021. DOI: 10.1155/2021/9121770.
- [41] L. A. D. Santi, E. Pasini, M. F. Santarelli, D. Genovesi ja V. Positano, "An Explainable Convolutional Neural Network for the Early Diagnosis of Alz-

- heimer's Disease from 18F-FDG PET", *Journal of Digital Imaging*, vol. 36, s. 189–203, 1 2023. DOI: 10.1007/s10278-022-00719-3.
- [42] S. Y. Lee, H. Kang, J. H. Jeong ja D. Y. Kang, "Performance evaluation in [18F]Florbetaben brain PET images classification using 3D Convolutional Neural Network", *PLoS ONE*, vol. 16, 10 October 2021 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0258214.
- [43] G. P. Ruwanpathirana, R. C. Williams, C. L. Masters, C. C. Rowe, L. A. Johnston ja C. E. Davey, "Mapping the association between tau-PET and A β -amyloid-PET using deep learning", *Scientific Reports*, vol. 12, nro 1, s. 14797, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-18963-6.
- [44] H. Choi ja K. H. Jin, "Predicting cognitive decline with deep learning of brain metabolism and amyloid imaging", *Behavioural Brain Research*, vol. 344, s. 103–109, 2018. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.02.017.
- [45] Y. Huang, J. Xu, Y. Zhou, T. Tong ja X. Zhuang, "Diagnosis of Alzheimer's disease via multi-modality 3D convolutional neural network", *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00509.
- [46] D. Pan, A. Zeng, L. Jia, Y. Huang, T. Frizzell ja X. Song, "Early Detection of Alzheimer's Disease Using Magnetic Resonance Imaging: A Novel Approach Combining Convolutional Neural Networks and Ensemble Learning", *Frontiers in Neuroscience*, vol. 14, 2020. DOI: 10.3389/fnins.2020.00259.
- [47] H. Yan, K. Fang, H. Shang, H. Liu, J. Sun ja J. Qiao, "Multi-scale 3D-CNN for Alzheimer's Disease Classification", teoksessa *Proceedings - IEEE International Symposium on Circuits and Systems*, Institute of Electrical ja Electronics Engineers Inc., 2023. DOI: 10.1109/ISCAS46773.2023.10181771.

-
- [48] G. Folego, M. Weiler, R. F. Casseb, R. Pires ja A. Rocha, "Alzheimer's Disease Detection Through Whole-Brain 3D-CNN MRI", *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8, 2020. DOI: 10.3389/fbioe.2020.534592.
- [49] T. Zhang ja M. Shi, "Multi-modal neuroimaging feature fusion for diagnosis of Alzheimer's disease", *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 341, 2020. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108795.
- [50] R. Logan, B. G. Williams, M. F. da Silva et al., *Deep Convolutional Neural Networks With Ensemble Learning and Generative Adversarial Networks for Alzheimer's Disease Image Data Classification*, 2021. DOI: 10.3389/fnagi.2021.720226.
- [51] M. N. Bossa, J. V. Manjón ja M. Robles, "Generative AI unlocks PET insights: brain amyloid dynamics and quantification", *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 16, 2024. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1410844.
- [52] J. Islam ja Y. Zhang, "GAN-based synthetic brain PET image generation", *Brain Informatics*, vol. 7, 1 2020. DOI: 10.1186/s40708-020-00104-2.