

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

by ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΤΖΗΜΟΥΡΤΑ

Submission date: 12-Oct-2024 10:02PM (UTC+0300)

Submission ID: 2483167372

File name: ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ_ΤΕΧΝΗΤΗΣ_ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ_ΣΤΗΝ_ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ_ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.docx (2.78M)

Word count: 19456

Character count: 121669

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
της
ΑΝΤΙΓΟΝΗΣ ΚΑΚΑΤΟΣΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΚΑΤΕΡΙΝΑ ΤΖΗΜΟΥΡΤΑ

ΤΟΠΟΣ ΜΗΝΑΣ/ΕΤΟΣ

Περιεχόμενα

Contents

23

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
1.1 Αντικείμενο της διπλωματικής	5
1.2 Οργάνωση της διπλωματικής	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ	8
2.1. Εισαγωγή στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή	8
2.1.1 Ορισμός και αίτια υπογονιμότητας	8
2.1.2 Ορισμός και ιστορική αναδρομή υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	9
2.1.3 Τα στάδια της εξωσωματικής γονιμοποίησης	9
2.1.4 Τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης	10
2.1.5 Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	12
2.2 Βασικές Έννοιες της Τεχνητής Νοημοσύνης	13
2.2.1 Εισαγωγή της Τεχνητής Νοημοσύνης στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή	Error! Bookmark not def
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ	18
3.1 Αλγόριθμοι/Συστήματα για εξατομικευμένη διέγερση ωθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση	18
3.2 Συστήματα ανάλυσης σπερματοζωαρίων	24
3.3 Αλγόριθμοι / Συστήματα πρόβλεψης με βάση το ενδομήτριο	29
3.4 Συστήματα γενετικής ανάλυσης και επιλογής εμβρύων	34

3.5	Αλγόριθμοι πρόβλεψης επιτυχίας	38
3.6	Εργαλεία προβλεπτικής ανάλυσης για δύσκολες καταστάσεις υπογονιμότητας	43
3.7	Εξατομικευμένη θεραπεία και πρόγνωση ανταπόκρισης	47
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΔΙΑ	54
4.1	Τεχνικές δυσκολίες και προκλήσεις στην ενσωμάτωση της Τεχνητής Νοημοσύνης στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή	54
4.1.1.	Συλλογή και Διαχείριση Δεδομένων	54
4.1.2	Ανάπτυξη και Εκπαίδευση των μοντέλων Μηχανικής Μάθησης	57
4.2	Ηθικά διλήμματα	59
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	65
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	68

1.1 Αντικείμενο της διπλωματικής

¹⁴ Η Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή είναι ένας κλάδος της Ιατρικής που δημιουργήθηκε με στόχο τη μελέτη και την εύρεση λύσεων στα προβλήματα υπογονιμότητας. Πρόκειται για μια σειρά διαδικασιών και τεχνικών που συνίσταται στην επεξεργασία ωαρίων, σπερματοζωαρίων ή εμβρύων στο πλαίσιο μιας θεραπείας για την επίτευξη κύησης, που επιτελείται εκτός του γυναικείου σώματος και λαμβάνει χώρα στο περιβάλλον εμβρυολογικού εργαστηρίου. Οι διαδικασίες αυτές χαρακτηρίζονται από διαφορετικούς βαθμούς επεμβατικότητας στηρίζόμενες στη διάγνωση του τύπου υπογονιμότητας, με απώτερο σκοπό την επίτευξη υψηλών ποσοστών επιτυχίας των μεθόδων εφαρμογής για την ολοκλήρωση της θεραπείας με κύηση έπειτα από την παροχή εξατομικευμένης φροντίδας στους εκάστοτε ασθενείς. Οι υποβοηθούμενες αναπαραγωγικές τεχνολογίες αναπτύσσονται με ραγδαίους ρυθμούς εδώ και 30 έτη και επιτρέπουν σε πολλά ζευγάρια που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας, να βιώσουν τη χαρά της γονεϊκότητας.

Η εφαρμογή της Τεχνητής Νοημοσύνης στην Ιατρική έχει εξελιχθεί ταχύτατα. Με την εμφάνιση της μηχανικής (ML) και της βαθιάς (DL) μάθησης, οι εφαρμογές της ΤΝ ⁶⁰ έχουν επεκταθεί, δημιουργώντας ευκαιρίες για εξατομικευμένη ιατρική. Η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα στη ροή εργασιών και τις κλινικές λειτουργίες, να διευκολύνει την καλύτερη παρακολούθηση της νόσου και τη θεραπεία και να βελτιώσει την ακρίβεια της διαδικασίας και τα συνολικά αποτελέσματα των ιατρικών εφαρμογών. Οι τεχνολογίες της τεχνητής νοημοσύνης στην ιατρική επικεντρώνονται στην: i) ιατρική απεικόνιση και διάγνωση, ii) εικονική φροντίδα ασθενών με χρήση εργαλείων που υποστηρίζονται από AI, iii) ιατρική έρευνα και ανακάλυψη νέων φαρμάκων και θεραπευτικών πρωτοκόλλων, iv) συμμετοχή και συμμόρφωση ασθενών με το πλάνο θεραπείας μέσα από εφαρμογές και applications AI, v) μείωση του φόρτου εργασίας των επαγγελματιών υγείας στην καθημερινή κλινική πρακτική και vi) εκτεταμένη αποθήκευση και ανάλυση δεδομένων, διαχείριση δεδομένων ηλεκτρονικών φακέλων υγείας (AI Kuwaiti, 2023).

Ο αυξανόμενος όγκος και η μεγάλη ετερογένεια των δεδομένων στις θεραπείες της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής κάνουν επιτακτική την ανάγκη για εισαγωγή και χρήση των τεχνολογιών της TN με σκοπό την γρήγορη πρόγνωση των αποτελεσμάτων των κύκλων γονιμότητας, την διευκόλυνση των γιατρών στη προσφορά ορθότερων εξατομικευμένων συμβουλών προς τους ασθενείς και λήψης αποφάσεων, τη μείωση της μεταβλητότητας στην κρίση μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, την οργάνωση και επεξεργασία των πολλαπλών ποσοτήτων ιατρικών δεδομένων από φακέλους υγείας, τη μείωση των σφαλμάτων στην καθημερινή κλινική πρακτική και την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας των θεραπειών έπειτα από την υιοθέτηση βέλτιστων επιλογών θεραπευτικών μέσων και πρωτοκόλλων στηριζόμενα στην υψηλή ακρίβεια και ευαισθησία των μοντέλων πρόβλεψης.

⁶ Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να εξερευνήσει και να αναλύσει το ρόλο και τις εφαρμογές των τεχνολογιών Τεχνητής Νοημοσύνης (TN) στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με στόχο την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας και τη βελτίωση της ποιότητας της φροντίδας που παρέχεται στα ζευγάρια με ζητήματα γονιμότητας. Η παρούσα διπλωματική εργασία αποσκοπεί να αναδείξει τις τεχνικές προκλήσεις, τα ηθικά διλήμματα και τα νομικά ζητήματα που συνδέονται με την ενσωμάτωση της TN στις διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, προτείνοντας ταυτόχρονα πιθανές λύσεις και κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα. Επιπρόσθετα, η εργασία επιδιώκει να παράσχει μια κριτική ανάλυση των υφιστάμενων και επικείμενων τεχνολογιών TN, αξιολογώντας την πρακτική τους εφαρμογή και τον αντίκτυπό τους στην βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

1.2 Οργάνωση της διπλωματικής

Η εργασία διαρθρώνεται σε τρεις επιμέρους ενότητες: στην ενότητα του θεωρητικού υποβάθρου, γίνεται μια επισκόπηση του πεδίου της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, συμπεριλαμβανομένων των ορισμών της υπογονιμότητας αλλά και των βασικότερων αιτιών αυτής καθώς και μια σύντομη ιστορική αναδρομή και ορισμός της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Στη συνέχεια, παρατίθενται τα στάδια της εξωσωματικής γονιμοποίησης, οι τεχνικές και μέθοδοι υποβοηθούμενων θεραπειών. Επιπρόσθετα, γίνεται αναφορά στις βασικές έννοιες της Τεχνητής Νοημοσύνης – τη μηχανική και βαθειά μάθηση καθώς επίσης και στην εισαγωγή και χρήση τους στον κλάδο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Στο κυρίως μέρος της εργασίας, στηριζόμενοι στην τρέχουσα βιβλιογραφία παρουσιάζονται αποτελέσματα εφαρμογής των συστημάτων / αλγορίθμων Τεχνητής Νοημοσύνης στα κυριότερα

στάδια κλινικής εφαρμογής της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπως κατά την διέγερση ωοθηκών, επιλογής εμβρύων, πρόβλεψης επιτυχίας, διερεύνησης ανδρικής υπογονιμότητας, περίπλοκων ζητημάτων γονιμότητας κα. Επιπρόσθετα, καταγράφονται οι τεχνικές δυσκολίες και προκλήσεις της ενσωμάτωσης της TN στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή με κυριότερες τη συλλογή και διαχείριση δεδομένων αλλά και την ανάπτυξη και εκπαίδευση των μοντέλων της TN. Τέλος, αναφέρονται τα σημαντικότερα ηθικά διλήμματα εφαρμογής της TN που απασχολούν ασθενείς, επαγγελματίες υγείας αλλά και γενικότερα την κοινωνία και τους φορείς.

Καταλήγοντας, στην τελευταία ενότητα γίνεται η συνολική ανασκόπηση από την εφαρμογή των μοντέλων της TN στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή τονίζοντας όχι μόνο τη σημασία αλλά και τις μεγάλες προκλήσεις που γίνονται αντιληπτές κατά την εφαρμογή στο κλινικό περιβάλλον. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στις προτάσεις για μελλοντική έρευνα και ανάπτυξη μοντέλων με καινοτόμες τεχνολογίες που θα συμβάλουν στην επίλυση σοβαρών ζητημάτων γονιμότητας αυξάνοντας τα ποσοστά επιτυχίας των θεραπειών εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Συνολικά, αυτή η βιβλιογραφική ανασκόπηση υπογραμμίζει τη σημασία της εισαγωγής και χρήσης των μοντέλων της Τεχνητής Νοημοσύνης στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για την προώθηση της έρευνας στη διάγνωση της ανδρικής και γυναικείας υπογονιμότητας, της επιλογής εξατομικευμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, επιλογής καλύτερων εμβρύων και πρόβλεψης αποτελεσμάτων θεραπειών, δίνοντας τη δυνατότητα στους κλινικούς γιατρούς και εμβρυολόγους για άμεσα και εμπειριστατωμένα αποτελέσματα που προκύπτουν από την οργάνωση, τη συλλογή και την επεξεργασία τεράστιου όγκου ετερογενών δεδομένων, μειώνοντας τις χρονοβόρες διαδικασίες και τα ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα και συμβάλλοντας τελικά σε βελτιωμένα αποτελέσματα όσον αφορά την εξέλιξη και την θεραπεία ζευγαριών που αντιμετωπίζουν ζητήματα γονιμότητας.

Κεφάλαιο 2: Θεωρητικό Υπόβαθρο

Στο πλαίσιο της συνεχώς αναπτυσσόμενης τεχνολογίας, η τεχνητή νοημοσύνη (TN) έχει βρει ευρεία εφαρμογή σε πολλούς τομείς της ιατρικής, ειδικά στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, προσφέροντας νέες δυνατότητες για την βελτίωση των ποσοστών επιτυχίας και την παροχή πιο εξατομικευμένης φροντίδας στα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν ζητήματα γονιμότητας. Το θεωρητικό υπόβαθρο αυτής της εργασίας επιδιώκει να παρουσιάσει μια εκτενή ανάλυση των βασικών εννοιών, τεχνολογικών εξελίξεων και εφαρμογών της TN στο πεδίο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Μέσω της εξέτασης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, των κλινικών μελετών και των πρακτικών εφαρμογών, το κείμενο αυτό επιχειρεί να καταδείξει πώς η TN μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών γονιμότητας, να αντιμετωπίσει ηθικά και νομικά ζητήματα, καθώς και να ανοίξει νέους δρόμους για την έρευνα και την κλινική πρακτική στο μέλλον.

2.1. Εισαγωγή στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

2.1.1 Ορισμός και αίτια υπογονιμότητας

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς αντισύλληψη. Η υπογονιμότητα δύναται να επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους σε παγκόσμιο επίπεδο (World Health Organization (WHO), 2018). Οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι περίπου ένα στα έξι ζευγάρια αναπαραγωγικής ηλικίας αντιμετωπίζει κάποιο είδος υπογονιμότητας που μπορεί να οφείλεται σε ανδρικούς, γυναικείους ή ανεξήγητους παράγοντες. Κατά προσέγγιση, το 85% των υπογόνιμων ζευγαριών εμφανίζει μια αναγνωρίσιμη αιτία ενώ το 15% των περιπτώσεων παραμένει ανεξήγητης αιτιολογίας (Carson, S. A., 2021).

Τα αίτια και οι παράγοντες κινδύνου της υπογονιμότητας ποικίλλουν μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η εκτίμηση της ανδρικής γονιμότητας αξιολογείται πρωτίστως με την ανάλυση σπέρματος για τον εντοπισμό πιθανών ανωμαλιών του, όπως ο περιορισμένος αριθμός

σπερματοζωαρίων, η χαμηλή κινητικότητα ή προβλήματα ποιότητας σπέρματος. Ο ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας απασχολεί το 30% των συνολικών περιπτώσεων (Agarwal, A., 2020). Η υπογονιμότητα μεταξύ των γυναικών μπορεί να είναι πιο περίπλοκη καθώς καταστάσεις που επηρεάζουν περισσότερο από ένα όργανα του γεννητικού συστήματος όπως οι ωοθήκες, οι σάλπιγγες και η μήτρα μπορεί να οδηγήσουν σε δυσκολία σύλληψης. Οι πιο συχνές αιτίες γυναικείας υπογονιμότητας είναι τα μειωμένα αποθέματα των ωοθηκών (27%), τα προβλήματα ωορρηξίας (14%) και ο σαλπιγγικός παράγοντας (10%). Επιπλέον, οι γενετικοί παράγοντες και οι παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν και τα δύο φύλα, όπως η αυξημένη ηλικία, το αυξημένο σωματικό βάρος και το κάπνισμα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογονιμότητας. Η αύξηση του επιπολασμού της υπογονιμότητας στρέφει τα νέα ζευγάρια στην αναζήτηση άμεσων και αποτελεσματικών μεθόδων ίασης της όπως η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (Carson, S. A., 2021).

2.1.2 Ορισμός και ιστορική αναδρομή υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

³¹ Ο όρος «Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή» περιλαμβάνει τις μεθόδους εκείνες που βοηθούν ένα ζευγάρι στη σύλληψη και επίτευξη εγκυμοσύνης που δεν δύναται να επιτευχθεί με φυσικό τρόπο. Η αντιμετώπιση των ζητημάτων υπογονιμότητας στηρίζεται στις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART). ²¹ Η εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization-IVF) είναι η πιο συνηθισμένη και δημοφιλής τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που χρησιμοποιείται για τη ¹⁷ διαχείριση των ασθενών με δυσκολία στη σύλληψη (Choe J, 2024).

¹⁷ Εφαρμόστηκε για πρώτη φορά με επιτυχία στον άνθρωπο με την ²⁴ συμβολή των βρετανών επιστημόνων Robert Edwards, Ph.D., και Patrick Steptoe, MD και τη γέννηση της Louise Brown τον Ιούλιο του 1978 στην Αγγλία. Το πρώτο παιδί στον κόσμο μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά, έμεινε στην ιστορία γνωστό ως «test-tube baby» ή ελληνιστί «το παιδί του σωλήνα». Το επίτευγμα αυτό θα απέφερε αργότερα στον Dr. Edwards το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής το 2010 (Choe J, 2024).

2.1.3 Τα στάδια της εξωσωματικής γονιμοποίησης

Οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής - ARTs περιλαμβάνουν τον χειρισμό ωαρίων, σπερματοζωαρίων και έπειτα εμβρύων με χειρισμούς in vitro για την επίτευξη κλινικής εγκυμοσύνης. Ένας τυπικός κύκλος θεραπείας ART περιλαμβάνει τα εξής βασικά στάδια:

- Διερεύνηση και διάγνωση της υπογονιμότητας βασισμένη σε απεικονιστικές και εργαστηριακές εξετάσεις.

- Διέγερση ωοθηκών με φαρμακευτική αγωγή για την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων, συμπεριλαμβανομένης της διενέργειας υπερηχογραφήματων και εργαστηριακών ελέγχων για προσδιορισμό ορμονικού προφίλ με στόχο την εκτίμηση της έκβασης της θεραπείας.
- Λήψη ωαρίων (ωοληψία) και στη συνέχεια συλλογή δείγματος σπέρματος.
- Γονιμοποίηση και καλλιέργεια εμβρύων στο εμβρυολογικό εργαστήριο.
- Εμβρυομεταφορά και διενέργεια ελέγχου κήσεως – 9 ή 11 ημέρες έπειτα αυτής, με αιμοληψία για μέτρηση των επιπέδων της ορμόνης β-χοριακής γοναδοτροπίνης.
- Επιβεβαίωση κλινικής κήσεως με διακολπικό υπερηχογράφημα. Έλεγχος εξελισσόμενης κήσεως έως την 12η εβδομάδα κήσεως με υπερηχογραφικούς ελέγχους (Niederberger, C., 2018).

2.1.4 Τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης

A. Κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)

Τα ωάρια και τα σπερματοζωάρια μετά τη λήψη τους τοποθετούνται όλα μαζί σε καλλιεργητικό υλικό και φυλάσσονται στον κλίβανο για να πραγματοποιηθεί η γονιμοποίηση. Μόνο ένα σπερματοζωάριο θα καταφέρει να εισχωρήσει στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου με σκοπό να ξεκινήσουν οι κυτταρικές διαιρέσεις και η διαδικασία ανάπτυξης του εμβρύου.

B. Μικρογονιμοποίηση (ICSI)

Είναι μια τεχνική που περιλαμβάνει την απευθείας εισαγωγή ενός και μόνο σπερματοζωαρίου στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου με τη χρήση ειδικής βελόνας. Ενδείκνυται σε περιπτώσεις με παθολογικά σπερμοδιαγράμματα και δύσκολες καταστάσεις ανδρικής υπογονιμότητας όπως η αζωοσπεμία. Επίσης, συνίσταται η διενέργεια της μεθόδου σε περιπτώσεις αποτυχίας γονιμοποίησης με την κλασική μέθοδο IVF σε προηγούμενες προσπάθειες.

Γ. Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη (Assisted hatching)

Πρόκειται για διαδικασία που μπορεί να γίνει είτε μετά από κλασική IVF είτε από μικρογονιμοποίηση ICSI. Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει τη λέπτυνση ή τη δημιουργία μιας μικρής οπής στην διαφανή ζώνη, που περιβάλλει το έμβρυο για να διευκολυνθεί η εμφύτευσή του.

Ενδείκνυται σε περιπτώσεις που ο εμβρυολόγος διαπιστώσει ότι η ζώνη του εμβρύου είναι σκληρή ή παχιά. Επίσης μπορεί να συστηθεί μετά από επανειλημμένες αδυναμίες εμφύτευσης σε προηγούμενες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Δ. Καλλιέργεια Βλαστοκύστης

Βλαστοκύστη είναι το στάδιο στο οποίο φθάνει το έμβρυο 5 - 6 ημέρες μετά την ωοληψία. Το πλεονέκτημα της εμβρυομεταφοράς στο στάδιο της βλαστοκύστης είναι ότι συλλέγονται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη κάθε εμβρύου και επιτρέπει την επιλογή των καλύτερης ποιότητας εμβρύων προς μεταφορά.

Ε. Κρυοσυντήρηση εμβρύων και ορχικού ιστού

Η κρυοσυντήρηση γίνεται σε ειδικά δοχεία υγρού αζώτου σε θερμοκρασία -196°C . Έπειτα από μεγάλες διεγέρσεις και όταν ο αριθμός των γονιμοποιημένων εμβρύων είναι μεγάλος ή οι προϋποθέσεις για την εμφύτευση δεν είναι οι ενδεδειγμένες, τα έμβρυα μπορούν να τοποθετηθούν στην κατάψυξη και να μεταφερθούν στη μήτρα σε δεύτερο χρόνο. Δυνατότητα κρυοσυντήρησης υπάρχει επίσης για το σπέρμα και ορχικό ιστό που λαμβάνεται με βιοψία όρχεος TESE.

ΣΤ. Βιοψία όρχεως (TESE)

Πρόκειται για χειρουργική επέμβαση, κατά την οποία λαμβάνονται τεμαχίδια ορχικού ιστού τα οποία εξετάζονται στο μικροσκόπιο εμβρυολογικών εργαστηρίων με σκοπό την ανεύρεση σπερματοζωαρίων. Ενδείκνυται σε ασθενείς με αζωοσπερμία. Εάν στο υλικό της βιοψίας ανιχνευθούν κινητά ή μερικώς κινητά σπερματοζωάρια μπορεί ακολούθως να γίνει χρήση αυτών για μικρογονιμοποίηση ICSI.

Ζ. Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (PGT)

Πρόκειται για τη διαδικασία διαπίστωσης γενετικών νοσημάτων στο γενετικό υλικό των εμβρύων με σκοπό την επιλογή και εμβρυομεταφορά υγιών εμβρύων που αποκτήθηκαν με τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Βασική προϋπόθεση αποτελεί τα έμβρυα να φτάσουν στο στάδιο της βλαστοκύστης για την πραγματοποίηση της βιοψίας. Το PGT-M (PGT for monogenic or single

gene defects) εφαρμόζεται για τον εντοπισμό μονογονιδιακών μεταλλάξεων που ευθύνονται για γνωστά, συγγενή και κληρονομικά νοσήματα, όπως η β-μεσογειακή αναιμία και η κυστική ίνωση. Το PGT-A (PGT for aneuploidies) εφαρμόζεται για τον εντοπισμό αριθμητικών χρωμοσωματικών ανωμαλιών (ανευπλοειδιών δηλ. μονοσωμιών ή τρισωμιών) που συνδέονται με σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Down (τρисωμία 21) ή αποβολές στο 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και τέλος το PGT-S (PGT for structural rearrangements) εφαρμόζεται για τον εντοπισμό δομικών αλλαγών στα χρωμοσώματα (μετατοπίσεις, αναστροφές, μη ισοζυγισμένες αναδιατάξεις κ.ά.) που συνδέονται με γνωστά σύνδρομα ή αποβολές (Niederberger, C., 2018).

2.1.5 Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Έχουν αναπτυχθεί και εφαρμόζονται στην κλινική πράξη ένας ποικίλος αριθμός από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής οι οποίες κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το βαθμό παρέμβασης που υιοθετείται. Η μέθοδος εξωσωματικής γονιμοποίησης που θα ακολουθηθεί αποφασίζεται από κοινού με τον θεράποντα ιατρό και το ζευγάρι έπειτα από ενημέρωση τους σχετικά με τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα εφαρμογής κάθε μεθόδου και στηρίζεται στο ατομικό ιατρικό ιστορικό. Οι κυριότερες μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής περιλαμβάνουν:

4 **Εξωσωματική γονιμοποίηση σε φυσικό κύκλο χωρίς φαρμακευτική αγωγή**

Το καταμήνιο ωοθυλάκιο που αναπτύσσεται στην ωοθήκη κατά την διάρκεια ενός εμμηνορρυσιακού κύκλου παρακολουθείται υπερηχογραφικά και εν συνεχεία συλλέγεται με ωοληψία και γονιμοποιείται στο εργαστήριο.

Πλεονεκτήματα του φυσικού κύκλου είναι ότι δεν χορηγούνται διεγερτικά φάρμακα, παρά μόνο η ένεση για την τελική ωρίμανση του επικρατούς ωοθυλακίου 34-36 ώρες πριν την ωοληψία και το χαμηλότερο του κόστος. Βασικά μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η πρόωρη ωοθυλακιορρηξία και ακύρωση της ωοληψίας καθώς και η μη εύρεση του ωαρίου μέσα στο ωοθυλακικό υγρό με αποτέλεσμα να μην πραγματοποιηθεί γονιμοποίηση και να μην υπάρχει έμβρυο προς μεταφορά. Συνήθως προτείνεται σαν μέθοδος σε γυναίκες με μικρό ωοθηκικό απόθεμα ή σε γυναίκες που δεν ανταποκρίθηκαν στην φαρμακευτική αγωγή σε προηγούμενες προσπάθειες (Von Wolff, M., 2019).

4 **Εξωσωματική γονιμοποίηση με ήπια διέγερση**

Στην περίπτωση αυτή χορηγούνται μικρές δόσεις διεγερτικών φαρμάκων για λίγες μόλις ημέρες. Είναι η μέση λύση, ανάμεσα στον φυσικό και τον διεγερτικό κύκλο. Σαφώς χαρακτηρίζεται από

μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχίας έναντι του φυσικού κύκλου πολύ κοντά με αυτά της κανονικής διέγερσης.

4 Βασικά πλεονεκτήματα είναι η χορήγηση μικρότερης δόσης φαρμάκου, το χαμηλότερο κόστος και η μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών που συναντάται στις διεγέρσεις. Συστήνεται σε γυναίκες με τιμές AMH >0,3ng/MI (Ho, J. R., 2017).

4 Εξωσωματική γονιμοποίηση με πλήρη διέγερση

4 Η διέγερση των ωοθηκών γίνεται με χορήγηση γοναδοτροπινών όπως η FSH και LH σε μεγαλύτερες δόσεις με στόχο την παραγωγή του μέγιστου δυνατού αριθμού ωοθυλακίων. Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (HCG) χρησιμοποιείται ως έναυσμα ωορρηξίας για την τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων και την ανάκτηση ωαρίων. 4 Είναι η μέθοδος που ακολουθείται στις περισσότερες περιπτώσεις γιατί έχει την καλύτερη απόδοση.

Μειονέκτημα είναι για κάποιους η χορήγηση φαρμάκων και το αυξημένο κόστος. Σε διεγέρσεις με μεγάλη ημερήσια δόση γοναδοτροπινών γίνεται ορατός ο κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών - OHHS (ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch, E., 2020).

Εμβρυομεταφορά

12 Τα προκύπτοντα έμβρυα σχηματίζονται και καλλιεργούνται έξω το σώμα και έπειτα από αλληπάλληλες διασπάσεις καταλήγουν στο στάδιο της βλαστοκύστης. Η διαδικασία της μεταφοράς των βιώσιμων εμβρύων που επιλέχθηκαν στη μήτρα της γυναίκας ονομάζεται εμβρυομεταφορά (ET). Η επιλογή των καλύτερων τα εμβρύων είναι κρίσιμης σημασίας για την αύξηση των πιθανοτήτων εμφύτευσης. Η εμβρυομεταφορά εξαρτάται από πολλαπλές παραμέτρους, στρατηγικές, τεχνικές που είναι εντελώς υποκειμενικές και με βάση την εμπειρία των κλινικών 38 γιατρών και εμβρυολόγων (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM), 2017).

2.2 Εισαγωγή της Τεχνητής Νοημοσύνης στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

6 Η Τεχνητή Νοημοσύνη είναι ένας γενικός όρος που περιγράφει μηχανές που στοχεύουν να μιμηθούν τη γνωστική ικανότητα του ανθρώπου, όπως η μάθηση, η προσαρμοστικότητα, η εξαγωγή συμπερασμάτων, η κατανόηση και επίλυση προβλημάτων.

28

Η μηχανική μάθηση είναι μια μέθοδος ανάλυσης δεδομένων που αυτοματοποιεί την ανάπτυξη αναλυτικών μοντέλων. Είναι ένα υποσύνολο της ευρύτερης τεχνολογίας AI, βάσει της οποίας τα συστήματα μπορούν να μάθουν από τα δεδομένα, να εντοπίσουν μοτίβα και να λάβουν αποφάσεις.

Αποτελείται κυρίως από παραδοσιακές μεθόδους μάθησης – αλγόριθμους, όπως λογιστική παλινδρόμηση (LR), δέντρο αποφάσεων (Decision Tree), τυχαίο δάσος (Random Forest), Naive Bayes και διανυσματική μηχανή υποστήριξης (SVM), κ.α. Μπορεί να προβλέψει αποτελέσματα για εργασίες που περιλαμβάνουν πολλές παραμέτρους και που θα ήταν πολύ χρονοβόρο ή αδύνατο για να τις εκτελέσει ένα άτομο (Siddique, S., & Chow, J. C., 2021).

18

Η βαθιά μάθηση είναι ένα επιπλέον υποσύνολο της μηχανικής μάθησης. Χρησιμοποιεί τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANN), συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN) και επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα (RNN) - που μιμούνται την αρχιτεκτονική των νευρώνων του εγκεφάλου – για την εκμάθηση μοτίβων και χαρακτηριστικών από σύνολα δεδομένων, χωρίς ρητές οδηγίες προγραμματισμού. Τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα (DCNN), αυτά που περιλαμβάνουν πολλά στρώματα νευρώνων, μπορούν να εκτελέσουν οποιαδήποτε εργασία εφόσον οι ακριβείς συνδέσεις νευρώνων ενεργοποιηθούν μέσω της εκπαίδευσης. Η μηχανική μάθηση μπορεί περαιτέρω να ταξινομηθεί είτε ως υπό επίβλεψη είτε ως μη εποπτευόμενη. Στην εποπτευόμενη μάθηση, τα δεδομένα επισημαίνονται ως εισόδοι και εξόδοι με στόχο την ανάπτυξη μοντέλων που αποτυπώνουν τη σχέση μεταξύ των δύο, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη εκροών όταν παρουσιάζονται με νέες εισόδους. Αντίθετα, στη μάθηση χωρίς επίβλεψη, τα μοντέλα κατασκευάζονται για να καταγράφουν τη δομή δεδομένων χωρίς ετικέτες εξόδου που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ερμηνεία νέων ή τη δημιουργία συνθετικών δεδομένων (Siddique, S., & Chow, J. C., 2021).

Τα μοντέλα σχεδιάζονται για να αντιμετωπίζουν δυο οικογένειες προβλημάτων - την παλινδρόμηση και την κατηγοριοποίηση. Κατά την ανάπτυξη των μοντέλων, βασική προϋπόθεση αποτελεί η χρήση συνόλων δεδομένων για εκπαίδευση, επικύρωση και δοκιμή. Η εκπαίδευση διενεργείται για την προσαρμογή του μοντέλου, η επικύρωση για την ακριβή ρύθμιση των υπερπαραμέτρων του και η δοκιμή αποσκοπεί στην αξιολόγηση του μοντέλου ανεξάρτητα από την απόδοσή του. Κατά την αξιολόγηση των μοντέλων μηχανικής ή βαθιάς μάθησης χρησιμοποιούνται διάφορες μετρικές απόδοσης (metrics) με σκοπό να ποσοτικοποιηθεί η ακρίβεια, η αξιοπιστία και η αποτελεσματικότητά τους. Κάποιες από αυτές είναι ο Confusion Matrix, η ακρίβεια (Accuracy), η ακρίβεια (Precision), η Ευαισθησία (Sensitivity) Ανάκληση (Recall), η Ειδικότητα (Specificity), η Βαθμολογία F1 score, η καμπύλη ROC και η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC (Area Under Curve ROC, AUC_ROC) για τους αλγόριθμους ταξινόμησης ενώ το Μέσο Απόλυτο Σφάλμα

(Mean Absolute Error - MAE), Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα (Mean Squared Error - MSE) Τετραγωνική Ρίζα Μέσου Τετραγωνικού Σφάλματος (Root Mean Squared Error - RMSE) αφορούν τους αλγόριθμους παλινδρόμησης (Handelman, G. S., 2019).

Η Τεχνητή Νοημοσύνη, εξελίσσεται ταχύτατα και έχει προοδευτικά χρησιμοποιηθεί σε πολλούς τομείς της ιατρικής, ενσωματώνοντας τη γνώση και επιστήμη των υπολογιστών. Χρησιμοποιώντας συστήματα και εργαλεία που έχουν σχεδιαστεί για την ταξινόμηση και την κατηγοριοποίηση δεδομένων, οι εφαρμογές AI μπορούν να ανακαλύψουν μοτίβα σε σύνολα δεδομένων που επιτρέπουν στους επαγγελματίες του ιατρικού τομέα όχι μόνο τη δυνατότητα της ακριβέστερης διάγνωσης και της καλύτερης πρόβλεψης για την εξέλιξη μιας νόσου αλλά και την επιλογή χορήγησης της δυναμικά καλύτερης θεραπείας για πλήθος συστηματικών νοσημάτων.

Κατά την εφαρμογή στο κλινικό περιβάλλον, η τεχνητή νοημοσύνη περιστρέφεται γύρω από την ιατρική απεικόνιση και χρησιμοποιείται συνήθως για τμηματοποίηση εικόνας με αναγνώριση και εξαγωγή της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI), εξαγωγή χαρακτηριστικών όπως τα χαρακτηριστικά μορφολογίας και καθορισμό συστημάτων ταξινόμησης. Σε συνάρτηση με τα κλινικά δεδομένα από ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας, δημόσια Datasets, ηλεκτρονικές πλατφόρμες υγείας δύναται να προσφέρει άμεσες και αποτελεσματικές λύσεις σε σύνθετα προβλήματα υγείας (Chen Z, 2022).

Η χρήση της τεχνητής νοημοσύνης (AI) στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι ένας ταχέως αναπτυσσόμενος τομέας που επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στις επιδόσεις και τα αποτελέσματα των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ARTs, όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Ο αυξανόμενος όγκος δεδομένων ασθενών και η ποικιλομορφία των κλινικών παραμέτρων που αφορούν την γονιμότητα, επιτάσσουν την αυτοματοποιημένη ανάλυση από προηγμένα προγνωστικά συστήματα, με στόχο την ενίσχυση της λήψης πιο ενημερωμένων, ακριβέστερων και εγκυρότερων αποφάσεων από το επιστημονικό προσωπικό και την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας των θεραπειών γονιμότητας. Παρακάτω παρατίθενται μερικές βασικές εφαρμογές της AI στον τομέα αυτό:

Επιλογή εμβρύων: Η AI μπορεί να αναλύσει εικόνες ή βίντεο των εμβρύων από μικροσκοπία εμβρυολογικών εργαστηρίων για να αξιολογήσει την ποιότητά τους βασισμένη σε μορφολογικά και μορφοκινητικά χαρακτηριστικά τους και να προβλέψει τις πιθανότητες επιτυχίας της εμφύτευσης και της εξέλιξης μιας κλινικής εγκυμοσύνης με βάση την ποιότητα των εμβρύων αλλά και κλινικές μεταβλητές. Χρησιμοποιώντας μηχανική μάθηση, οι αλγόριθμοι μπορούν να εντοπίσουν μοτίβα που είναι δύσκολο να αναγνωριστούν από τους εμβρυολόγους ή απαιτούν ώρες επιτήρησης και καταγραφής συμβάντων κατά την διάρκεια της ανάπτυξης των εμβρύων. Η δυνατότητα αξιολόγησης της ανάπτυξης - ποιότητας των εμβρύων από υβριδικούς αλγόριθμους

αναμφίβολα συμβάλει στην καθημερινή κλινική πρακτική μειώνοντας την μεταβλητότητα εντός των παρατηρητών αλλά και στη μείωση κύκλων εμβρυομεταφοράς για έμβρυα με χαμηλό δυναμικό εμφύτευσης και αρνητική έκβαση θεραπείας (Allahbadia, G. N., 2023).

Πρόγνωση αποτελεσμάτων: Με την ανάλυση μεγάλων όγκων δεδομένων από προηγούμενες προσπάθειες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, οι αλγόριθμοι AI μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα επιτυχίας και γενικότερη έκβαση των διαφόρων θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στηριζόμενοι σε κλινικά δεδομένα, βοηθώντας τους γιατρούς να παρέχουν σωστή συμβουλευτική αλλά και να προσαρμόσουν τις θεραπείες σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Στον τομέα της ART, έχουν αναπτυχθεί αλγόριθμοι AI ώστε να προβλέπουν την πιθανότητα κλινικής εγκυμοσύνης και ζώντων νεογνών χρησιμοποιώντας δημογραφικά στοιχεία ασθενών και τα αποτελέσματα κλινικών κύκλων. Με τη συλλογή δεδομένων κατά την διάρκεια της διέγερσης αλλά και της εμβρυομεταφοράς, πριν την ολοκλήρωση του κύκλου θεραπείας, οι ασθενείς έχουν πλέον τη δυνατότητα να γνωρίζουν την έκβαση της προσπάθειας μειώνοντας τον χρόνο αναμονής και στρες που βιώνουν μέχρι την ολοκλήρωση της εξατομικευμένης θεραπείας (Chow, D. J., 2021).

Βελτιστοποίηση θεραπευτικών πρωτοκόλλων: Η AI μπορεί να βοηθήσει στον σχεδιασμό εξατομικευμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, το ιστορικό γονιμότητας και τα γενετικά χαρακτηριστικά των ασθενών, με στόχο την αύξηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών. Η επιλογή του καλύτερου θεραπευτικού πρωτοκόλλου είναι υψίστης σημασίας για την έκβαση της προσπάθειας. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται και στην ορθότερη διαχείριση κατά τη διάρκεια των κύκλων γονιμότητας, όπου οι αλγόριθμοι δύναται να λαμβάνουν αποφάσεις στηριζόμενοι στα κλινικά δεδομένα με στόχο την επιτυχή ολοκλήρωση – χωρίς σφάλματα και επιπλοκές των σταδίων οποιασδήποτε θεραπείας. Η βελτιστοποίηση της ροής εργασιών κατά τη διάρκεια θεραπειών με συστήματα TN, στοχεύει να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας εξωσωματικής γονιμοποίησης με παροχή εξατομικευμένων συστάσεων θεραπείας, προβλέψεις βάσει αποτελεσμάτων και υποστήριξη αποφάσεων για τους κλινικούς γιατρούς και εμβρυολόγους (Chow, D. J., 2021).

Γενετική ανάλυση: Με την πρόοδο στις τεχνολογίες γονιδιωματικής και τη χρήση AI, οι επιστήμονες μπορούν να αναλύσουν το DNA των εμβρύων για να εντοπίσουν γενετικές ανωμαλίες ή ασθένειες. Καθότι οι τεχνικές βιοψίας εμβρύων είναι επεμβατικές και μπορούν να βλάψουν την ανάπτυξη και την ακεραιότητα του εμβρύου, αναλύσεις βασισμένες σε τεχνητή νοημοσύνη με τη χρήση εικόνων που κυμαίνονται από στατικές εικόνες μαζί με άλλες μεταβλητές για την πρόβλεψη

της πλοειδίας του εμβρύου, περιγράφουν τη συσχέτιση μεταξύ της μορφοκινητικής του εμβρύου και της πλοειδίας του (Cimadomo, D., 2023).

Εξατομικευμένη διέγερση ωοθηκών: Δεδομένης της έλλειψης καθολικών κατευθυντήριων γραμμών για την διαχείριση της διέγερσης ωοθηκών αλλά και της ετερογένειας των δεδομένων της υπογονιμότητας, η Τεχνητή Νοημοσύνη βρήκε έδαφος για να αναλύσει και να προβλέψει την δόση έναρξης γοναδοτροπινών, την εκλογή του πρωτοκόλλου διέγερσης, τον τύπο έναρξης τελικής ωρίμανσης ωοθυλακίων, την απόκριση των ωοθηκών στην αγωγή, την πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών, τον αριθμό ωοθυλακίων αλλά και τον αριθμό ανάκτησης ώριμων ωαρίων MII βασιζόμενη στις κλινικές μεταβλητές κατά το διάστημα της διέγερσης. Οι τεχνικές της TN έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για αυτοματοποιημένη παρακολούθηση ωοθυλακίων, είτε μέσω τμηματοποίησης δισδιάστατων εικόνων υπερήχου για αναγνώριση των μέγιστων περιγραμμάτων των ωοθυλακίων είτε μέσω ανάλυσης τρισδιάστατης απεικόνισης με επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα. Επιπρόσθετα, η αξιολόγηση του βέλτιστου όγκου των ωοθυλακίων για την πρόβλεψη ωριμότητας των ωαρίων με τη συμβολή της μηχανικής μάθησης εφηύρε ένα νέο σημαντικό βιοδείκτη για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων της διέγερσης ωοθηκών (Hariton, E., 2023).

Εκτίμηση παραγόντων σπέρματος: Η τεχνητή νοημοσύνη έχει επίσης εφαρμοστεί σε αναλύσεις της μορφολογίας, της κινητικότητας, της ακεραιότητας του DNA του, καθώς και για την επιλογή των καλύτερων σπερματοζωαρίων για γονιμοποίηση. Η ευρέως γνωστή μέθοδος ανάλυσης σπέρματος με την όραση του υπολογιστή, ονομάζεται CASA και ενσωματώνει ML για την αυτόματη αξιολόγηση του σπέρματος. Ιδιαίτερα σημαντική για την κλινική εφαρμογή της TN είναι η μέθοδος ανεύρεσης σπερματοζωαρίων σε μικροχειρουργικά δείγματα ιστού όρχεων σε ασθενείς με αζωοσπερμία όπου ο εντοπισμός τους απαιτεί αρκετές ώρες παρατήρησης στο μικροσκόπιο από τους εμβρυολόγους. Η χρήση μεθόδων ανάλυσης δεδομένων για τον προσδιορισμό της επίδρασης του τρόπου ζωής και των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ποιότητα του σπέρματος και στα ποσοστά ανδρικής γονιμότητας έχει επίσης διερευνηθεί, προσφέροντας σημαντικές πληροφορίες στην επιστημονική κοινότητα. (Zaninovic, N., & Rosenwaks, Z., 2020).

Κεφάλαιο 3: Τεχνικές Μηχανικής Μάθησης στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

Η χρήση συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης (TN) στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έχει εντείνει τις προσπάθειες για βελτίωση της ακρίβειας των διαγνώσεων, την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας των θεραπειών και τη βελτίωση της γενικής εμπειρίας των ασθενών. Παρακάτω αναφέρονται μερικά παραδείγματα συστημάτων Τεχνητής Νοημοσύνης που έχουν εφαρμοστεί ή βρίσκονται υπό έρευνα για εφαρμογή στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

3.1 Αλγόριθμοι/Συστήματα για εξατομικευμένη διέγερση ωοθηκών για εξωσωματική γονιμοποίηση

Με την αξιοποίηση συνθετικών δεδομένων και ιστορικών δεδομένων από προηγούμενους κύκλους IVF, η TN μπορεί να προτείνει την πιο αποτελεσματική δοσολογία και διάρκεια θεραπείας για την ωοθηκική διέγερση, με στόχο τη μεγιστοποίηση των ποσοστών επιτυχίας και την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών.

Υποστήριξη αποφάσεων για την καθημερινή διαχείριση της διέγερσης ωοθηκών

Η διαχείριση των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης εξαρτάται από την ανταπόκριση των ωοθηκών στην αγωγή, όπως αυτή εξετάζεται στους τακτικούς ελέγχους σε πραγματικό χρόνο, ώστε οι γιατροί να καταλήξουν σε αποφάσεις που βασίζονται σε κλινικά δεδομένα και να σχεδιάσουν τα επόμενα βήματα θεραπείας. Προγνωστικοί αλγόριθμοι συλλέγουν κλινικά δεδομένα όπως : δόσεις φαρμάκων, συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, υπερηχογραφικές μετρήσεις ωοθυλακίων και ημέρες διέγερσης όπως προκύπτουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνυπολογίζουν ακόμη δεδομένα που περιέχονται σε ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας γυναικών που υποβάλλονται σε εξωσωματική

γονιμοποίηση και κρυσυντήρηση ωαρίων για να συμπεριλάβουν τα δημογραφικά τους στοιχεία, ιατρικό ιστορικό και αξιολόγηση υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης, εργαστηριακού ελέγχου για εφεδρεία σε ωθητικό απόθεμα και άλλων εξετάσεων που σχετίζονται με τη διάγνωση της υπογονιμότητας.

Υβριδικοί αλγόριθμοι όπως τα δέντρα ταξινόμησης και παλινδρόμησης, τυχαία δάση, μηχανή διανυσματικής υποστήριξης, λογιστική παλινδρόμηση και νευρωνικά δίκτυα επιστρατεύονται για να προβλέψουν κρίσιμες κλινικές αποφάσεις σε σύγκριση με αυτές που βασίζονται σε στοιχεία και λαμβάνονται από τους γιατρούς κατά τη διέγερση των ωθηκών όπως : α) η διακοπή ή συνέχεια της διέγερσης. Εάν η απόφαση ήταν η διακοπή, τότε η ακολούθως αυτοματοποιημένη απόφαση ήταν β) ωρίμανση ωοθυλακίων με πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή ακύρωση κύκλου. Εάν η απόφαση ήταν να συνεχιστεί η διέγερση, τότε οι επόμενες βασικές αποφάσεις ήταν γ) ο καθορισμός του επανελέγχου και δ) η προσαρμογή της δόσης (Εικ.1).

Summary of decisions for the final trained model of the decision support system.

Decision	Accuracy	Sensitivity	PPV
Continue or stop treatment	0.92	—	—
Continue	—	0.94	0.95
Stop	—	0.85	0.85
Trigger or cancel	0.96	—	—
Trigger	—	0.98	0.97
Cancel	—	0.75	0.78
Dosage of medications	0.82	—	—
Same	—	0.96	0.84
Decrease	—	0.23	0.67
Increase	—	0.25	0.55
Days to follow-up	0.87	—	—
1 Day	—	0.89	0.86
2 Days	—	0.84	0.88
3 Days	—	0.91	0.86

Note: PPV = positive predictive value.
 Letterie. AI and a decision support system for IVF. Fertil Steril 2020.

Εικ.1 : Συνολικές αποφάσεις θεραπείας, με αντίστοιχες μετρικές ακριβείας, ευαισθησίας και τιμή θετικής πρόβλεψης για κάθε απόφαση.

Οι αλγόριθμοι αποφαινόνται ισχυροί, ιδιαίτερα προγνωστικοί και ακριβείς στη λήψη κλινικών αποφάσεων που συμφωνούν και ταυτίζονται με τη γνώμη των ειδικών. ⁴³ Η τεχνητή νοημοσύνη και η μηχανική μάθηση έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν την ακρίβεια στις προγνωστικές αναλύσεις πέρα από την παραδοσιακή λήψη αποφάσεων στην κλινική φροντίδα και μπορεί να έχουν

σημαντικό ρόλο ¹² στη διαχείριση των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (Letterie, G., & Mac Donald, A., 2020).

Πρόβλεψη της βέλτιστης ημέρας ενεργοποίησης τελικής ωρίμανσης κατά τη διέγερση ωοθηκών

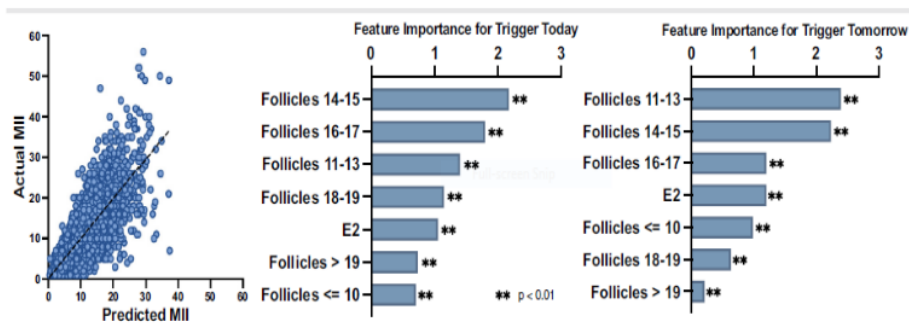
Ο στόχος της διέγερσης ⁶¹ των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι η ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων για την λήψη πολλών ώριμων ωαρίων (MII). ¹² Κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών, οι γιατροί καλούνται να λάβουν μια σειρά από αποφάσεις που είναι κρίσιμες για το αποτέλεσμα του κύκλου, όπως το πρωτόκολλο εκλογής, το είδος και οι δόσεις των γοναδοτροπινών. Μία από τις πιο σημαντικές αποφάσεις είναι ο χρόνος διενέργειας της τελικής ένεσης ενεργοποίησης για να προκαλέσει την ωοθυλακική ωρίμανση (triggering).

Πλήθος μελετών έχει διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των μεγεθών των ωοθυλακίων και των αποτελεσμάτων των ώριμων (MII) ωαρίων. Η επιστημονική μελέτη των Fanton M., et al. (2022), παρουσιάζει μια προσέγγιση μηχανικής μάθησης για την πρόβλεψη της βέλτιστης ημέρας πρόκλησης τελικής ωοθυλακιορρηξίας κατά τη διάρκεια διέγερσης των ωοθηκών. Το μοντέλο χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη του αριθμού των ώριμων ωαρίων (MII) που λαμβάνονται έπειτα από την ωοληψία ανάλογα με την ημέρα της πρόκλησης.

Οι παράμετροι που εξετάστηκαν προέρχονταν από ηλεκτρονικούς φακέλους υγείας, 30.278 κύκλων ομόλογης εξωσωματικής γονιμοποίησης και περιλάμβαναν ηλικία, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), αριθμός προηγούμενων κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης, αριθμός άωρων ωοθυλακίων (AFC), αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH), βασικά επίπεδα E2, διάρκεια κύκλου σε ημέρες και καθημερινές μετρήσεις μεγεθών ωοθυλακίων και επιπέδων E2 από επισκέψεις παρακολούθησης κατά τη διέγερση των ωοθηκών. Οι μετρήσεις των ωοθυλακίων κατατάχθηκαν σε 6 ομάδες με βάση τη διάμετρό τους: ³⁰ <11-13 mm, 14-15 mm, 16-17 mm, 18-19 mm και >19 mm. Το πρωταρχικό αποτέλεσμα ήταν ο αριθμός των ωαρίων MII που ανακτήθηκαν και πρόσθετα αποτελέσματα περιλάμβαναν 2PN και διαθέσιμες βλαστοκύστες.

Αναπτύχθηκαν μοντέλα που επιτρέπουν την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων των MII αν ένας ασθενής ενεργοποιηθεί την τρέχουσα ημέρα (σήμερα) σε σύγκριση με την επόμενη ημέρα (αύριο) (Εικ. 2). Για την πρόβλεψη του αριθμού των ώριμων ωαρίων MII που θα ανακτηθούν εάν η ενεργοποίηση γίνει σήμερα ή αύριο, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης που ⁵² συνυπολόγιζαν τον αριθμό των ωοθυλακίων και τα επίπεδα E2 που μετρήθηκαν την ημέρα της ενεργοποίησης και μία ημέρα πριν από την ημέρα της ενεργοποίησης, αντίστοιχα. Τέλος, ένα μοντέλο πρόβλεψης E2 αναπτύχθηκε για την πρόβλεψη των επιπέδων E2 της επόμενης ημέρας

χρησιμοποιώντας τον αριθμό των ωοθυλακίων και τα επίπεδα E2 που μετρήθηκαν 1 ημέρα νωρίτερα. Μαζί, ο συνδυασμός αυτών των μοντέλων επέτρεψε τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των MII αν η ενεργοποίηση γινόταν σήμερα σε σχέση με αύριο.



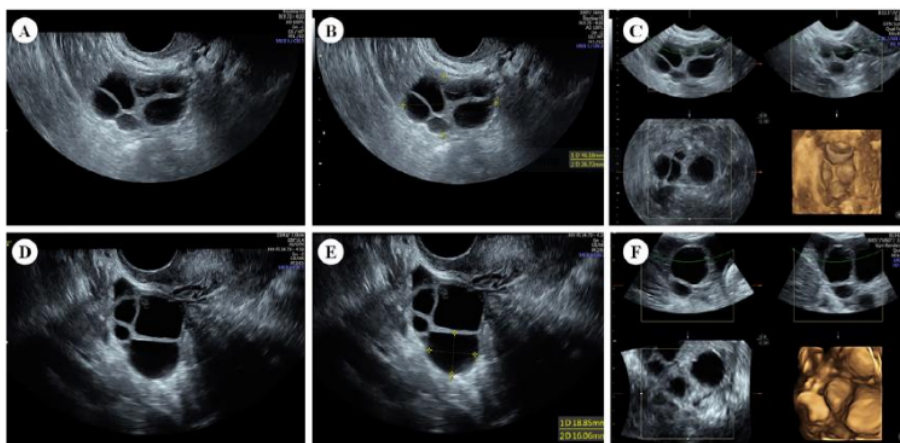
Εικ. 2 : Σύνοψη μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη ώριμων (MII) ωοκυττάρων της ίδιας ημέρας (Triggering σήμερα) και ωοκυττάρων MII της επόμενης ημέρας (Triggering αύριο).

Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις κλινικές μεταβλητές τα προγνωστικά μοντέλα ταξινομήσαν αποτελεσματικά τους ασθενείς ως έχοντες πρόωμη, έγκαιρη ή καθυστερημένη ενεργοποίηση. Τα αποτελέσματα της έρευνας δείχνουν ότι τα προγνωστικά μοντέλα μηχανικής μάθησης δυνητικά μπορούν να βελτιώσουν την έκβαση των κύκλων γονιμότητας. Ο προγραμματισμός της πρόκλησης τελικής ωοθυλακιορρηξίας, συνεπάγεται περισσότερα ώριμα ωάρια MII, περισσότερες ποιοτικές βλαστοκύστες και περισσότερες ολοκληρωμένες κήσεις (Fantou, M., 2022).

Αυτοματοποιημένη μέτρηση ωοθυλακίων και πρόβλεψη ωριμότητας τους

Όπως έχει γίνει γνωστό, κατά τη διάρκεια ενός κύκλου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, το μέγεθος των ωοθυλακίων συσχετίζεται με την απάντηση των ωοθηκών στην αγωγή και είναι ένας σημαντικός βιοδείκτης για την αξιολόγηση της ωριμότητας τους. Ωστόσο η χειροκίνητη μέτρηση των ωοθυλακίων κατά τη διέγερση των ωοθηκών είναι χρονοβόρα και υπόκειται σε υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ και εντός των διενεργούντων των υπερήχων. Μοντέλα βαθιάς μάθησης όπως το CR-Unet μειώνει την μεταβλητότητα στη μέτρησης της διαμέτρου του ωοθυλακίου μεταξύ των κλινικών γιατρών αλλά και υποστηρίζει ότι η ωοθυλακική περιοχή είναι καλύτερος βιοδείκτης από ότι η διάμετρος στην εκτίμηση της ωριμότητας των ωοθυλακίων. Τα δεδομένα για την εκπαίδευση του μοντέλου αποτελούν: α) εικόνες υπερήχων 2D ωοθηκών και ωοθυλακίων μετρημένα με διαμέτρους και β) εικόνες 3D ωοθηκών και ωοθυλακίων για την εκτίμηση του όγκου

χρησιμοποιώντας τη λειτουργία VOCAL του υπερήχου, που προέρχονται είτε από τροποποιημένους φυσικούς κύκλους είτε από διεγερτικούς κύκλους (Εικ.3). Επιπρόσθετα, συνεκτιμούνται η ηλικία, το ύψος και βάρος της ασθενούς και ο ΔΜΣ. Για να επιτευχθεί η τμηματοποίηση των εικόνων και να εξασφαλιστεί η μέγιστη ακρίβεια, προσαρμόζονται στο μοντέλο επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα (RNN).



Εικ.3 : Εικόνες υπερήχου ως δεδομένα εισόδου. Α. Πρωτότυπη εικόνα ωθήκης Β. Δισδιάστατες (2D) διάμετροι ωθήκης C. Τρισδιάστατος (3D) όγκος ωθήκης D. Αρχική εικόνα στοχευμένου ωοθυλακίου. E. Κάθετη και οριζόντια μέτρηση ωοθυλακίου F. Τρισδιάστατος όγκος ωοθυλακίου.

Το CR-Unet που βασίζεται στη βαθιά μάθηση μπορεί να επιτύχει υψηλότερη απόδοση συμπεριλαμβανομένης της επαναληψιμότητας, της αξιοπιστίας και του χρόνου διεξαγωγής της μέτρησης σε σύγκριση με το πραγματικό περιβάλλον παρακολούθησης ωοθυλακίων και διενέργεια χειροκίνητων μετρήσεων από εκπαιδευμένους γιατρούς με μέτρια και υψηλή εμπειρία. Η αυτοματοποιημένη ωοθυλακική περιοχή που εξάγεται με την τμηματοποίηση στις εικόνες 3D, συσχετίζεται καλύτερα με τον όγκο των ωοθυλακίων και κατ'επέκταση με την ωριμότητα τους παρά με τη διάμετρο επειδή κατά την πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλακίων μπορεί να προκληθεί συμπίεση και επιμήκυνση τους, με αποτέλεσμα σφάλματα στη μέτρηση των διαμέτρων.

Ο αλγόριθμος βαθιάς μάθησης και ο νέος βιοδείκτης της ωοθυλακικής περιοχής έχουν δυνατότητες κλινικής εφαρμογής στην παρακολούθηση ωοθυλακίων με υπερήχους. Η χρήση του δικτύου ενδέχεται να μην αυξήσει την ακρίβεια μέτρησης στους πολυετείς έμπειρους γιατρούς αλλά να προσφέρει μια αξιόπιστη και υποστηρικτική τεχνική στους λιγότερα έμπειρους κλινικούς

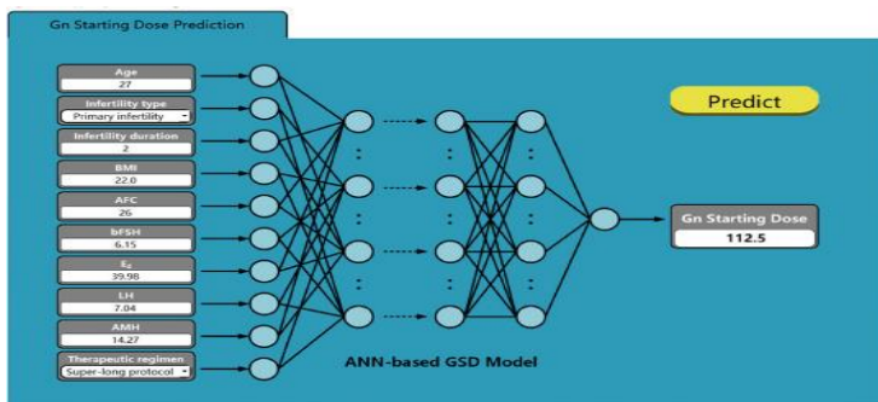
γιατρούς. Η ενσωμάτωση του CR-Unet ως εξοπλισμός υπερήχου μπορεί να επιταχύνει την ροή εργασίας και παρακολούθησης των ωοθυλακίων (Liang, X., 2020).

Καθορισμός της δόσης έναρξης γοναδοτροπινών κατά την διέγερση ωοθηκών

Η επιλογή της κατάλληλης και εξατομικευμένης δόσης γοναδοτροπινών κατά την έναρξη ενός διεγερτικού κύκλου είναι δύσκολη διαδικασία καθώς συνδέεται με τον προσδιορισμό της ποιότητας και της ποσότητας των ωαρίων που θα ληφθούν στο εργαστήριο με την ολοκλήρωση της διέγερσης και θα προχωρήσουν προς γονιμοποίηση. Η τρέχουσα προσέγγιση για τον καθορισμό της δόσης των γοναδοτροπινών βασίζεται κυρίως στην εμπειρία του κλινικού γιατρού, χωρίς καθολικά και επιστημονικά πρωτόκολλα καθώς και στην ανταπόκριση σε προηγούμενες προσπάθειες, ωστόσο η επιλογή αποτελεί ρίσκο για όσες γυναίκες υποβάλλονται σε θεραπεία για πρώτη φορά. Μοντέλα πρόβλεψης μηχανικής μάθησης στοχεύουν στον αυτοματοποιημένο καθορισμό της δόσης για την έναρξη της διέγερσης.

Κλινικοί παράμετροι όπως: ηλικία, διάρκεια υπογονιμότητας, τύπος υπογονιμότητας, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), αριθμός άωρων ωοθυλακίων (AFC), επικρατές ωοθυλάκιο, θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH), οιστραδιόλη (E2), ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH), αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH) και είδος πρωτοκόλλου διέγερσης τροφοδοτούν ως δεδομένα εισόδου, δημοφιλείς προσεγγίσεις μηχανικής μάθησης όπως τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ANN) και το μοντέλο υποστήριξης διανυσματικής παλινδρόμησης (SVR) με σκοπό την εξαγωγή της συνιστώμενης δόσης. Έπειτα από την εφαρμογή των αλγορίθμων για την αξιολόγηση των παραγόντων που επηρεάζουν την επιλογή της δόσης αποφαίνεται ότι οι τέσσερις πιο σημαντικοί παράγοντες είναι η ηλικία, η AMH, τα AFC και ο ΔΜΣ. Και οι δύο αλγόριθμοι διαθέτουν ευρύ φάσμα εφαρμογών για την μοντελοποίηση προβλημάτων ταξινόμησης και παλινδρόμησης. Ιδιαίτερα, το μοντέλο ANN, έχει καλή απόδοση μοντελοποίησης, όσον αφορά τόσο το ριζικό μέσο τετραγωνικό σφάλμα (RMSE) όσο και τον συντελεστή παλινδρόμησης R – μετρικές στις οποίες γίνεται η αξιολόγηση της απόδοσης τους (Εικ.4).

Η αυτοματοποιημένη προσέγγιση της δόσης έναρξης γοναδοτροπινών κατά την διέγερση μπορεί να καθοριστεί με πραγματική τιμή στην κλινική εφαρμογή, με μικρές αποκλείσεις και μέσο σφάλμα τιμής, έχοντας ως επακόλουθο την καλή έκβαση της διέγερσης και την απόκτηση του βέλτιστου αριθμού ωαρίων. Η μοντελοποίηση της δόσης έναρξης γοναδοτροπινών με προσεγγίσεις μηχανικής μάθησης είναι πλέον εφικτή, αποτελεσματική και η πλέον συνιστώμενη λύση στους διεγερτικούς κύκλους της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Hua, L., 2022).



Εικ. 4 : Σύστημα υποστήριξης αποφάσεων για τη δόση έναρξης Gn, βασισμένο στις κλινικές μεταβλητές.

3.2 Συστήματα ανάλυσης σπερματοζωαρίων

Η ΤΝ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αυτόματη ανάλυση των σπερματοζωαρίων, αξιολογώντας παράγοντες όπως η κινητικότητα, η συγκέντρωση και η μορφολογία τους. Αυτό βοηθά στην ταχύτερη και πιο ακριβή επιλογή των σπερματοζωαρίων για IVF ή ICSI.

Ανίχνευση και εξαγωγή ανώμαλων μορφολογικών χαρακτηριστικών σπερματοζωαρίων

Στα πλαίσια διερεύνησης της υπογονιμότητας, η ανάλυση του σπέρματος είναι υψίστης σημασίας για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, για τον σχεδιασμό της δυνητικά καλύτερης θεραπείας, αλλά και την πρόβλεψη της επιτυχίας. Η ποιότητα των σπερματοζωαρίων είναι μια από τις πιο σημαντικές παραμέτρους για τη γονιμοποίηση των ωαρίων και την ποιότητα των εμβρύων. Η ανάλυση του σπέρματος παρέχει πληροφορίες σχετικά με τους τέσσερις βασικούς χαρακτήρες ποιότητας του σπέρματος: τον όγκο του σπέρματος, τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων, την κινητικότητα και τη μορφολογία τους. Η ανάλυση της μορφολογίας σπέρματος (sperm morphology analysis) είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας στη διαδικασία διάγνωσης της ανδρικής υπογονιμότητας.

Αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης ειδικεύονται στην ανίχνευση και εξαγωγή ανώμαλων μορφολογικών χαρακτηριστικών των σπερματοζωαρίων χρησιμοποιώντας εικόνες κυττάρων όπως αυτές συλλέγονται από μικροσκόπια εμβρυολογικών εργαστηρίων, ακόμη και σε εκείνες που παρουσιάζουν χαμηλή ευκρίνεια. Καθώς οι δυσπλασίες μπορεί να εκτείνονται σε όλο το μήκος των σπερματοζωαρίων, τα μοντέλα βαθιάς μάθησης εκπαιδεύονται να ανιχνεύουν μορφολογικές

παραμορφώσεις σε περισσότερες από μια περιοχές των σπερματοζωαρίων όπως το ακρόσωμα, το κεφάλι και το κενοτόπιο, εν αντιθέσει με παλαιότερα προγνωστικά μοντέλα που ανέλυαν μόνο τα επιμέρους τμήματα, εξαιρώντας το ακρόσωμα. Συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN) ταξινομούν τις εικόνες σπέρματος σε δύο κατηγορίες α) τις φυσιολογικές και β) τις μη φυσιολογικές (ανώμαλες) για διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά με μεγάλα ποσοστά ακριβείας σε εξαιρετικά άμεσο και πραγματικό χρόνο (Εικ.1).

Τα μοντέλα βαθιάς μάθησης βοηθούν τάχιστα στην επιλογή των καλύτερων σπερματοζωαρίων στη διαδικασία της ICSI, καθότι η ανίχνευση της ανώμαλης ουράς και λαιμού είναι συνήθως αρκετά εύκολη για τους ειδικούς ενώ η ανίχνευση ανωμαλιών στην κεφαλή του σπέρματος είναι χρονοβόρα και περίπλοκη υπόθεση, και έτσι επιτρέπει σε έναν εμβρυολόγο να αποφασίσει γρήγορα εάν πρέπει να επιλεγεί το αναλυόμενο σπέρμα ή όχι (Javadi, S., & Mirghoshandel, S. A., 2019).

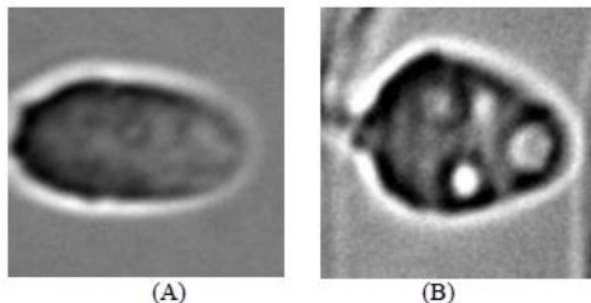
Οι κλινικοί εμβρυολόγοι αξιολογούν τακτικά τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών σπερματοζωαρίων για την επιλογή των πιο υγιών βάσει του σχήματος τους, με οπτική εκτίμηση προς ενδοκυτταροπλασματική έγχυση (ICSI). Η γρήγορη και ακριβής ταξινόμηση του σπέρματος σε φυσιολογικές ή μη φυσιολογικές κατηγορίες είναι κρίσιμη. Όμως αυτή η εκτίμηση, είναι εξαιρετικά υποκειμενική, χρονοβόρα και παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα εντός των παρατηρητών στον τρόπο αξιολόγησης των σπερματοζωαρίων. Απαιτούνται νέες μέθοδοι για την τυποποίηση, την αυτοματοποίηση και την επιτάχυνση της διαδικασίας ταξινόμησης του σπέρματος.

Label	Actual class		Predicted class
	Normal	Abnormal	
Acrosome	171 true positives	28 false positives	Normal
	42 false negatives	59 true negatives	Abnormal
Head	187 true positives	37 false positives	Normal
	32 false negatives	44 true negatives	Abnormal
Vacuole	251 true positives	15 false positives	Normal
	11 false negatives	23 true negatives	Abnormal

Εικ. 1 : Αποτελέσματα ταξινόμησης εικόνων σπερμάτων από CNN σε φυσιολογικές και ανώμαλες μορφές.

Η αρχιτεκτονική ResNet-50 είναι ισχυρό βαθύ νευρωνικό δίκτυο που χρησιμοποιείται για εργασίες ταξινόμησης, όπως οι εικόνες κεφαλών σπέρματος για την ανίχνευση των καλύτερων σπερματοζωαρίων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά την εκτέλεση της ICSI και σημειώνει υψηλή ακρίβεια 96,66%. Το μοντέλο τροφοδοτείται με εικόνες κεφαλής σπέρματος. Βασική προϋπόθεση πριν την εξαγωγή των χαρακτηριστικών των εικόνων και της ταξινόμησης χάρις τα

πολλαπλά στρώματα είναι η προεππεξεργασία τους. Συνηθέστερες τεχνικές είναι η αφαίρεση του θορύβου, η κανονικοποίηση και η επαύξηση δεδομένων. Ένα από τα πλεονεκτήματα του μοντέλου είναι η ικανότητα να ασχολείται με μη χρωματισμένες εικόνες δηλαδή παρόμοιες με αυτές που λαμβάνονται από το μικροσκόπιο. Επιτυγχάνει να εξάγει γρήγορα και αντικειμενικά αποτελέσματα σε δύο κατηγορίες : α) τις φυσιολογικές κεφαλές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την τεχνική της ICSI και αυξάνουν την επιτυχία εφαρμογής της μεθόδου, β) τις παθολογικές κεφαλές που δεν συνίσταται να χρησιμοποιηθούν (Εικ. 2). Τα αποτελέσματα γίνονται αποδεκτά και λαμβάνουν την έγκριση των εμβρυολόγων.



Εικ. 2 : Αποτελέσματα ταξινόμησης εικόνων - Α. Εικόνα φυσιολογικού σπέρματος, Β. Εικόνα παθολογικού σπέρματος

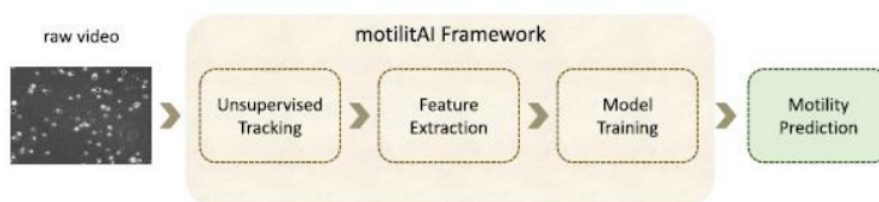
Στις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) είναι επιτακτική ανάγκη η αναγνώριση και η εκλογή των δυνητικά καλύτερων σπερματοζωαρίων που θα αυξήσουν τα ποσοστά της επιτυχίας της μεθόδου ICSI, με τη σειρά τους θα προσδώσουν καλύτερης ποιότητας έμβρυα και θα ολοκληρωθούν με τελειόμηνες κυήσεις και γεννήσεις υγιών παιδιών. Η ανάπτυξη των μοντέλων βαθιάς μάθησης και η υιοθέτηση τους από σύγχρονες μονάδες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής λύνει τα χέρια των εμβρυολόγων οι οποίοι τείνουν να επιζητούν προσεγγίσεις που προσδίδουν άμεσες και καλύτερες λύσεις για την επιλογή των υγιών σπερματοζωαρίων και τη μείωση των ανθρώπινων σφαλμάτων (Mashaal, A. A., 2023).

Αξιολόγηση της κινητικότητας του σπέρματος

Η κινητικότητα του σπέρματος σχετίζεται με την παρατήρηση της ταχύτητας και του τρόπου κίνησης των σπερματοζωαρίων, δηλαδή μπορεί να έχουν πρόσθια προωθητική κίνηση, επιτόπια προωθητική κίνηση ή να είναι ακίνητα. Η καλή κινητικότητα χαρακτηρίζεται από την ικανότητα της κεφαλής του σπέρματος να κινείται γρήγορα προς μία κατεύθυνση, ενώ παρατηρείται κακή κινητικότητα όταν η κεφαλή του σπέρματος κινείται αργά και με ακανόνιστο τρόπο. Η

κινητικότητα είναι συνυφασμένη με την γονιμότητα και χρήζει αυτοματοποιημένη μέθοδο προσέγγισης.

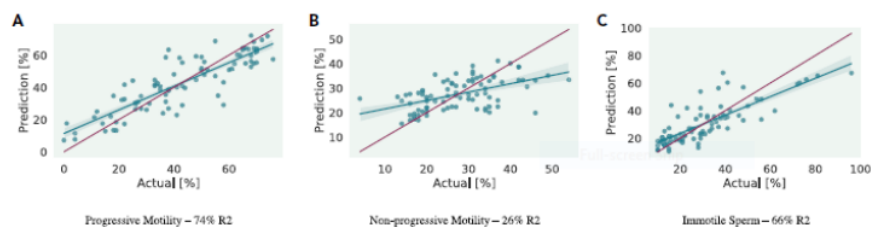
Στην έρευνα της Ottl S., et al. (2022) για την αυτόματη αξιολόγηση της κινητικότητας του σπέρματος, καταγραφές βίντεο με κινητά σπερματοζωάρια από μικροσκόπια μετά την προεπεξεργασία τροφοδοτούν αλγόριθμους μηχανικής μάθησης όπως ο γραμμικός αναδρομικός φορέας υποστήριξης (SVR), πολυστρωματικό σύστημα παλινδρόμησης Perceptron (MLP), CNN και RNN όπως το δίκτυο μακράς βραχυπρόθεσμης μνήμης (LSTM) ώστε εξάγουν χαρακτηριστικά για την πρόβλεψη της κινητικότητας (Εικ. 3). Το δεδομένα που χρησιμοποιούνται για τα πειράματα προέρχονται από το σύνολο δεδομένων Visem και είναι 85 βίντεο όπου κάθε δείγμα σχολιάζεται ως προς την κινητικότητα και ως προς τα μορφολογικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, για κάθε δείγμα το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει τα αποτελέσματα μιας τυπικής ανάλυσης σπέρματος και κλινικά στοιχεία όπως τα επίπεδα των ανδρογόνων, τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στα σπερματοζωάρια ή των φωσφολιπιδίων, η ηλικία των ασθενών, οι ημέρες αποχής και ο ΔΜΣ.



Εικ. 3 : Το προτεινόμενο πλαίσιο motilitAI για τις προβλέψεις κινητικότητας βήμα-βήμα.

Η αποτελεσματικότητα των αλγόριθμων στην ακρίβεια της ταξινόμησης των χαρακτηριστικών συγκρίθηκε στις μετρικές μέσου απόλυτου σφάλματος (MAE) και τη ρίζα μέσου τετραγωνικού σφάλματος (RMSE). Συγκρίνοντας τους διαφορετικούς αλγόριθμους για τον τύπο emsd χαρακτηριστικού η μελέτη δείχνει ότι οι αρχιτεκτονικές νευρωνικών δικτύων, CNN και RNN, είναι σε θέση να εξάγουν πρόσθετες πληροφορίες από τα χαρακτηριστικά. Για τον τύπο χαρακτηριστικού imsd καλύτερος αναδεικνύεται ο SVR ενώ για τον cms ο MLP αλγόριθμος.

Από την πειραματική ανάλυση, η προοδευτική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ανιχνεύεται πιο εύκολα, επιτυγχάνοντας συντελεστή προσδιορισμού 74% ενώ ακολουθούν τα ακίνητα σπερματοζωάρια με βαθμολογία 66%. Η ανίχνευση της μη προοδευτικής κινητικότητας είναι πιο κοντά στη βασική τιμή της μέσης πρόβλεψης, επιτυγχάνοντας βαθμολογία μόλις 26% (Εικ. 4). Το συνιστώμενο μοντέλο MotilitAI αποδεικνύεται συνεπές και πολλά υποσχόμενο εργαλείο (Ottl, S., 2022).



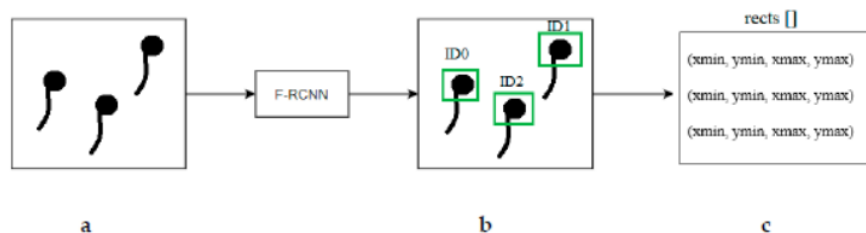
Εικ. 4 : Οπτικοποίηση των προβλέψεων του μοντέλου για τις τρεις διαστάσεις της κινητικότητας του σπέρματος, Α) ποσοστό προοδευτικά κινητικών Β) μη προοδευτικά κινητικών και C) ακίνητων σπερματοζωαρίων.

Εκτίμηση ταχύτητας κίνησης σπερματοζωαρίων

Εκτός από την μορφολογική ταξινόμηση των κεφαλών σπερματοζωαρίων που υφίσταται σε δύο τάξεις, τις φυσιολογικές και μη φυσιολογικές όπως και την συνολική εκτίμηση της κινητικότητας σε προωθητική ή μη προωθητική, ένα ακόμη κριτήριο προστίθεται στην εκτίμηση των μη φυσιολογικών κεφαλών σπερματοζωαρίων και αφορά την ταχύτητα κίνησης τους.

Με τη συμβολή των μεθόδων της ΤΝ όπως τα CNN και η βαθιά μάθηση προσδιορίζεται η καταλληλότητα ενός δείγματος σπέρματος για χρήση σε οποιαδήποτε διεργασία τεχνητής γονιμοποίησης, αυξάνοντας τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου. Μέσα από στατικές εικόνες βίντεο που προκύπτουν από μικροσκόπιο, προηγμένος αλγόριθμος υπολογίζει την ταχύτητα της κινητικότητας των κεφαλών κάνοντας ευκολότερη την επιλογή των ταχύτερων σπερματοζωαρίων προς γονιμοποίηση. Για την εκπαίδευση του αλγόριθμου συνυπολογίζονται και πληροφορίες που αφορούν το δείγμα, όπως τα λιπαρά οξέα του σπέρματος και η σύνθεσή τους, ο όγκος εκσπερμάτισης, το χρώμα σπέρματος, ο χρόνος αραίωσης του βιολογικού υγρού καθώς και δημογραφικά στοιχεία ασθενούς.

Προεκπαιδευμένα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα όπως το Inception, Resnet, MobileNet, VGG-16 εξάγουν χαρακτηριστικά στα πλαίσια εικόνων. Η καινοτομία είναι η μετέπειτα εφαρμογή ενός ταχύτερου νευρωνικού δικτύου FR-CNN για την κατάτμηση της κεφαλής του σπέρματος και ταυτοποίηση από τα υπόλοιπα αντικείμενα των εικόνων (Εικ. 5). Ακόμη, ένας αλγόριθμος ευρετικής αναζήτησης ειδικεύεται στην εκτίμηση της ταχύτητας κινητικότητας της κεφαλής του σπέρματος. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος αριθμών κινητών σπερματοζωαρίων βασίζεται στην παρακολούθηση των κεντρικών συντεταγμένων μιας κεφαλής σπέρματος για την αποθήκευση των διανυόμενων αποστάσεων σπέρματος. Εμφανίζει υψηλή ακρίβεια 91,7%.



Εικ. 5 Βασικό σχήμα επεξεργασίας πλαισίου: a) εικόνα δείγματος σπέρματος, b) τμηματοποιημένες εικόνες σπερματοζωαρίων, c) συντεταγμένες οριοθετημένων κουτιών σπερματοζωαρίων.

Τα νευρωνικά δίκτυα βαθιάς μάθησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της κινητικότητας του σπέρματος με συνέπεια και αποτελεσματικότητα για τις ανάγκες της διαδικασίας τεχνητής γονιμοποίησης χρησιμοποιώντας δεδομένα που περιλαμβάνουν ετικετοποιημένες εικόνες ή βίντεο σπερματοζωαρίων και τις αντίστοιχες ταχύτητές τους. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι πολύ πιο αυτοματοποιημένη και ακριβής σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους μέτρησης της ταχύτητας των σπερματοζωαρίων και να βελτιώσει την ροή εργασιών στην κλινική πράξη (Valiuškaitė, V., 2020).

3.3 Αλγόριθμοι / Συστήματα πρόβλεψης με βάση το ενδομήτριο

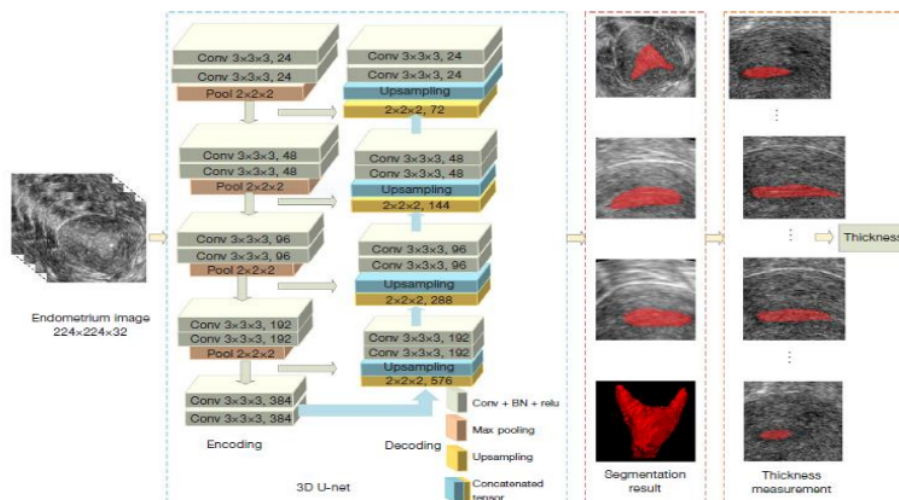
Αλγόριθμοι που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη μπορούν να αναλύσουν τις εικόνες από υπερηχογραφήματα, προκειμένου να καθορίσουν το πάχος του ενδομητρίου και, συνδυάζοντας αυτή την πληροφορία με άλλους βιολογικούς και κλινικούς παράγοντες, να προβλέψουν τις πιθανότητες επιτυχίας εμφύτευσης. Αυτό επιτρέπει στους ειδικούς να προσαρμόσουν καλύτερα τις θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως την επιλογή του καταλληλότερου χρόνου για την εμβρυομεταφορά ή την εφαρμογή ενδομητρικών θεραπειών για τη βελτίωση της ποιότητας του ενδομητρίου, ενισχύοντας έτσι τις πιθανότητες επιτυχίας της θεραπείας.

Αυτόματη κατάτμηση και εξαγωγή ενδομητρίου σε εικόνες υπερήχου

Το πάχος του ενδομητρίου αποτελεί ουσιώδη παράγοντα που επηρεάζει τη γυναικεία γονιμότητα. Στην κλινική πράξη, η υπερηχογραφική απεικόνιση αποτελεί την πρώτη επιλογή για την διερεύνηση των παθήσεων της μήτρας και του ενδομητρίου. Ωστόσο, ορισμένες φορές τα όρια του ενδομητρίου είναι δυσδιάκριτα εξαιτίας της κακής ανάλυσης της εικόνας και του θορύβου αυτής. Ακολούθως, το ακανόνιστο σχήμα του ενδομητρίου συχνά δυσκολεύει τους γιατρούς να μετρήσουν το πάχος του. Μέσω της αυτόματης κατάτμησης και εξαγωγής του ενδομητρίου στις

υπερηχογραφικές εικόνες, το μέγιστο πάχος του ενδομητρίου μπορεί να μετρηθεί αυτόματα και με ακρίβεια.

Τρισδιάστατες εικόνες διακολπικού υπερήχου (3D TVUS) εκπαιδεύουν το βαθιάς μάθησης μοντέλο 3D U-Net για να πραγματοποιηθεί η κατάτμηση του ενδομητρίου (Εικ. 1). Οι αρχικές εικόνες υπερήχων υπόκεινται σε προεπεξεργασία όπως φιλτράρισμα με αντιστοίχιση μπλοκ/τρισιδιάστατο φιλτράρισμα, ανισότροπη διάχυση μείωσης κηλίδων - SRAD. Οι φιλτραρισμένες εικόνες με την αρχική εικόνα δημιουργούν μια εικόνα τριών καναλιών και επαυξημένες πλέον εισέρχονται στο 3D U-Net. Η μέση γραμμή του ενδομητρίου εξάγεται με την συμβολή του MAT, χάρις αυτής μπορεί να μετρηθεί αυτόματα το πάχος του ενδομητρίου.



Εικ. 1: Διάγραμμα ροής της μεθόδου. Δεξιά: διαφορετικές τομές που προέκυψαν από την 3D τμηματοποίηση U-net και τις ανακατασκευασμένες εικόνες του ενδομητρίου Αριστερά: αποτελέσματα τμηματοποίησης για τη μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου.

Η απόδοση του μοντέλου τμηματοποίησης αξιολογείται χρησιμοποιώντας τον συντελεστή ομοιότητας Dice (DSC), Jaccard ευαισθησία και 95η εκατοστιαία απόσταση Hausdorff (HD95). Το 3D U-Net πραγματοποιεί τμηματοποίηση του ενδομητρίου εξαιρετικής ακριβείας (90,83%), εφάμιλλη με τη χειροκίνητη μέτρηση κλινικού γιατρού. Ξεπερνώντας τα εμπόδια της χαμηλής ευκρίνειας και του θορύβου της εικόνας, η αυτοματοποιημένη κατάτμηση και εξαγωγή του ενδομητρίου καθώς και η μέτρηση του πάχους με βάση τα αποτελέσματα τμηματοποίησης έχει

υψηλή αξιοπιστία και επαναληψιμότητα και η ακρίβεια μπορεί να καλύψει τις ανάγκες κλινικής διάγνωσης (Wang, X., 2022).

Αξιολόγηση υποδεκτικότητας ενδομητρίου προς εμβρυομεταφορά

Η υποδεκτικότητα του ενδομητρίου και τα καλής ποιότητας έμβρυα συμβάλουν στην επιτυχή εμφύτευση. Ωστόσο ο μηχανισμός εμφύτευσης στη μήτρα παραμένει εν μέρει απροσδιόριστος. Σε πρόσφατες μελέτες, το σχήμα του ενδομητρίου και το συνολικό πάχος έχουν διερευνηθεί ως προγνωστικοί παράγοντες της επιτυχίας της εμφύτευσης. Στην επιστημονική μελέτη των Schuff, R. H. A., et al, (2024) εστιάζουν στη χρήση υπερηχογραφικής απεικόνισης και εισάγουν νέες παραμέτρους που μετρούν τα εξωτερικά στρώματα ενδομητρίου χωρίς χειροκίνητη παρέμβαση.

Το EndoClassify, ένα μοντέλο τεχνητής νοημοσύνης (AI) έχει σχεδιαστεί για την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών του ενδομητρίου και την ενίσχυση της δεκτικότητας των εμβρύων. Ενσωματώνει το Attention U-Net για τμηματοποίηση εικόνων και το GoogLeNet Inception για ταξινόμηση αυτών. Εκτός από τις εικόνες ενδομητρίου, απαιτούνται και δημογραφικά στοιχεία όπως: η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), η βαρύτητα και οι αποθεματικές μετρήσεις των ωοθηκών και εμβρυολογικά δεδομένα συμπεριλαμβανομένου του συνολικού αριθμού των ωοκυττάρων που ανακτήθηκαν, του αριθμού των ώριμων ωαρίων (MII), του ρυθμού ωριμότητας των ωαρίων, του ρυθμού γονιμοποίησης.

Το μοντέλο AI εκπαιδεύτηκε με βάση την ταξινόμηση Asch19 χρησιμοποιώντας υπερηχογραφική εκτίμηση ενδομητρίου, ως εξής: 1) καλά καθορισμένα υπερηχητικά εξωτερικά στρώματα, 2) πάχος των εξωτερικών στιβάδων, 3) ηχογενής μέση γραμμή, 4) ολικό πάχος του ενδομητρίου, 5) υποηχοϊκό ενδιάμεσο στρώμα τοποθετημένο μεταξύ εξωτερικών στιβάδων και μέσης γραμμής και 6) ποσοστό των εξωτερικών στρωμάτων σε σχέση με το συνολικό πάχος του ενδομητρίου (ίσο ή μεγαλύτερο από 50%, ή μικρότερο από 50%). Αρχικά, εφαρμόστηκε κατάτμηση για την απομόνωση περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) από τις εικόνες υπερήχων. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν ταξινομήσεις για την αντιστοίχιση ετικετών σε μη αναγνωρισμένες ROI και η ταξινόμηση των εικόνων από το GoogLeNet Inception έγινε σε δυο ομάδες: α) κατηγορία "καλή" με συνολική ενδομήτρια μέτρηση μεγαλύτερη από ή ίση με 7 mm και β) «κακό ενδομήτριο» με ενδομήτρια μέτρηση μικρότερη από 7 χιλιοστά. Για κάθε εικόνα ενδομητρίου το σύστημα AI, προσέδωσε ένα ποσοστό εκφρασμένο επί τοις % για την εκτίμηση της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου προς μεταφορά (Εικ.2).

Case	Manual Grading System			Endoclassify AI automate endometrial prediction to start the IVF cycle				
	ultrasound image	Manual measurements	Category	Segmentation	Classification	Recommendation		
1		1.02	1 A α			0,8%	99,1%	Start IVF cycle
		0,29						
		0,44						
2		1,12	1 A β			26,7%	73,3%	Start IVF cycle
		0,29						
		0,25						
3		0,64	1 B α			98,1%	1,9%	Non start IVF cycle
		0,18						
		0,17						
4		0,67	1 B α			22,8%	77,2%	Start IVF cycle
		0,21						
		0,15						
5		1,23	1 A β			89,0%	11,0%	Non start IVF cycle
		0,24						
		0,25						
6		1,32	1 A α			1,3%	98,7%	Start IVF cycle
		0,36						
		0,32						
7		1,26	2 A			85,2%	14,8%	Non start IVF cycle
		0,42						
		0,43						

Εικ. 2: Σύστημα βαθμολόγησης ενδομητρίου και εκτίμησης υποδεκτικότητας.

Το μοντέλο AI αξιολογήθηκε ως προς την ακρίβεια, απώλεια, ανάκληση, ακρίβεια, AUC, βαθμολογία F1, βαθμολογία F2, ειδικότητα και ευαισθησία και συγκέντρωσε αυξημένα ποσοστά αποτελεσματικότητας. Χωρίς αμφιβολία το μοντέλο σε συνδυασμό με την ιατρική τεχνογνωσία μπορεί να προσφέρει βελτιωμένα αποτελέσματα στον τομέα της ART (Schuff, R., 2024).

Επίδραση του πάχους ενδομητρίου στα αποτελέσματα θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Έπειτα από σωστή ρύθμιση των επιπέδων οιστρογόνων και προγεστερόνης, το ενδομήτριο αποτελεί το βέλτιστο περιβάλλον πρωτίστως για την εμφύτευση και ακολούθως για την πρόωμη ανάπτυξη του εμβρύου. Η αξιολόγηση του πάχους του ενδομητρίου, παρέχει ένα σημαντικό δείκτη για την πρόβλεψη των αποτελεσμάτων της εγκυμοσύνης.

Η εργασία των Ma, N. Z., et al. (2017), σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ του πάχους του ενδομητρίου (Epithelial-to-Mesenchymal Transition - EMT) την ημέρα της B-HCG στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε ένα πλήθος ασθενών έπειτα από φρέσκια εμβρυομεταφορά δύο εμβρύων τρίτης ημέρας (D3) που προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε διέγερση ωοθηκών με μακρύ πρωτόκολλο ανταγωνιστή.

48 Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το EMT ως εξής: A) λεπτό ενδομήτριο (≤ 8 mm), B) ενδιάμεσο ενδομήτριο (9–14 mm) και C) παχύ ενδομήτριο (≥ 15 mm). Οι κυριότερες βασικές παράμετροι που αφορούσαν τις ασθενείς των υποομάδων και χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ως στατιστικά σημαντικές ήταν η ηλικία, ο ΔΜΣ, η διάρκεια και ο τύπος της υπογονιμότητας. Για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ του EMT και την έκβαση της εγκυμοσύνης (ποσοστό κλινικών κύσεων-CPR, ποσοστό ζώντων γεννήσεων-LBR, ποσοστό πρόωρων αποβολών-EMR και ποσοστό έκτοπων κύσεων-EPR), χρησιμοποιήθηκε πολυεπίπεδη λογιστική παλινδρόμηση 16 μετά από προσαρμογή για την ηλικία της μητέρας, το ΔΜΣ και το πρότυπο ενδομητρίου. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η ομάδα με πάχος ενδομητρίου ≤ 8 mm ως ομάδα αναφοράς και έπειτα οι υπόλοιπες συγκρίθηκαν μαζί της. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ο 16 λόγος πιθανοτήτων (OR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% όπου $p < 0,05$.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της εργασίας, το παχύτερο ενδομήτριο αποδεικνύεται πως ευνοεί τις τρεις από τις τέσσερις παραμέτρους αφού αξιοσημείωτες διαφορές ($p < 0,05$) σημειώθηκαν στα ποσοστά ζώντων γεννήσεων-LBRs (30,38%, 45,73% και 54,55% για τις ομάδες A, B και C αντίστοιχα), ποσοστά κλινικών κύσεων-CPR (38,57%, 55,04% και 64,32%, αντίστοιχα) και έκτοπες κύσεις-EPRs (5,58%, 3,48% και 2,19%, αντίστοιχα). Ωστόσο, δεν βρέθηκαν διαφορές στα ποσοστά πρόωρων αποβολών-EMR μεταξύ των τριών ομάδων (15,64%, 13,44% και 13,05%, αντίστοιχα) (Εικ.3). Επιπρόσθετα, η ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης λαμβάνοντας υπόψιν στη συνέχεια τις κλινικές μεταβλητές – ηλικία ασθενούς, ΔΜΣ και ενδομήτριο μοτίβο - έδειξε ότι οι συσχετισμοί μεταξύ EMT με LBR, CPR και EPR ήταν σημαντικοί. Τέλος, το παχύτερο ενδομήτριο συσχετίστηκε θετικά με το ποσοστό ζώντων γεννήσεων-LBR μόνο στις δίδυμες εγκυμοσύνες, αλλά όχι στις ασθενείς με ένα σάκο κύησης (Ma, N. Z., 2017).

Endometrial thickness (mm)	Group A (≤ 8)	Group B (9–14)	Group C (≥ 15)	p-value
Live birth rate	30.38% (141/464)	45.73% (3416/7539)	54.55% (832/1525)	<0.001
Clinical pregnancy rate	38.57% (179/464)	55.04% (4150/7539)	64.32% (981/1525)	<0.001
Abortion rate	15.64% (28/179)	13.4% (558/4150)	13.06% (131/981)	0.645
Ectopic pregnancy rate	5.58% (10/179)	3.48% (144/4150)	2.19% (21/981)	0.024

Εικ.3: Κλινικά αποτελέσματα μεταξύ τριών διαφορετικών ομάδων πάχους ενδομητρίου.

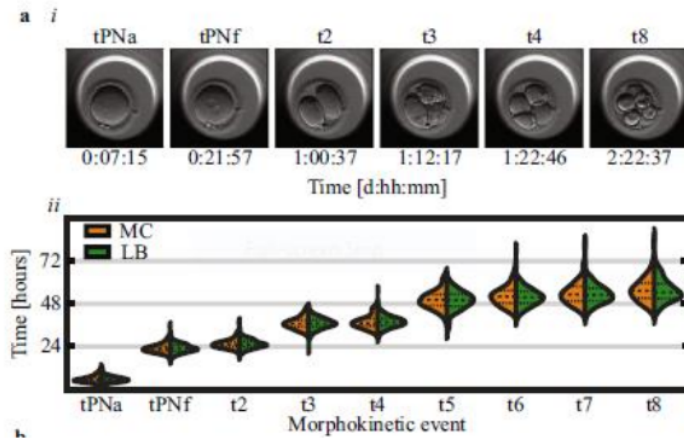
3.4 Συστήματα γενετικής ανάλυσης και επιλογής εμβρύων

Σύνθετοι αλγόριθμοι τεχνητής νοημοσύνης χρησιμοποιούνται για την ανάλυση γενετικών δεδομένων εμβρύων, προκειμένου να αξιολογηθεί η πιθανότητα επιτυχίας εμφύτευσης και να εντοπιστούν πιθανές γενετικές παθήσεις. Τα συστήματα αυτά μπορούν να λαμβάνουν υπόψη παράμετρους όπως η ανάπτυξη του εμβρύου, η μορφολογία και άλλοι βιοδείκτες. Αυτό βοηθά στην επιλογή του καλύτερου εμβρύου για μεταφορά, με στόχο την μεγιστοποίηση των πιθανοτήτων επιτυχούς εγκυμοσύνης και υγιούς γέννησης.

Αξιολόγηση και επιλογή εμβρύων με χαμηλό δυναμικό αποβολής

Στις θεραπείες εξωσωματικής γονιμοποίησης, τα έμβρυα που επιλέγονται για μεταφορά σύμφωνα με την προβλεπόμενη δυνατότητα εμφύτευσής τους, παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν φυσιολογικά μορφολογικά και μορφοκινητικά προφίλ, δεν παύει να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αποβολής. Έτσι, προκύπτει η ανάγκη για ακριβή και αξιόπιστη αξιολόγηση του δυναμικού αποβολής, παράλληλα με τις υπάρχουσες τεχνολογίες που αξιολογούν το δυναμικό εμφύτευσης. Το εγχείρημα της αξιολόγησης των εμβρύων προς αποβολή, επιτυγχάνεται με τα μοντέλα μηχανικής μάθησης που στηρίζονται στις καταγραφές υψηλής ποιότητας βίντεο time-lapse εμβρύων στο στάδιο της κυτταρικής διαίρεσης, από μονάδες ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Τα σύνολα δεδομένων χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση των νευρωνικών δικτύων συνελκτικής ανάλυσης (CNN) που εξετάζουν τις σχέσεις μεταξύ πολλαπλών χαρακτηριστικών στα εικονοστοιχεία των εικόνων. Τα CNN χρησιμοποιούνται για την εκτέλεση αυτοματοποιημένου μορφοκινητικού σχολιασμού και για την πρόβλεψη της εμφύτευσης. Οι ταξινομητές CNN δύνανται να εντοπίζουν στις εικόνες, δυναμικά χαρακτηριστικά του εμβρύου τις τρεις πρώτες μέρες έπειτα από τη γονιμοποίησή του, τα οποία σχετίζονται με το σχηματισμό των προπυρήνων και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους - πυρηνίσκοι. Επιπρόσθετα, μορφοκινητικά χαρακτηριστικά : t2-t3 και t5-t6, προσδιορίζονται από το συνιστώμενο εργαλείο ανάλυσης με μεγαλύτερη ακρίβεια πέρα από τα διακριτά μορφολογικά και μορφοκινητικά χαρακτηριστικά που εξετάζονται από τον ανθρώπινο παράγοντα (Εικ.1).



Εικ. 1 : Μορφοκινητικά χαρακτηριστικά tPNa-t8 και κυτταρικές διαιρέσεις.

Η κατηγοριοποίηση των εμβρύων σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για αποβολή από υφιστάμενους ακριβείς ταξινομητές, παρέχει ένα μη επεμβατικό εργαλείο υποστήριξης αποφάσεων σε πραγματικό χρόνο που επιτυγχάνει να προσδώσει μεγαλύτερο ποσοστό τελειόμηνων κυήσεων και την αύξηση των γεννήσεων ζώντων νεογνών. Ωστόσο, παρά την εκτίμηση του κινδύνου υστερεί σε ακρίβεια επαλήθευσης καθότι εκτιμά μόνο τον εμβρυϊκό παράγοντα και δεν συνυπολογίζει τον μητρικό όπως την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου, την ηλικία της μητέρας και υποκείμενα νοσήματα (Amitai, T., 2023).

Πρόβλεψη ευπλοειδίας εμβρύων

Τα ζευγάρια με σοβαρά ζητήματα γονιμότητας που υποβάλλονται σε θεραπείες για την επίλυση αυτών, συχνά χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Για το λόγο αυτό συστήνεται η διενέργεια προεμφυτευτικού ελέγχου. Πρόκειται για τη διαδικασία ανίχνευσης δομικών ή γονιδιακών χρωμοσωμικών ανωμαλιών ενός εμβρύου ή γενετικού νοσήματος, εξετάζοντας μερικά κύτταρα, τα οποία λαμβάνονται με βιοψία από την τροφοβλάστη της βλαστοκύστης για γενετικό έλεγχο πριν την εμβρυομεταφορά. Η μέθοδος PGT-A έχει προταθεί να εφαρμόζεται σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας, σε επαναλαμβανόμενες αποτυχημένες προσπάθειες εμφύτευσης ή σε καθέξιν αποβολές. Η διενέργεια PGT-A οδηγεί στη μεταφορά ευπλοειδικών (χρωμοσωμικά ομαλών) εμβρύων, αυξάνοντας την πιθανότητα γέννησης ενός υγιούς παιδιού. Με την εφαρμογή της μειώνονται τα ποσοστά των αποβολών ή παλίνδρομων κυήσεων, η ενδεχόμενη διακοπή σε προχωρημένη εγκυμοσύνη, ενώ περιορίζονται σημαντικά οι επεμβατικές μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου και οι κίνδυνοι που αυτές ενέχουν (Homer, H. A., 2019).

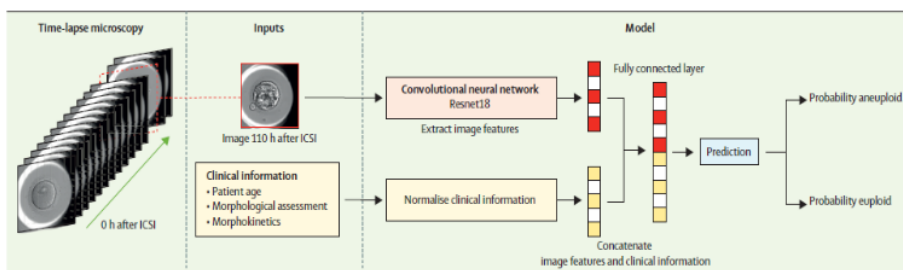
Στις μέρες μας, τα μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης (AI) μπορούν να προβλέψουν τα ευπλοειδικά έμβρυα που εμφανίζουν το φυσιολογικό ανθρώπινο χρωμοσωμικό συμπλήρωμα των 46 χρωμοσωμάτων έναντι ανευπλοειδικών, καθώς τα πρώτα σχετίζονται με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα. Τα μοντέλα γενετικής AI για την πρόβλεψη της γενετικής κατάστασης των εμβρύων εκπαιδεύονται χρησιμοποιώντας σύνολα δεδομένων που περιλαμβάνουν χιλιάδες εικόνες με εστίαση στην κυτταρική μάζα που λαμβάνονται μέσα από ένα εύρος συστημάτων απεικόνισης τόσο μέσω μικροσκοπίου όσο και των συστημάτων απεικόνισης time-lapse.

Η καινοτομία της μεθόδου είναι να αξιολογεί το έμβρυο στο σύνολο του και να χρησιμοποιεί τον φαινότυπο ή τη μορφολογία του ως αναπτυξιακή ένδειξη σοβαρής γενετικής βλάβης. Μέσω των τεχνικών επεξεργασίας εικόνων τα δεδομένα κανονικοποιούνται και έπειτα εξάγονται τα χαρακτηριστικά τους. Με τη συμβολή των CNN και επιτυγχάνοντας υψηλές μετρικές ακρίβειας και ευαισθησίας, κατηγοριοποιούνται σε ευπλοειδικά ή μη και σε υψηλού ή χαμηλού μωσαϊκισμού έμβρυα. Τα εμπειριστατωμένα αποτελέσματα της μεθόδου προσφέρουν στους επιστήμονες την επιλογή για φρέσκια εμβρυομεταφορά ελλείψει εναλλακτικών μεθόδων γενετικής δοκιμής, την επιλογή για κρυοσυντήρηση και μεταφορά σε δεύτερο χρόνο ή την επιλογή για περαιτέρω γενετικό έλεγχο όπως το PGT-A (Diakiw, S. M., 2022).

Η συνήθης πρόκληση στους κύκλους προετοιμασίας για εμβρυομεταφορά είναι η επιλογή των κατάλληλων εμβρύων που θα προσδώσουν την πολυπόθητη θετική B-hcg. Όπως έχει αναφερθεί, η αξιολόγηση των εμβρύων προκύπτει από τη μορφολογική και τη μορφοκινητική ανάλυση, όμως έχουν και τα δύο το μειονέκτημα της μεταβλητότητας εντός και μεταξύ του παρατηρητή. Το επόμενο κριτήριο εκλογής, ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος για ανευπλοειδίες (PGT-A), έχει επίσης περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της επεμβατικότητας και του κόστους, της αναγκαστικής κατάψυξης όλων των εμβρύων και της παραδοχής της διαγνωστικής ακρίβειας από τα λίγα κύτταρα που λήφθηκαν από το έμβρυο.

Η λύση για την επιλογή των καλύτερων εμβρύων, θα μπορούσε να δοθεί με τη συμβολή των προσεγγίσεων μηχανικής και βαθιάς μάθησης και την ανάπτυξη του μοντέλου STORK-A, μια μη επεμβατική και αυτοματοποιημένη μέθοδο αξιολόγησης εμβρύων που χρησιμοποιεί την TN για την πρόβλεψη του γενετικού προφίλ τους. Η μέθοδος είναι σε θέση να χρησιμοποιεί ένα σύνολο δεδομένων χιλιάδων εμβρύων όπως αποτυπώνονται σε στατικές εικόνες ορισμένες ώρες μετά την μικρογονιμοποίηση, συνυπολογίζοντας μορφοκινητικές και μορφολογικές παραμέτρους, βαθμολογία βλαστοκύστεων και την ηλικία της μητέρας τη στιγμή της ωοληψίας (Εικ. 2). Εκ του αποτελέσματος, μπορεί να ταξινομήσει ευπλοειδικά ή ανευπλοειδικά έμβρυα, αφήνοντας εκτός αξιολόγησης τα έμβρυα που φέρουν μωσαϊκισμό και παρουσιάζουν υψηλό δυναμικό εμφύτευσης.

Το STORK-A δεν είναι προγεννητική εξέταση και δεν αντικαθιστά τον προεμφυτευτικό έλεγχο. Αποτελεί βοηθητικό εργαλείο λήψης αποφάσεων, για άμεση εμβρυομεταφορά ή παραπομπή προς βιοψία και PGT-A (Barnes, J., 2023).



Εικ. 2 : Επισκόπηση του προτεινόμενου μοντέλου βαθιάς μάθησης STORK-A για ταξινόμηση εμβρύων.

Η Τεχνητή Νοημοσύνη (AI) είναι μια αναδυόμενη τεχνολογία που εισέρχεται με ραγδαίους ρυθμούς στα συστήματα υγείας. Με αυτό τον τρόπο γίνεται ολοένα και πιο αποδεκτή και υπόσχεται την ικανότητα ανάλυσης τεράστιων συνόλων δεδομένων με ταχύτητες που οι άνθρωποι δεν μπορούν να συναγωνιστούν. Στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, η ταξινόμηση εμβρύων στηρίζεται παραδοσιακά στη συμβατική μορφολογική και μορφοκινητική ανάλυση που πραγματοποιείται από τους εμβρυολόγους.

Η ΤΝ προσφέρεται για την αναγνώριση προτύπων εικόνας, με τον έξυπνο αλγόριθμο ταξινόμησης και κατάταξης εμβρύων «Embryo Ranking Intelligent Classification Algorithm – ERICA», υπόσχεται να προβλέψει με μεγάλη ακρίβεια πρόγνωσης και ταχύτητα την ύπαρξη ευπλοειδίας και την πιθανότητα εμφύτευσης των εμβρύων. Στατικές εικόνες βλαστοκύστεων έπειτα από μικρογονιμοποίηση (ICSI), με γνωστή έκβαση είτε από αποτελέσματα προεμφυτευτικού ελέγχου είτε από τεστ εγκυμοσύνης, αποτελούν τη βάση δεδομένων για την εκπαίδευση του αλγόριθμου, ο οποίος ταξινομεί σε δυο κατηγορίες τα έμβρυα : α) καλής πρόγνωσης – ευπλοειδικά και β) κακής πρόγνωσης που φέρουν ανευπλοειδίες και χαμηλό δυναμικό εμφύτευσης.

Η υπεροχή του αλγόριθμου έγκειται στην αναγνώριση των χαρακτηριστικών όπως αποτυπώνονται στη διάφανη ζώνη και το τροφόδερμα των εμβρύων, σημειώνει μεγάλη θετική προγνωστική αξία και αυξημένη ταχύτητα απόκρισης. Χάρη τα παραπάνω υπόσχεται να βοηθήσει τους εμβρυολόγους να επιλέξουν το καλύτερο έμβryo, εξοικονομώντας χρόνο που αφιερώνεται για την μορφολογική αξιολόγηση των βλαστοκύστεων, δεν απαιτεί χρονική καθυστέρηση ή επεμβατική βιοψία (Chavez-Badiola, A., 2020).

3.5 Αλγόριθμοι πρόβλεψης επιτυχίας

Μοντέλα μηχανικής μάθησης έχουν αναπτυχθεί για την πρόβλεψη της επιτυχίας των κύκλων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής βάσει μιας σειράς παραγόντων, όπως η ηλικία της γυναίκας, ιστορικό υπογονιμότητας, ποιότητας των εμβρύων, και άλλων κλινικών δεδομένων. Αυτοί οι αλγόριθμοι βοηθούν τους ειδικούς στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον πιο κατάλληλο θεραπευτικό πλάνο για το ζευγάρι.

Πρόβλεψη έκβασης θεραπειών στηριζόμενη σε κλινικές μεταβλητές

Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης και η τεχνητή νοημοσύνη πέρα από τις οπτικές εικόνες για την επιλογή των εμβρύων υψηλότερης ποιότητας που οδηγούν σε τελειόμηνες κυήσεις, έχουν χρησιμοποιηθεί πρόσφατα για να προβλέψουν τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης με βάση πολλαπλές κλινικές μεταβλητές όπως τα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών, υποκείμενα νοσήματα γυναικών, ιατρικό ιστορικό, αιτίες υπογονιμότητας και δημογραφικά στοιχεία ασθενών που συνδέονται άμεσα ή έμμεσα με τα αποτελέσματα των θεραπειών.

Τα μοντέλα μηχανικής μάθησης για την εκτίμηση της έκβασης των θεραπειών λαμβάνουν υπόψη κλινικά στοιχεία όπως την ηλικία των ασθενών και το ΔΜΣ, τον αριθμό προηγούμενων κυήσεων και αριθμό αυτών που ολοκληρώθηκαν με τοκετό. Συμπεριλαμβάνουν στοιχεία που αφορούν την έκβαση της διέγερσης των ωοθηκών όπως τις τιμές της οιστραδιόλης (E2) την 1^η και 6^η ημέρα της ωοθηκικής διέγερσης, τη διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης, τη συνολική δόση των ενέσιμων γοναδοτροπινών FSH (IU) και LH (IU) που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του κύκλου. Επιπρόσθετα, συνεκτιμούν παραμέτρους που αφορούν την γονιμοποίηση όπως ο αριθμός των ωαρίων που ελήφθησαν κατά την ωοληψία, ο αριθμός των ώριμων ωαρίων (M2), ο αριθμός των γονιμοποιημένων ωαρίων, ο αριθμός των εμβρύων 3^η ημέρας (D3), ο αριθμός εμβρύων 3^η ημέρας με την καλύτερη ποιότητα. Οι προσεγγίσεις της TN δεν θα μπορούσαν να μην συνυπολογίσουν παραμέτρους που αφορούν την εμβρυομεταφορά όπως το πάχος του ενδομητρίου την ημέρα της μεταφοράς, η ποιότητα των βλαστοκυστών, ο αριθμός των μεταφερόμενων εμβρύων (Εικ.1).

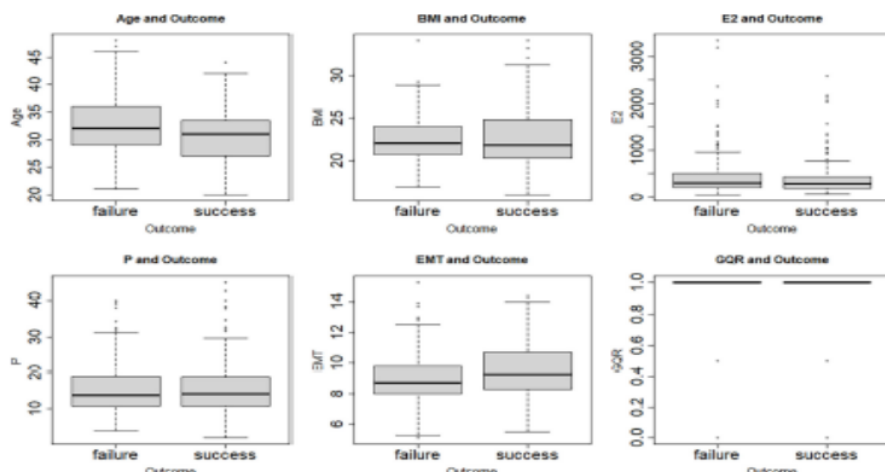
Intermediate IVF outcome	Set of features	Accuracy*	Recall**	Precision***	F1 score****
Number of retrieved oocytes	Age + BMI	52.2%	0.52	0.57	0.49
	Clinical data + age + BMI	69.4%	0.7	0.71	0.69
Number mature oocytes	Age + BMI	54.2%	0.53	0.59	0.51
	Clinical data + age + BMI	88.1%	0.88	0.88	0.87
Number of fertilized oocytes	Age + BMI	53.5%	0.52	0.56	0.5
	Clinical data + age + BMI	77.5%	0.78	0.79	0.77
Number of top-quality embryos	Age + BMI	52.9%	0.52	0.57	0.5
	Clinical data + age + BMI	85.7%	0.86	0.86	0.85

Εικ. 1 : Παράθεση κλινικών μεταβλητών για εκπαίδευση μοντέλων.

Η τεχνητή νοημοσύνη (AI) και η μηχανική μάθηση (ML) κερδίζουν γρήγορα έδαφος στην πρόβλεψη της ανθρώπινης γονιμότητας. Σε αντίθεση με τις στατιστικές αναλύσεις, οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης μπορούν να λάβουν υπόψη σύνθετες συσχετίσεις μεταξύ διαφορετικών παραμέτρων και ως επακόλουθο μπορούν να αξιοποιήσουν καλύτερα τη συνέργεια μεταξύ αυτών των συσχετιζόμενων παραμέτρων. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε μοντέλα TN χρησιμοποιούνται και παράμετροι που δεν συνδέονται άμεσα με τα αποτελέσματα των θεραπειών και βελτιώνουν τις επιδόσεις. Τα υπολογιστικά μοντέλα χωρίς αμφιβολία, μπορούν να προσδιορίσουν πολύπλοκες, μη γραμμικές συσχετίσεις που δεν μπορούν να εντοπιστούν με άλλες προσεγγίσεις (Barnett-Itzhaki, Z., 2020).

Πρόβλεψη επίτευξης κύησης έπειτα από φρέσκια εμβρυομεταφορά

Ο πρωταρχικός στόχος της επιστημονικής μελέτης του Liou R. et al., (2021) ήταν να αναδείξει την προβλεπτική ικανότητα τεσσάρων μοντέλων μηχανικής μάθησης που αφορούσε την επίτευξη κύησης έπειτα από φρέσκια εμβρυομεταφορά. Το δείγμα αποτέλεσαν τα κλινικά δεδομένα 401 γυναικών, οι οποίες υποβλήθηκαν σε κατεψυγμένη εμβρυομεταφορά (Frozen Embryo Transfer – FRET). Τα κλινικά στοιχεία που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη ως δεδομένα εκπαίδευσης των ταξινομητών ήταν : η ηλικία των γυναικών, ο ΔΜΣ, το πρωτόκολλο προετοιμασίας ενδομητρίου, ο αριθμός μεταφερθέντων εμβρύων ανά κύκλο, ο αριθμός εμβρύων καλής ποιότητας ανά κύκλο, η ημέρα των εμβρύων (D3 ή D5), οι τιμές της οιστραδιόλης ορού την ημέρα της ET, οι τιμές της προγεστερόνης την ημέρα της ET, το πάχος του ενδομητρίου και τέλος ο τύπος της υπογονιμότητας (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής) (Εικ.2). Οι ταξινομητές **Logistic Regression (LR)**, **Support Vector Machine (SVM)**, **Decision Tree (DT)** και **Random Forest (RF)** συγκρίθηκαν στις επιδόσεις τους χρησιμοποιώντας την ακρίβεια, την ευαισθησία, την ειδικότητα και το θετικό/αρνητικό προγνωστικό ποσοστό.



Εικ. 2 : Ταξινόμηση κλινικών μεταβλητών σε επιτυχείς και ανεπιτυχείς.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα, εκείνα εξήχθησαν σε δύο κατηγορίες : στις κλινικές εγκυμοσύνες (επιτυχείς) και στις μη κλινικές εγκυμοσύνες (ανεπιτυχείς). Μεταξύ των ασθενών με έμβρυα καλής ποιότητας, το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης (επιτυχής) της FRET ήταν περίπου 70% όταν το ενδομήτριο ήταν παχύτερο από 9,6 mm. Ωστόσο το ποσοστό μειωνόταν σε 50% όταν το πάχος αυτού κυμαινόταν σε μικρότερο από 9,6mm. Για τις ασθενείς χωρίς καλής ποιότητας έμβρυο, το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης (επιτυχίας) της FRET ήταν περίπου 10%. Από την έρευνα προέκυψε ότι γυναίκες μικρότερης ηλικίας είχαν μεγαλύτερα ποσοστά επιτυχών κλινικών κύησης. Επίσης τα καλής ποιότητας έμβρυα και το ποσοστό πρωτοπαθούς υπογονιμότητας στην ομάδα της κλινικής εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα της ομάδας μη κλινικής εγκυμοσύνης (93,4% έναντι 82,0% και 57,4% έναντι 44,7% αντίστοιχα).

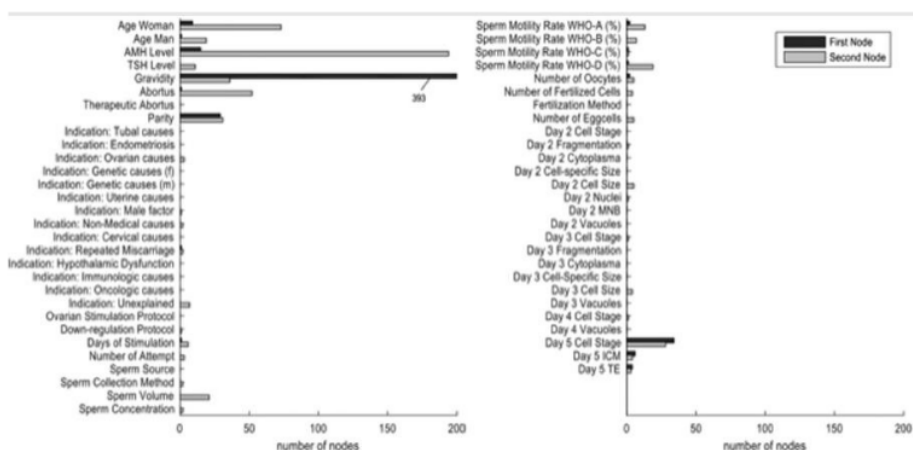
Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μηχανική μάθηση και οι αλγόριθμοι είναι κατάλληλοι για την πρόβλεψη της έκβασης της εγκυμοσύνης μετά τη FRET. Χρήσιμη θα ήταν η υιοθέτησή τους, καθώς συνεπικουρούν τους επαγγελματίες υγείας και έχουν μεγάλη προγνωστική ικανότητα η οποία μειώνει το στρες των υπογόνιμων ζευγαριών μέχρι την διενέργεια του τεστ κύησης και αναπτύσσει πιο ρεαλιστικές προσδοκίες **όσον αφορά τα αποτελέσματα των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης** (Liu, R., 2021).

Πρόβλεψη εμφύτευσης μονήρων βλαστοκύστεων

Η υπεροχή των αλγόριθμων μηχανικής μάθησης να μπορούν να λάβουν υπόψη τους λεπτούς δεσμούς μεταξύ των μεταβλητών **για την πρόβλεψη του αποτελέσματος της εξωσωματικής γονιμοποίησης** τους καθιστά ευρέως χρησιμοποιούμενους στην κλινική πράξη. Η κλινική

εφαρμογή τους είναι ευρεία καθώς κατορθώνουν να συνδυάζουν τα εμβρυικά χαρακτηριστικά με τα μητρικά δεδομένα αλλά και τον ανδρικό παράγοντα (όσον αφορά την γονιμοποίηση και αξιολόγηση των εμβρύων) για να προβλέπουν με ακρίβεια την εμφύτευση των εμβρύων στους κύκλους μονήρων εμβρυομεταφορών. Η ανάγκη πρόβλεψης της εμφύτευσης των μονήρων βλαστοκύστεων πριν την μεταφορά τους με τη βοήθεια των αλγορίθμων συντελεί στην ανάπτυξη μοντέλων μηχανικής μάθησης με αυξημένη προβλεπτική ικανότητα.

Η ηλικία της ασθενούς, η τιμή της ορμόνης AMH, το πρωτόκολλο διέγερσης, **ο αριθμός των ωαρίων που λήφθηκαν**, **ο αριθμός των γονιμοποιημένων ωαρίων**, αφορούν τον μητρικό παράγοντα προς διερεύνηση σε συνάρτηση με τα μορφολογικά εμβρυικά χαρακτηριστικά όπως η παρουσία κενотоπίων την 3^η ημέρα γονιμοποίησης, το κυτταρικό στάδιο ανάμεσα στην 4^η και 5^η ημέρα γονιμοποίησης, και οι βαθμοί αξιολόγησης των κυτταρικών δομών της εσωτερικής κυτταρικής μάζας (Inner Cell Mass – ICM) και τροφεκτοδέρματος (Trophectoderm –TE). Επιπρόσθετα, χρειάζεται να καταγραφεί ότι αλγόριθμοι όπως τα δέντρα απόφασης υπό το πρίσμα της αξιολόγησης της ποιότητας των εμβρύων στο σύνολό τους λαμβάνουν υπόψη και μεταβλητές που σχετίζονται με τον ανδρικό παράγοντα όπως ο όγκος του σπέρματος που συλλέχθηκε, καθώς και η μορφολογία και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Εικ.3).



Εικ. 3 : Σύνολο μεταβλητών για εκπαίδευση μοντέλων με σκοπό την πρόβλεψη επιτυχίας.

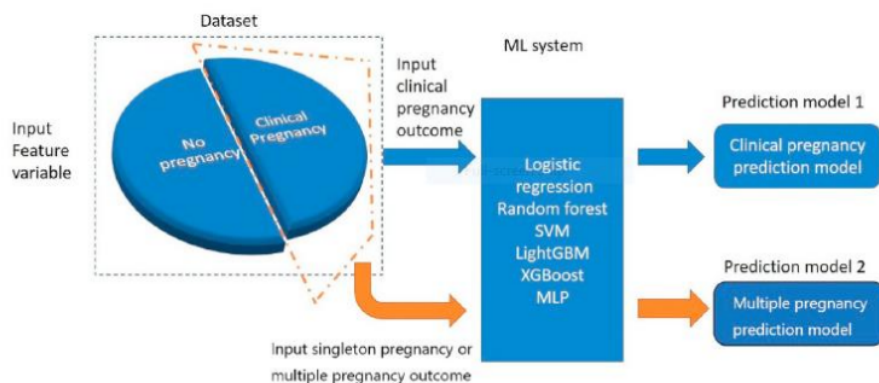
Λαμβάνοντας υπόψη ότι η πολιτική της εμβρυομεταφοράς ενός εμβρύου (Single Embryo Transfer) εφαρμόζεται ολοένα και περισσότερο στην κλινική πράξη **για να αποφευχθούν οι επιπλοκές που σχετίζονται με την πολύδυμη κύηση**, η χρήση ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης για

την πρόβλεψη της συνεχιζόμενης εμφύτευσης βελτιώνει σημαντικά την απόδοση σε σύγκριση με τα κλασικά μοντέλα πρόβλεψης που βασίζονται σε οπτικές και υποκειμενικές κρίσεις ή στατιστικές πιθανοτήτων (Blank, C., 2019).

Πρόβλεψη πιθανότητας κύησης και πολύδυμης κύησης

Είναι γεγονός ότι η TN μπορεί να διαχειριστεί μεγάλο όγκο δεδομένων και επομένως ενδείκνυται για την πρόβλεψη της έκβασης της εξωσωματικής γονιμοποίησης μέσα από εξειδικευμένα μοντέλα ανάλυσης μεταβλητών που προβλέπουν την πιθανότητα της κύησης αλλά και την πιθανότητα των πολύδυμων κυήσεων έπειτα από μεταφορά περισσότερων από ένα εμβρύων.

Πρόσφατη αναδρομική μελέτη συνέλεξε 949 ιατρικούς φακέλους ασθενών που υποβλήθηκαν σε πράξεις ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής – ωοληψία και φρέσκια εμβρυομεταφορά. Έξι ταξινομητές μεταξύ των οποίων η λογιστική παλινδρόμηση (LR), το τυχαίο δάσος (RF), η μηχανή υποστήριξης διανυσμάτων (SVM), το LightGBM, το XGBoost και πολυστρωματικό perceptron (MLP) εξέτασαν 40 είδη δεδομένων όπως δημογραφικά στοιχεία ασθενών, κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης, μορφολογικά στοιχεία εμβρύου και τον αριθμό των μεταφερθέντων εμβρύων. Η εξαγωγή των αποτελεσμάτων γινόταν σε δυο ομάδες : α) η πρόβλεψη της κύησης και β) πρόβλεψη της πολύδυμης κύησης σε όσα περιστατικά βρέθηκαν στην πρώτη ομάδα θετικά (Εικ. 4). Για την πρώτη εκτίμηση οι ταξινομητές εξέτασαν 20 χαρακτηριστικά όπως η ηλικία του ζευγαριού, η διάρκεια υπογονιμότητας, ο αριθμός προηγούμενων αποτυχημένων προσπαθειών, η αιτία υπογονιμότητας κα. Από τους 949 κύκλους συνολικά, οι 380 προέκυψαν με θετική πρόγνωση κύησης. Στη δεύτερη ταξινόμηση από τα προγνωστικά μοντέλα οι 257 κύκλοι αφορούσαν μονήρεις κυήσεις και οι 123 κύκλοι πολύδυμες.



Εικ. 4 Σχεδιασμός προτεινόμενου μοντέλου για την πρόβλεψη κλινικής και πολύδυμης κύησης.

Η λογική του προγνωστικού μοντέλου βρίσκεται πολύ κοντά στη συλλογιστική σκέψη των κλινικών ιατρών, η οποία πρώτα επιβεβαιώνει την ύπαρξη κύησης και έπειτα το ενδεχόμενο της πολύδυμης αφού πρώτα υπολογίσει την ποιότητα και τον αριθμό των μεταφερόμενων εμβρύων. Το μοντέλο πρόβλεψης τεχνητής νοημοσύνης μπορεί να παρέχει εξατομικευμένη πρόβλεψη αποτελέσματος, σωστά πριν την εμβρυομεταφορά, και μπορεί να καθορίζει τον κατάλληλο αριθμό εμβρύων προς μεταφορά. Ακόμη, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου πολύδυμης εγκυμοσύνης, αλλά παρόλα αυτά συμβάλει στη διατήρηση της βέλτιστης πιθανότητας εγκυμοσύνης (Wen, J. Y., 2022).

3.6 Εργαλεία προβλεπτικής ανάλυσης για δύσκολες καταστάσεις υπογονιμότητας

Συστήματα TN μπορούν να αναλύσουν μεγάλα σετ δεδομένων από περίπλοκες περιπτώσεις υπογονιμότητας, προσφέροντας προβλεπτικά μοντέλα που βοηθούν τους ειδικούς να κατανοήσουν καλύτερα τις πιθανές αιτίες της υπογονιμότητας και να σχεδιάσουν τις πιο αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Πρόβλεψη της επιτυχούς ή ανεπιτυχούς ανάκτησης σπέρματος με χειρουργική τεχνική TESE σε ασθενείς με αζωοσπερμία

Ως αζωοσπερμία ορίζεται η απουσία σπερματοζωαρίων στο σπέρμα και αποτελεί την πιο σοβαρή ίσως μορφή ανδρικής υπογονιμότητας. Η συχνότητα της στους μη γόνιμους άνδρες κυμαίνεται στο 10% των περιπτώσεων. Διακρίνεται σε αποφρακτική λόγω απόφραξης της επιδιδυμίδας από φλεγμονώδη παράγοντα (15-20%) και μη αποφρακτική αζωοσπερμία με σοβαρή μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων λόγω παθολογικής σπερματογένεσης από τους όρχεις (80-85%). Η πρόγνωση και η θεραπεία εξαρτώνται από την αιτιολογία και τον τύπο της, ενώ η αποκατάσταση της γονιμότητας είναι εφικτή με τη συμβολή της χειρουργικής εξαγωγής σπέρματος από τους όρχεις - TESE. Καθώς αυξάνονται τα ποσοστά ανδρικής υπογονιμότητας λόγω αζωοσπερμίας, αυξάνει και η ανάγκη για την ανάπτυξη μοντέλων πρόβλεψης της επιτυχούς ή ανεπιτυχούς ανάκτησης σπέρματος στους ως άνω ασθενείς.

Σε πρόσφατη εργασία, οι κλινικοί παράμετροι ασθενών, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού κρυπορχίας και ορχίτιδας, προηγούμενης λοίμωξης από ΣΜΝ, θεραπεία έναντι καρκίνου (ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία), χειρουργικές επεμβάσεις, triplex οσχέου για μέτρηση όγκου κυρσοκήλης και υδροκήλης, ορμονικό προφίλ των FSH, LH, Testosterone, μοριακός έλεγχος στο χρωμόσωμα Y, όγκος και Ph σπέρματος καθώς επίσης και δημογραφικά στοιχεία όπως ηλικία,

ΔΜΣ, βάρος και κάπνισμα αποτελούν τα δεδομένα 119 ασθενών που υποβλήθηκαν σε TESE αλλά και τα δεδομένα εισόδου για τον αλγόριθμο μηχανικής μάθησης Gradient-boosted Trees - GBT με σκοπό την πρόβλεψη της παρουσίας ή απουσίας σπερματοζωαρίων στις βιοψίες όρχεων που στηρίζονται αποκλειστικά στις κλινικές μεταβλητές και όχι στις ιστοπαθολογικές (Εικ. 1).

Table II Multivariate logistic regression model for the prediction of successful TESE.

Variable	Odds ratio	95% CI for odds ratio	P-value
Age (years)	1.10	1.03–1.19	0.01
Presence of Y chromosome microdeletions or Klinefelter syndrome	5.93	0.65–54.37	0.12
FSH levels (mIU/ml)	0.99	0.95–1.03	0.64
Testosterone levels (mIU/ml)	1.08	0.98–1.20	0.13
Mean testicular volume	1.03	0.89–1.18	0.71
Active smoking	0.91	0.33–2.51	0.86

Εικ. 1 : Κλινικές παράμετροι επιτυχούς TESE σύμφωνα με το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

Από την πειραματική ανάλυση, 78 ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία ανευρέθηκαν με παρουσία σπερματοζωαρίων έπειτα από TESE χάρις τον αλγόριθμο GBT, ο οποίος πέτυχε ευαισθησία 91% και ειδικότητα 51%. Η επικύρωση της προβλεψιμότητας του μοντέλου επιβεβαιώθηκε από τη σύμφωνη γνώμη των εμβρυολόγων, οι οποίοι εκτίμησαν τις βιοψίες στο μικροσκόπιο εμβρυολογικού εργαστηρίου. Το μοντέλο λόγω της ισχυρής προγνωστικής ισχύος ενδείκνυται για εφαρμογή στην κλινική πράξη για τα ταχεία αποτελέσματα στις διενεργούμενες βιοψίες αλλά και στην αποτροπή πραγματοποίησης μελλοντικών επεμβάσεων εφόσον από την εκτίμηση των κλινικών δεδομένων δεν υπάρχει πρόβλεψη για ανεύρεση σπέρματος στο δείγμα (Zeadna, A., 2020).

Εκτίμηση εμφάνισης συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS)

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) αντιπροσωπεύει μια κρίσιμη κατάσταση στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγική τεχνολογία (ART), που χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων όπως διόγκωση ωοθηκών, διάταση της κοιλιάς, ναυτία, αγγειακή διαπερατότητα κα. Το OHSS εμφανίζεται συνήθως μετά από διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες είτε στην πρόωμη ωχρινική φάση είτε στην έναρξη της εγκυμοσύνης όταν πραγματοποιείται φρέσκια εμβρυομεταφορά. Το OHSS μπορεί να είναι ήπιο, μέτριο ή σοβαρό με μεγάλες επιπτώσεις και να χρίζει νοσηλείας. Ενώ οι κλινικοί γιατροί στηρίζονται στη εμπειρία τους για την τροποποίηση της δόσης γοναδοτροπινών προς αποφυγή του OHSS, τα μοντέλα μηχανικής μάθησης αυτοματοποιημένα από τις κλινικές μεταβλητές προβλέπουν την επίπτωση

εμφάνιση μεταξύ των ασθενών αλλά και τους κυριότερους παράγοντες που σχετίζονται με το σύνδρομο.

Προσωπικές πληροφορίες (ηλικία, βάρος, ύψος), λεπτομέρειες κύκλου, υπογονιμότητας και θεραπείας (συχνότητα έμμηνου ρύσεως, διάρκεια υπογονιμότητας, αριθμός μονάδων φαρμάκων που καταναλώνονται, είδος ενεργοποίησης, τύπος ανταγωνιστή GnRH, διάρκεια διέγερσης, ιστορικό προηγούμενης κύησης, είδος υπογονιμότητας), μεταβλητές ωθηκικής απόκρισης (αριθμός ωοθυλακίων, αριθμός και ποιότητα ωαρίων, ώριμα ωάρια MII, ωοκύτταρα GV), πληροφορίες εμβρυϊκής ανάπτυξης (αριθμός και ποιότητα εμβρύων), εκτιμήσεις σπέρματος (κινητικότητα και μορφολογία σπέρματος), προηγούμενο ιστορικό OHSS (ανώδυνη, ήπια, μέτρια, σοβαρή) είναι οι κλινικοί παράμετροι για την εκπαίδευση των μοντέλων δέντρων αποφάσεων, λογιστικής παλινδρόμησης, SVM, XGBoost, LightGBM, Ridge Regression, KNN και SGD, οι οποίοι προβλέπουν την εμφάνιση ή όχι συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών.

Το πλαίσιο ML με τους παραπάνω αλγόριθμους ενσωματώνει το Ray Tune για συντονισμό των πολλών υπερπαραμέτρων και τις παραλλαγές SMOTE για την αντιμετώπιση της ανισορροπίας δεδομένων. Η ανάλυση SHAP εντοπίζει τους βασικούς παράγοντες εμφάνισης του OHSS: χρήση ανταγωνιστών GnRH, μεγαλύτερη διέγερση, παράγοντες γυναικείας υπογονιμότητας, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, αυξημένο βάρος, ενεργοποιητές hCG και ο αυξημένος αριθμός εμβρύων προς μεταφορά. Το προηγμένο πλαίσιο ML με τις εξαιρετικές μετρικές ακριβείας, ανάκλησης και ευαισθησίας κάλλιστα συνίσταται για άμεση εφαρμογή στην κλινική πράξη. Αποτρέποντας την εμφάνιση του συνδρόμου OHSS, αυξάνεται η ασφάλεια εφαρμογής των μεθόδων αναπαραγωγής και τα ποσοστά επιτυχίας εμβρυομεταφορών (Ziaee, A., 2024).

Διάγνωση ενδομητρίωσης ως αιτία ανεξήγητης υπογονιμότητας

Η ενδομητρίωση είναι μία συχνά επώδυνη κατάσταση, κατά την οποία ιστός ενδομητρίου ανευρίσκεται σε περιοχές εκτός της κοιλότητας της μήτρας, όπως στο εξωτερικό τμήμα της μήτρας, στις ωοθήκες, στις σάλπιγγες και στο περιτόναιο. Η ανάπτυξή της οδηγεί στην δημιουργία ουλώδους ιστού (συμφύσεις), που συχνά έχουν συνέπειες στη γονιμότητα. Η δημιουργία συμφύσεων στις σάλπιγγες, εμποδίζει τη διέλευση των ωαρίων και των σπερματοζωαρίων, επομένως γίνεται πιο δύσκολη η σύλληψη. Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μη φυσιολογική ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Υπάρχουν επίσης αυξανόμενες ενδείξεις ότι η ενδομητρίωση επηρεάζει την ποιότητα των ωαρίων, καθώς και τα αποθέματα των ωοθυλακίων στις ωοθήκες της. Μπορεί ακόμη, να μειώσει την ικανότητα εμφύτευσης των εμβρύων στο έδαφος της μήτρας και να αυξήσει τον κίνδυνο για αυτόματη αποβολή. Στα πλαίσια διερεύνησης ανεξήγητης υπογονιμότητας, η διάγνωση της ενδομητρίωσης βοηθά τους κλινικούς γιατρούς να λάβουν ορθότερες αποφάσεις

σχετικά με την αντιμετώπιση της νόσου, ειδικότερα όταν συμβαίνει με αυτοματοποιημένο και άμεσο τρόπο.

25
Τα μοντέλα ML όπως **Logistic Regression (LR)**, **Random Forest (RF)**, **Decision Tree (DT)**, **eXtreme Gradient Boosting (XGB)** και **hard/soft Voting Classifier** αποτελούν τεχνικές εκμάθησης συνόλου κλινικών παραμέτρων που σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση της νόσου, οι οποίες είναι : ιστορικό ενδομητρίωσης μητέρας/κόρης, ιστορικό χειρουργικής επέμβασης για ενδομητρίωση, ηλικία, ΔΜΣ, δυσμηνόρροια, κοιλιακός πόνος εκτός περιόδου, πόνος με ισχιαλγία, πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή, πόνος στη μέση εκτός περιόδου, επώδυνη αφόδευση, επώδυνη ούρηση κατά την έμμηνο ρύση, αίμα στα κόπρανα κατά την έμμηνο ρύση, ποιότητα ζωής, αριθμός μη ορμονικών θεραπειών για ίαση πόνου.

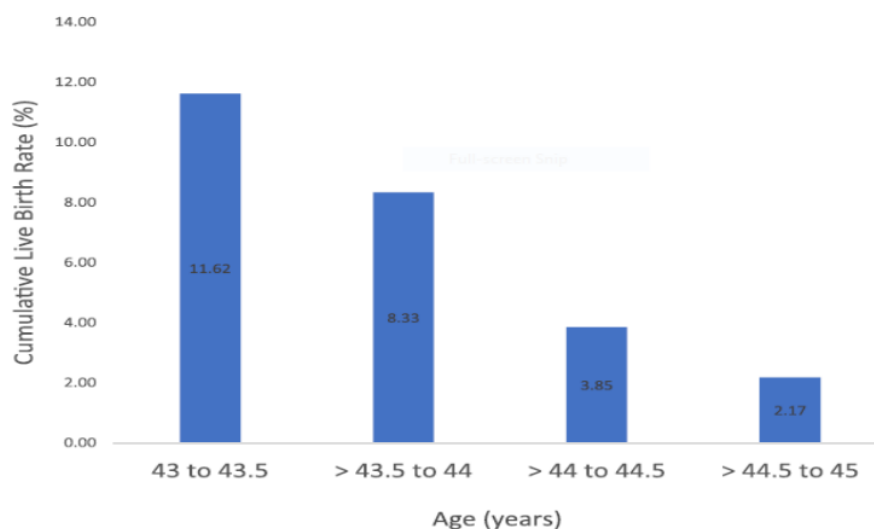
Με υψηλές μετρικές ακριβείας, ευαισθησίας και ανάκλησης, τα ML μοντέλα για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης, αμφισβητούν την τακτική συνάφεια της λαπαροσκόπησης ως διαγνωστικό μέσο για την επιβεβαίωση της νόσου και επομένως συνιστούν μια πραγματική αλλαγή παραδείγματος στην κλινική πρακτική. Η αυτοματοποιημένη μέθοδος διάγνωσης της ενδομητρίωσης χωρίς καθυστερήσεις, βοηθά τους γιατρούς να λάβουν αμεσότερα αποφάσεις εκλογής θεραπειας υπογονιμότητας που συνδέεται με τη νόσο, με στόχο ποιοτικότερα ωάρια, καλύτερα έμβρυα και ολοκληρωμένες κύσεις (Bendifallah, S., 2022).

Επιλογή αυτόλογης ή ετερόλογης εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες αυξημένης αναπαραγωγικής ηλικίας

Όλο και περισσότερες γυναίκες, κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες και κατά τις τελευταίες δεκαετίες, επιλέγουν να γίνουν μητέρες σε μεγαλύτερη αναπαραγωγική ηλικία. Συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολίες για την επίτευξη κύησης αφού όσο μεγαλώνει η ηλικία, τόσο μειώνεται η ωθητική εφεδρεία και ποιότητα του γενετικού υλικού, επομένως πλήθος αυτών προσφεύγουν σε τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Για τις ασθενείς και τους κλινικούς γιατρούς αποτελεί πρόκληση η επιλογή της αυτόλογης ή ετερόλογης εξωσωματικής γονιμοποίησης. Με απλά λόγια, είναι δύσκολη η απόφαση για μια γυναίκα μεγάλης ηλικίας να προβεί σε θεραπείες γονιμότητας χρησιμοποιώντας δικά της ωάρια ή λαμβάνοντας δανεικά από δότρια ωαρίων.

Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης όπως τα δέντρα αποφάσεων αξιολογούν τα βέλτιστα κριτήρια επιλογής για γυναίκες ηλικίας 43-45 ετών με την υψηλότερη πιθανότητα να επιτύχουν κύηση με δικά τους ωάρια ή να προσφύγουν στην επιλογή της δωρεάς ωαρίων. Σύμφωνα με τους αλγόριθμους, οι μεταβλητές που βρέθηκαν να σχετίζονται με την επιλογή της αυτόλογης ή ετερόλογης εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι: η ηλικία, ο ΔΜΣ, τα κυρίαρχα ωοθυλάκια, η φτωχή απόκριση των ωοθηκών στη διέγερση, τα γονιμοποιημένα ωάρια, ο αριθμός των εμβρύων

κορυφαίας ποιότητας και η προηγούμενη ολοκληρωμένη εγκυμοσύνη. Η καλή ανταπόκριση των ωοθηκών στη διέγερση αποτελεί τον καλύτερο παράγοντα διάκρισης και επιλογής συνιστώμενης θεραπείας καθώς και το βέλτιστο καθοριστικό παράγοντα για την πρόβλεψη της επίτευξης κύησης με ωάρια της ασθενούς. Η ηλικία της γυναίκας αποτελεί τον αμέσως επόμενο βασικό παράγοντα επιλογής και είναι άμεσα συνυφασμένη με την επιτυχία και την καλή έκβαση των ART, αφού γυναίκες άνω των 43,5 έχουν μηδενικές πιθανότητες επίτευξης κύησης με δικά τους ωάρια (Εικ.2).



Εικ. 2 : Συγκεντρωτικά ποσοστά ζώντων γεννήσεων ανά κύκλο έναρξης σε γυναίκες ηλικίας 43–45 ετών.

Συμπερασματικά, τα μοντέλα ML βοηθούν στη λήψη αποφάσεων σε κρίσιμα διλήμματα που αφορούν τις θεραπείες γυναικών μεγαλύτερης ηλικίας, αφού εξετάζοντας κλινικές μεταβλητές μπορούν να προβλέπουν εάν θα προκύψουν κυήσεις και γεννήσεις εμβρύων με δικά τους ωάρια πριν υποβληθούν σε θεραπείες. Τα μοντέλα ML βοηθούν τους κλινικούς γιατρούς να προσφέρουν εξατομικευμένη και αντικειμενική συμβουλευτική για τις δυνατότητες επιτυχίας με δικά τους ωάρια στις αυξημένης ηλικίας ασθενείς, ή την αναζήτηση δανεικών ωαρίων για μεγαλύτερα ποσοστά επίτευξης κύησης, εξοικονόμησης χρόνου και χρήματος (Bercovich, O., 2022).

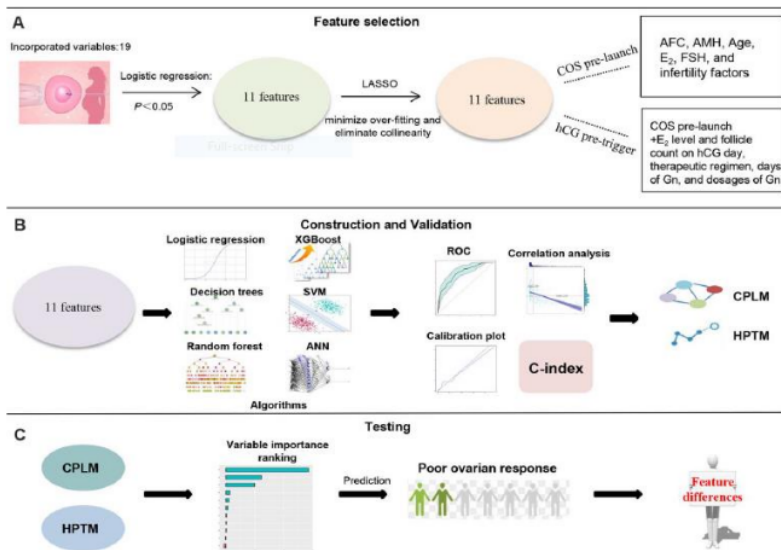
3.7 Εξατομικευμένη θεραπεία και πρόγνωση ανταπόκρισης

Χρησιμοποιώντας αλγόριθμους μάθησης, συστήματα TN μπορούν να προβλέψουν την ανταπόκριση ενός ασθενούς σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, επιτρέποντας την εξατομίκευση της θεραπείας με βάση τις συγκεκριμένες βιολογικές και φυσιολογικές συνθήκες του ασθενούς.

Πρόβλεψη φτωχής ωοθηκικής ανταπόκρισης (POR)

Η φτωχή ωοθηκική ανταπόκριση (POR), αναφέρεται στη φτωχή ανταπόκριση των ωοθηκών στη διέγερση με γοναδοτροπίνες και χαρακτηρίζεται από χαμηλό αριθμό αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ανάκτηση μικρού αριθμού ωαρίων, ακύρωση του κύκλου ή ακόμη και σε αποτυχημένη προσπάθεια γονιμοποίησης. Η πρόβλεψη της φτωχής ωοθηκικής ανταπόκρισης (POR) για εξατομικευμένη παρέμβαση είναι ένα κρίσιμο κλινικό ζήτημα και καθώς οι ανθρωπογενείς διαγνωστικοί τρόποι παραμένουν πολύ απλοί είναι επιτακτική ανάγκη η αυτόματη πρόβλεψή της.

Ορισμένοι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης, συμπεριλαμβανομένων του τυχαίου δάσους (RF), των δέντρων απόφασης, του eXtreme Gradient Boosting (XGBoost), της μηχανής διανυσμάτων υποστήριξης (SVM) και των τεχνητών νευρωνικών δικτύων (ANN) αποτελούν τη βάση για την δημιουργία δύο μοντέλων πρόγνωσης της φτωχής απόκρισης ωοθηκών: i) το μοντέλο CPLM (COS Pre-Launch Model) πριν από την έναρξη της ελεγχόμενης διέγερσης κατασκευασμένο με τη χρήση ANN για την επιλογή του καλύτερου δυνατά φαρμακευτικού πρωτοκόλλου και ii) μοντέλο HPTM (Hcg Pre-Trigger Model) πριν από την πρόκληση της τελικής ωοθυλακιορρηξίας, κατασκευασμένο με τη χρήση του τυχαίου δάσους για την επιλογή της δοσολογίας της ένεσης ενεργοποίησης. Κοινός στόχος και των δύο αποτελεί η αξιολόγηση της POR με βάση διαφορετικές απαιτήσεις (Εικ.1).



Εικ. 1: Σχηματική ροή εργασίας για πρόβλεψη φτωχής απόκρισης ωοθηκών.

Μεταβλητές του μοντέλου COS πριν από την έναρξη είναι οι: ηλικία, ΔΜΣ, αιτία υπογονιμότητας, διάρκεια υπογονιμότητας, τύπος υπογονιμότητας, AMH, βασικά επίπεδα ορμονών (E2, FSH και LH), AFC, πυελική χειρουργική επέμβαση. Μεταβλητές του μοντέλου hCG πριν από την έναρξη είναι: όλες οι μεταβλητές του μοντέλου COS και θεραπευτικό πρωτόκολλο, δοσολογία γοναδοτροπίνης, ημέρες διέγερσης, τιμή της E2 την ημέρα hCG, και αριθμός ωοθυλακίων την ημέρα hCG με διάμετρο ≥ 14 mm και στις δύο ωοθήκες.

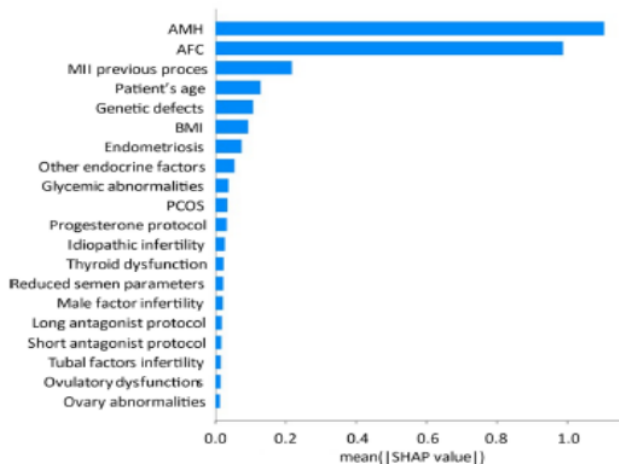
Οι τιμές των AMH, AFC, E2, αριθμού των ωοθυλακίων την ημέρα hCG, σύμφωνα με τα προγνωστικά μοντέλα συσχετίζονται στενά με την φτωχή απόκριση στη θεραπεία. Σε γενικές γραμμές τα μοντέλα μηχανικής μάθησης CPLM και HPTM μπορούν να προσφέρουν αποτελεσματική πρόβλεψη στην φτωχή απόκριση ωοθηκών για ασθενείς που υποβάλλονται σε τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) και έχει μεγάλες δυνατότητες για την καθοδήγηση της κλινικής θεραπείας της υπογονιμότητας όπως την υιοθέτηση διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων, τη μείωση της συνιστώμενης δόσης, την παρακολούθηση κύκλων πριν την χορήγηση διεγερτικών σκευασμάτων (Yan, S., 2021).

Διερεύνηση επιδράσεων δοσολογίας γοναδοτροπινών στην ανάκτηση ωαρίων MII στη διέγερση ωοθηκών

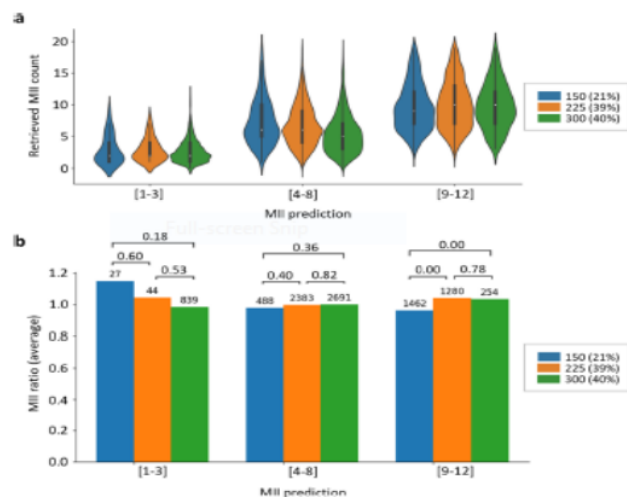
Η διέγερση των ωοθηκών με γοναδοτροπίνες είναι απαραίτητη για τη λήψη ώριμων ωαρίων (MII) προς γονιμοποίηση. Ο καθορισμός της βέλτιστης δόσης γοναδοτροπινών είναι υψίστης σημασίας για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητάς τους. Μοντέλα μηχανικής μάθησης προβλέπουν

τον αριθμό των ώριμων ωαρίων (MII) που ανακτώνται σε διεγερτικούς κύκλους αλλά και τη συνάφεια που αυτά έχουν με την συνιστώμενη δόση γοναδοτροπινών και βελτίωση των αποτελεσμάτων της διέγερσης των ωοθηκών.

Σε πρόσφατη μελέτη αναλύθηκαν τα δεδομένα 9598 διεγέρσεων ωοθηκών. Για την πρόβλεψη του αριθμού των ώριμων ωαρίων (MII) χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο ML, Light-GBM, το οποίο εξέτασε κλινικές μεταβλητές. Το μοντέλο Light-GBM απέδωσε ακριβείς προβλέψεις των ανακτηθέντων MII όπως αυτές συγκρίθηκαν με τον πραγματικό αριθμό ανακτημένων ωαρίων σε διαφορετικές δόσεις γοναδοτροπινών. Από την ανάλυση που στηρίχθηκε στην προσθετική επεξήγηση SHAP, προέκυψε ότι οι παράγοντες που συσχετίζονται αποκλειστικά με τον αριθμό των ώριμων ωαρίων που λήφθηκαν είναι η AMH και ο αριθμός των AFC (Εικ.2). Επιπρόσθετα, από τη μελέτη προκύπτει ότι ο αριθμός των ανακτηθέντων ωαρίων με την αυξημένη δόση γοναδοτροπινών είναι αντιστρόφως ανάλογα ποσά, αφού η αύξηση της δόσης των γοναδοτροπινών δεν οδήγησε σε μεγαλύτερο αριθμό ανακτηθέντων ωοκυττάρων MII. Ενδεικτικά, για ασθενείς που προβλέπεται να παράγουν αρκετά MII (9–12) τα καλύτερα αποτελέσματα μπορούν να αποκτηθούν όταν η ημερήσια συνιστώμενη δόση είναι 225 IU. Χαμηλότερες και υψηλότερες δόσεις καθίστανται λιγότερο αποτελεσματικές (Εικ.3).



Εικ. 2: Κατάταξη των σημαντικότερων χαρακτηριστικών για την πρόβλεψη ωαρίων MII από το μοντέλο μάθησης στηριζόμενο στην προσθετική εξήγηση (SHAP).



Εικ. 3: Αποτελέσματα επίδρασης αρχικής δόσης γοναδοτροπινών. Α) Συγκριτικές μετρήσεις ωοκυττάρων ΜΠ σε συνάρτηση με δόσεις των 150, 225 ή 300 IU/ ημέρα για διάστημα 1-3 ημερών διέγερσης. Β) Μέσος όρος αναλογίας ΜΠ σε τρεις ομάδες πρόβλεψης συγκριτικά με δόσεις γοναδοτροπινών.

Η καθοδήγηση της δοσολογίας των γοναδοτροπινών με στόχο την ανάκτηση του μέγιστου δυναμικού ώριμων ωαρίων προσφέρει τη δυνατότητα για υιοθέτηση λιγότερο επιθετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων, με τροποποιημένες διεγέρσεις, εξατομικευμένες στο απόθεμα των ωοθηκών και με μικρότερο κόστος θεραπείας. Άλλωστε σύμφωνα με τα μοντέλα ML, οι υψηλές δόσεις διεγερτικών φαρμάκων δεν ενισχύουν την ανάκτηση των ωαρίων, και μπορούν να αποβούν μοιραίες και επικίνδυνες προκαλώντας σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών στις γυναίκες με αυξημένο αριθμό AFC ενώ στις γυναίκες με εξαιρετικά χαμηλή AMH αποφαίνονται παντελώς αχρείαστες. Αναμφίβολα η εφαρμογή των μοντέλων στην κλινική πράξη έχει ως επίκεντρο την εξατομικευμένη φροντίδα της ασθενούς και την ασφάλεια της (Zieliński, K., 2024).

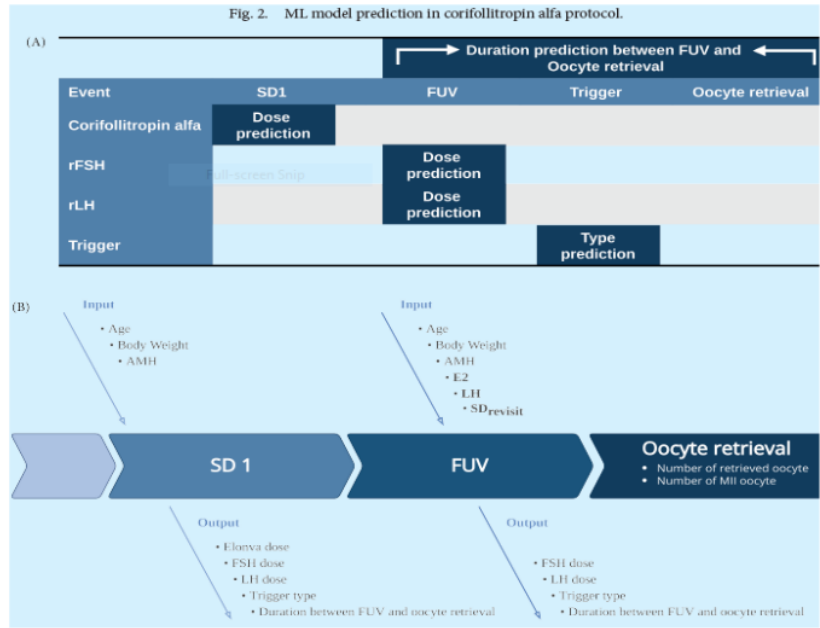
Πρόβλεψη του πρωτοκόλλου Corifollitropin alfa

Η εύρεση του καταλληλότερου θεραπευτικού πρωτοκόλλου διέγερσης είναι μια κρίσιμη διαδικασία καθώς συνδέεται άρρηκτα με τα αποτελέσματα της εφαρμογής της θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το πρωτόκολλο Corifollitropin alfa είναι ένα από τα πρωτόκολλα που είναι γνωστά ως μακράς δράσης και φιλικό προς τις ασθενείς καθώς χαρακτηρίζεται από μικρότερο αριθμό ενέσεων. Με τις μειωμένες υποδόριες ενέσεις που περιλαμβάνει το πρωτόκολλο, ενδέχεται να απαιτούνται συμπληρωματικές ημερήσιες δόσεις ανασυνδυασμένων γοναδοτροπινών

FSH και LH. Μέχρι πρότινος, η απόφαση των δόσεων βασίζονταν στην εμπειρία των γιατρών στηριζόμενη στην κλινική εικόνα, ωστόσο με την είσοδο της μηχανικής μάθησης στις ARTs, ερμηνεύσιμα μοντέλα ML προβλέπουν βασικές κλινικές προσαρμογές όπως τη δόση της κοριφολλιτροπίνης άλφα, τον τύπο ενεργοποίησης τελικής ωρίμανσης, τις δόσεις συμπληρωματικών φαρμάκων βραχείας δράσης FSH και LH, τη διάρκεια μεταξύ των επισκέψεων για επανέλεγχο και τον αριθμό ανακτηθέντων ωαρίων.

Στην αναδρομική μελέτη των Lai H., et al., (2023), τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά για ανάλυση περιελάμβαναν την ηλικία της μητέρας, το σωματικό βάρος, την τιμή της AMH, επίπεδα E2/LH ορού στα follow-up και την ημέρα του επανελέγχου. Η εργασία και ταξινόμηση των αριθμητικών μεταβλητών εκτελείται σε τρία στάδια : i) SD1 - για τον υπολογισμό της δόσης κοριφολλιτροπίνης άλφα και τις δόσεις συμπληρωματικών φαρμάκων FSH και LH, τον τύπο triggering, τον ορισμό της διάρκειας του επόμενου επανελέγχου, τον αριθμό ανακτηθέντων ωαρίων ii) FUV – για τις επόμενες δόσεις των φαρμάκων FSH και LH, τον τύπο triggering, τον ορισμό της διάρκειας του επόμενου επανελέγχου, τον αριθμό ανακτηθέντων ωαρίων, iii) Oocyte retrieval – για τον αριθμό των ληφθέντων ωαρίων και των ώριμων MII ωαρίων (Εικ.4).

Από την πειραματική διαδικασία πρόεκυψε ότι η δοσολογία της κοριφολλιτροπίνης άλφα βασίζεται κατά κύριο λόγο στο σωματικό βάρος. Η ανάλυση αποκαλύπτει ότι κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ο ορός E2 παρέχει την υψηλότερη συνεισφορά μεταξύ των δόσεων FSH, LH και το χρονικό διάστημα μεταξύ των επανελέγχων. Επιπρόσθετα, η τιμή της E2 μεταξύ των follow-up επισκέψεων αντανάκλα και το αριθμό των ανακτηθέντων ώριμων ωαρίων (MII). Για την αξιολόγηση της απόδοσης γενίκευσης τα μοντέλα ML στη μελέτη αξιολογήθηκαν με πενταπλή διασταυρωμένη επικύρωση. Για την εκτίμηση της απόδοσης, η καμπύλη (AUC) υπολογίστηκε για τις εργασίες ταξινόμησης, ενώ το μέσο απόλυτο σφάλμα (MAE) χρησιμοποιήθηκε για τις εργασίες παλινδρόμησης. Η τιμή της προσέγγισης SHAP χρησιμοποιήθηκε για την ερμηνεία – επεξήγηση των εξόδων από τα μοντέλα ML. Από τις αυξημένες μετρικές απόδοσης, αποδεικνύεται ότι το μοντέλο δύναται να λαμβάνει αποφάσεις ερμηνεύσιμες και εφάμιλλες με εκείνες των κλινικών γιατρών, αποτελώντας βοηθητικό εργαλείο τους στην πρακτική εφαρμογή (Lai, H. H, 2023).



Εικ.4: Σχεδιασμός μοντέλου ML για πρόβλεψη πρωτοκόλλου Corifollitropin alfa

Κεφάλαιο 4: Προκλήσεις και Εμπόδια

4.1 Τεχνικές δυσκολίες και προκλήσεις στην ενσωμάτωση της Τεχνητής Νοημοσύνης στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

4.1.1. Συλλογή και Διαχείριση Δεδομένων

¹⁸ Ένα από τα μεγάλα πλεονεκτήματα της ΑΙ είναι η ικανότητά της να ενσωματώνει μεγάλες ποσότητες ετερογενών δεδομένων, να τα εξετάζει αναγνωρίζοντας πρότυπα και να αναπτύσσει προγνωστικά μοντέλα και εργαλεία επιλογής με στόχο να συμβάλει στην λήψη αποφάσεων κατά την κλινική πράξη. Για την επίτευξη του στόχου, χρησιμοποιεί υπολογιστική ανάλυση τεράστιων συνόλων δεδομένων γεγονός που συνεπάγεται μεγάλες προκλήσεις - με τη μορφή μεροληψίας δεδομένων, ασφάλειας δεδομένων και ζητημάτων πρόσβασης και ιδιοκτησίας δεδομένων. Οι κυριότερες προκλήσεις που αφορούν τη συλλογή και διαχείριση δεδομένων, είναι:

- i. Ποιότητα και ποσότητα: η συλλογή υψηλής ποιότητας, ακριβών και συγκρίσιμων δεδομένων είναι υψίστης σημασίας. Άλλωστε, οι ταξινομητές αποφαινόμενοι ²⁷ τόσο καλοί όσο και τα δεδομένα στα οποία στηρίζονται. Εάν το μέγεθος του δείγματος που χρησιμοποιείται ως δεδομένα εκπαίδευσης ταξινομητών είναι μικρό, η ποικιλομορφία του δείγματος είναι ανεπαρκής ή η αναλογία μεταξύ των δειγμάτων προς εκπαίδευση και επικύρωση δεν είναι ισορροπημένη, συχνά έχει ως επακόλουθο την μεροληψία στο μοντέλο σχετικά με την παρακολούθηση και τη μάθηση, την χαμηλή γενίκευση του μοντέλου και κακή εφαρμογή στην κλινική πράξη. Οι περίπλοκοι βιοδείκτες και ετερογενείς παράμετροι για την αξιολόγηση της γυναικείας αναπαραγωγής κάνουν ιδιαίτερα εμφανές το πρόβλημα της ανισοροπίας των προγνωστικών μοντέλων (Chen, Z., 2022).

- ii. Ποικιλία: πολλές φορές, τα δεδομένα που συλλέγονται από διαφορετικά κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής διαφέρουν σε μορφή και ποιότητα, δυσκολεύοντας την ανάλυση. Στα πλαίσια αξιολόγησης των μοντέλων και καθώς τα πρότυπα για τις γυναικείες αναπαραγωγικές λειτουργίες ποικίλουν, θα πρέπει να καταβληθούν αυξημένες προσπάθειες για την ενοποίηση των προτύπων και των μεθόδων αποθήκευσης των πληροφοριών που υιοθετούνται από διάφορα ιδρύματα. Από την άλλη μεριά, συλλέγονται δεδομένα ενός μόνο κέντρου γεγονός που καθιστά τις πολυκεντρικές μελέτες δύσκολες αφού δεν είναι εφικτή η επέκταση του μεγέθους του δείγματος για μεγαλύτερη εκμάθηση των προγνωστικών μοντέλων και οι αναδρομικές κούρτες είναι μονόδρομος για την επικύρωση των μοντέλων αυτών (Chen, Z., 2022).
- iii. Συνάφεια: τα δεδομένα που συλλέγονται αρμόζουν να είναι συναφή και σχετικά με το αντικείμενο της διερεύνησης. Σε ορισμένες μελέτες οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται ως δεδομένα εισόδου για την εκπαίδευση μοντέλων, δεν σχετίζονται απόλυτα με το αποτέλεσμα που εξάγεται μετά την πειραματική διαδικασία, γεγονός που οδηγεί στην ανάπτυξη ιδιαίτερα πολύπλοκων μοντέλων που αφορούν μεν παθολογίες γυναικολογικών νοσημάτων αλλά δεν συσχετίζονται απόλυτα με τις θεραπείες γονιμότητας και παραπέμπουν σε εντελώς άσχετους συσχετισμούς (Riegler, M. A., 2021).
- iv. Αναλογία: για την αξιολόγηση των προγνωστικών μοντέλων της τεχνητής νοημοσύνης συνήθως χρησιμοποιούνται διαφορετικές μετρικές όπως η ακρίβεια, η ακρίβεια και η ευαισθησία. Όμως δεν είναι λίγες οι φορές που χρησιμοποιείται μόνο ένα μικρό υποσύνολο δεδομένων (ακόμη και εάν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα) για αυτό το σκοπό ή ακόμα και απλώς μια μεμονωμένη μετρική από τις παραπάνω για να αποφασιστεί εάν το μοντέλο αποτελεί καλό εργαλείο πρόγνωσης. Αυτού του είδους η αξιολόγηση κρίνεται ανεπαρκής, γεγονός που εγείρει αμφιβολίες για την αποδοτικότητα των μοντέλων και χρήση από την επιστημονική κοινότητα (Riegler, M. A., 2021).

Η ασφάλεια και η προστασία των ευαίσθητων δεδομένων των ασθενών είναι προτεραιότητα. Η συμμόρφωση με τις νομοθεσίες προστασίας δεδομένων και η εφαρμογή ασφαλών πρακτικών είναι κρίσιμη. Η χρήση της τεχνητής νοημοσύνης (TN) στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή προσφέρει σημαντικές ευκαιρίες για την αύξηση της αποτελεσματικότητας και της επιτυχίας των διαδικασιών, αλλά εγείρει και σημαντικά ζητήματα σχετικά με τη διαχείριση των προσωπικών δεδομένων. Ορισμένα από τα κύρια θέματα περιλαμβάνουν:

- i. Συγκατάθεση ασθενών: οι διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής συχνά απαιτούν την συλλογή μεγάλου όγκου ευαίσθητων δεδομένων, όπως γενετικά δεδομένα, ιατρικό ιστορικό και προσωπικές πληροφορίες των ασθενών. Είναι κρίσιμο να εξασφαλίζεται η συγκατάθεση των ασθενών για τη συλλογή και χρήση αυτών των δεδομένων. Ειδικά στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, οι περισσότεροι ασθενείς δεν συναινούν στην επεξεργασία των προσωπικών τους δεδομένων και μεταφόρτωση τους στο δίκτυο για αυτόματη ανάλυση, προτιμώντας την εκτίμηση και ανάλυση του προσωπικού γιατρού (Trollice, M. P., 2021).
- ii. Διαφάνεια και ενημέρωση: οι ασθενείς ³² πρέπει να ενημερώνονται πλήρως για τον τρόπο με τον οποίο θα χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα τους έπειτα από τη συγκατάθεση τους προς χρήση αυτών, τις τεχνολογίες TN που θα εφαρμοστούν πάνω στα δεδομένα τους και τα πιθανά πλεονεκτήματα και ρίσκα έπειτα από τη χρήση των προσωπικών στοιχείων. Ακόμη, οι αλγόριθμοι TN που χρησιμοποιούνται πρέπει να είναι απόλυτα διαφανείς και να μπορούν να εξηγηθούν στους ασθενείς για τον τρόπο που διεργάζονται τα δεδομένα (Hickman, C. F. L., 2020).
- iii. Ασφάλεια και πρόσβαση δεδομένων: η ασφάλεια των δεδομένων είναι ύψιστης σημασίας. Τα δεδομένα πρέπει να αποθηκεύονται σε λογισμικά αυξημένης ασφαλείας και να προστατεύονται από μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση οποιουδήποτε διαχειριστή ή διαρροών. Επιπρόσθετα, θα πρέπει οι ασθενείς να έχουν το δικαίωμα στην πρόσβαση των δεδομένων έπειτα από την επεξεργασία τους και να διορθώνουν λάθη και ανακρίβειες που σημειώθηκαν κατά την πειραματική διαδικασία (Trollice, M. P., 2021).
- iv. Ανωνυμία: για να προστατευθεί η ιδιωτικότητα των ασθενών, τα δεδομένα πρέπει να καταγράφονται στο σύστημα ανώνυμα ή κωδικοποιημένα, ¹² ώστε να μην είναι δυνατός ο εντοπισμός της ταυτότητας του ατόμου από τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για έρευνα ή ανάλυση. Επιπρόσθετα, η χρήση δεδομένων από δημόσια dataset, ενδείκνυται για την προστασία των προσωπικών πληροφοριών των ασθενών και ευρεία χρήση τους από περισσότερα προγνωστικά μοντέλα (Hickman, C. F. L., 2020).
- v. Συμμόρφωση ως προς τον Κανονισμό: οι διαδικασίες ¹¹ πρέπει να συμμορφώνονται με τους κανονισμούς για την προστασία των προσωπικών δεδομένων, όπως ο Γενικός Κανονισμός

για την Προστασία Δεδομένων (GDPR) στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Αυτό προϋποθέτει ότι τα δεδομένα συλλέγονται, επεξεργάζονται και αποθηκεύονται με τρόπο που συμμορφώνεται με τους νόμους (Hickman, C. F. L., 2020).

4.1.2 Ανάπτυξη και Εκπαίδευση των μοντέλων Μηχανικής Μάθησης

Η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στον τομέα της ανθρώπινης αναπαραγωγής καθημερινά, γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη, με σκοπό να συμβάλει άμεσα και αποτελεσματικά στα ζητήματα γονιμότητας νέων ζευγαριών. Παρόλα αυτά, δεν παύουν να υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες και προκλήσεις για την ανάπτυξη και εκπαίδευση των προγνωστικών μοντέλων κατά την πειραματική διαδικασία και χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης πριν αυτά εφαρμοστούν στην έρευνα και κλινική πρακτική. Τα κυριότερα τεχνικά ζητήματα που αφορούν τους αλγόριθμους πρόβλεψης, είναι:

- i. Προεπεξεργασία και επάρκεια δεδομένων: οι τεχνικές μηχανικής και βαθιάς μάθησης στηρίζονται στην αναγνώριση προτύπων για να εξάγουν αποτελέσματα που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση και θεραπεία. Ο καθορισμός των δεδομένων, η διόρθωση των λαθών και η τυποποίηση των δεδομένων σε ενιαία πρότυπα συμβάλουν στην ομαλή λειτουργία των αλγορίθμων χωρίς επισφαλή αποτελέσματα. Η απόδοση των μοντέλων ML σχετίζεται κατά κύριο λόγο με την ποσότητα και την ποιότητα των προς ανάλυση δεδομένων. Οι αλγόριθμοι της βαθιάς μάθησης, απαιτούν σημαντικό όγκο δεδομένων για εκπαίδευση και μπορεί να έχουν κακή απόδοση εάν τα δεδομένα είναι ανεπαρκή, οδηγώντας σε λανθασμένες αποφάσεις στην κλινική πρακτική. Η διαχείριση των ελλিপών ή ατελών δεδομένων είναι επίσης σημαντική για την εξασφάλιση της αξιοπιστίας των αλγορίθμων. Αξίζει ακόμη να ειπωθεί ότι, η δυνατότητα επιλογής συγκεκριμένων από τη συλλογή δειγμάτων μπορεί να οδηγήσει σε κακή απόδοση των μοντέλων ML στο κλινικό περιβάλλον. Για το λόγο αυτό, είναι ιδιαίτερα σημαντική η συλλογή και κοινή χρήση δεδομένων, τα οποία είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα και επιφέρουν αποτελέσματα υψηλής ακριβείας (Chow, D. J., 2021).
- ii. Επιλογή μοντέλου: από το πλήθος των διαθέσιμων μοντέλων για πρόγνωση, είναι ιδιαίτερα σημαντική η επιλογή του καταλληλότερου για την επεξεργασία των δεδομένων της εκάστοτε έρευνας για την επίτευξη των καλύτερων αποτελεσμάτων και επικύρωσης με υψηλές μετρικές της συνιστώμενης μεθόδου. Στα πλαίσια επίτευξης της βέλτιστης

απόδοσης του αλγορίθμου είναι ιδιαίτερα σημαντική η ρύθμιση των υπερπαραμέτρων που θα προσδώσουν τα μέγιστα αποτελέσματα (Wang, R., 2019).

- iii. Επικύρωση και δοκιμή: οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης όπως SVM, Decision Trees και νευρωνικά δίκτυα έχουν δοκιμαστεί με ευρεία χρήση και έχουν επιτύχει καλά αποτελέσματα σε πειραματικές διαδικασίες. Ωστόσο, οι υπερσύγχρονοι αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης, βρίσκονται ακόμα σε νεότερο στάδιο εφαρμογής και δεν έχουν ερευνηθεί επαρκώς. Υπάρχουν ελαττώματα που σχετίζονται με την εφαρμογή της ΑΙ σε κλινικές δραστηριότητες. Εξαιτίας αυτού, είναι επιτακτική ανάγκη να υπάρχει λεπτομερής σχεδιασμός, επικύρωση με διάφορες τεχνικές και αποτίμηση της απόδοσης των μοντέλων DL πριν την εφαρμογή τους (Wang, R., 2019).
- iv. Επανεκπαίδευση: η τεχνητή νοημοσύνη απαιτεί συχνά επανεκπαίδευση κατά τη μετάβαση από ένα δείγμα σε άλλο ή κατά τη μετάβαση από μια μέθοδο απεικόνισης σε άλλη, η διαδικασία αυτή μπορεί να αποβεί χρονοβόρα και δαπανηρή. Ωστόσο, αυτό το εμπόδιο μπορεί να ξεπεραστεί μέσω της μη επιβλεπόμενης μάθησης, όπου ο ίδιος ο αλγόριθμος είναι σε θέση να μάθει πώς να εξάγει χαρακτηριστικά με βέλτιστη προγνωστική ακρίβεια για εφαρμογή στην επιστημονική κοινότητα (Chow, D. J., 2021).
- v. Επαναληψιμότητα: η πολυπλοκότητα των μεθόδων που εφαρμόζονται κατά την πειραματική διαδικασία και η έλλειψη μεθοδολογικής διαφάνειας των μοντέλων βαθιάς μάθησης είναι οι κυριότεροι παράγοντες που περιορίζουν την επαναληψιμότητα των αναλύσεων της τεχνητής νοημοσύνης. Το γεγονός αυτό, περιορίζει τη δυνατότητα μεταφοράς των μεθόδων σε άλλα σύνολα δεδομένων για διενέργεια αντίστοιχων ερευνών που ανήκουν σε διαφορετικές δικαιοδοσίες (Tachkov, K., 2022).
- vi. Εκπαίδευση προσωπικού : στα πλαίσια της συνεχιζόμενης εκπαίδευσης και καθώς τα δεδομένα και οι εξελίξεις μεταβάλλονται με εξαιρετικά γρήγορους ρυθμούς στην ανάπτυξη της τεχνητής νοημοσύνης, είναι αναγκαίο να υπάρχει αδιάκοπη εκπαίδευση του προσωπικού που διαχειρίζεται τη συλλογή των δεδομένων αλλά και τον σχεδιασμό των προγνωστικών μοντέλων σχετικά με τις νέες τεχνολογίες που αναπτύσσονται ολοένα και περισσότερο. Οι μονάδες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και το επιστημονικό τους προσωπικό που εμπλέκονται στη δημιουργία, την επικύρωση και την επίβλεψη των αλγορίθμων ML θα πρέπει να φέρουν υψηλή εξειδίκευση και επαγγελματισμό και να είναι

υπεύθυνοι για τα αποτελέσματα αλλά και τη διαχείριση των πιθανών λαθών που ανακύπτουν έπειτα από την εφαρμογή των προγνωστικών εργαλείων στην κλινική τους ρουτίνα (Kohli, M., 2017).

- vii. Αξιολόγηση πριν την εφαρμογή: τα αποτελέσματα και οι αποφάσεις που εξάγονται από την τεχνητή νοημοσύνη μπορούν να βασίζονται σε πλήθος υποπαραμέτρων και ορισμένους πολύπλοκους υποκείμενους μηχανισμούς που συχνά είναι δύσκολο ή και αδύνατο να εξηγηθούν. Τα μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης απλώς αξιολογούν εικόνες ή κλινικές μεταβλητές χωρίς να κατανοούν την αιτιότητα, ή τη συσχέτιση. Εξαιτίας αυτού, τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης και τα ίδια τα μοντέλα πρέπει να αναλυθούν μαζί με ειδικούς του τομέα για να αποφευχθούν παραπλανητικά αποτελέσματα. Οι επιστήμονες υγείας λαμβάνοντας τα αποτελέσματα πάντα θα πρέπει να εξετάζουν εάν αυτά απέχουν ή συνάδουν με το αληθινό κλινικό περιβάλλον (Stewart, J., 2018).
- viii. Επεκτασιμότητα: μέχρι στιγμής, η συμβολή της τεχνητής νοημοσύνης στον κλάδο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής επικεντρώνεται κυρίως στην χρήση προγνωστικών μοντέλων για την ανάλυση εικόνων των γαμετών και των εμβρύων και στην πρόβλεψη των αποτελεσμάτων της ART. Οι υπάρχουσες εφαρμογές της TN για την έγκαιρη διάγνωση της υπογονιμότητας, τη θεραπεία υπογόνιμων ανδρών και γυναικών και την αξιολόγηση της απόκρισης κρίνονται ανεπαρκείς και απαιτείται περισσότερη έρευνα για την προώθηση και υιοθέτηση των παραπάνω εφαρμογών που θα προσφέρουν βοήθεια στον τομέα της ανθρώπινης αναπαραγωγής (Wang, R., 2019).

4.2 Ηθικά διλήμματα

Η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή προσφέρει νέες δυνατότητες, ωστόσο η πολυπλοκότητα των ευφύων και ισχυρών αλγορίθμων εγείρει σημαντικά ηθικά διλήμματα για τους ασθενείς της εξωσωματικής γονιμοποίησης, τους επαγγελματίες υγείας - εμβρυολόγους και κλινικούς γιατρούς, καθώς η χρήση τους στην αναπαραγωγική ιατρική μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ανθρώπινη ύπαρξη αλλά και την κοινωνία. Ορισμένα από τα κυριότερα ηθικά ζητήματα παρατίθενται παρακάτω:

Σφάλματα τεχνητής νοημοσύνης και ασφάλεια χρήσης στην κλινική πρακτική

Η τεχνητή νοημοσύνη εξακολουθεί να είναι επιρρεπής σε σφάλματα ευαισθησίας και ειδικότητας τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε λάθος διαγνώσεις και ακατάλληλες παρεμβάσεις στην κλινική

πρακτική. Οι λύσεις τεχνητής νοημοσύνης θα πρέπει επομένως να αξιολογούνται εκτενώς πριν τη χρήση τους και να χρησιμοποιούνται ως βοηθητικά εργαλεία έτσι ώστε οι κλινικοί γιατροί να μπορούν έστω καθυστερημένα να εντοπίζουν και να αναφέρουν πιθανές αδυναμίες και λάθη. Επιπρόσθετα, παρόλο που πλήθος εφαρμογών τεχνητής νοημοσύνης είναι εύκολα προσβάσιμες, οι πληροφορίες σχετικά με το πώς έχουν αναπτυχθεί και επικυρωθεί τα μοντέλα παραμένουν περιορισμένες, γεγονός που εγείρει αμφιβολίες τόσο στην επιστημονική κοινότητα όσο και στους ίδιους τους ασθενείς για την ασφάλεια και επαρκή προστασία του κοινού (Zammit, R., 2023).

Διαφάνεια

Η πλειοψηφία των συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης χαρακτηρίζεται από αδιαφάνεια όσον αφορά τον σχεδιασμό, την ανάπτυξη, την αξιολόγηση αλλά και την επεξήγησή τους. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η διαδικασία λήψης αποφάσεων είναι πολύ περίπλοκη για να εξηγηθεί ή επειδή ο αλγόριθμος είναι αποκλειστικός και δεν μπορεί να γίνει κατανοητός από το επιστημονικό προσωπικό, δηλαδή οι τελικοί χρήστες δεν είναι σε θέση να εξηγήσουν γιατί το σύστημα έχει λάβει μια συγκεκριμένη απόφαση. Τα κυριότερα ζητήματα που συμβάλουν στην αδιαφάνεια των μοντέλων, αφορούν ασυμμετρίες πληροφοριών μεταξύ προγραμματιστών και χρηστών, κίνδυνο μεροληψίας κατά την διάρκεια της εκπαιδευτικής διαδικασίας, αδυναμίες στον έλεγχο σφαλμάτων, δυσκολίες στην αντιμετώπιση των προβλημάτων που ανακύπτουν. Αναμφίβολα, η αδιαφάνεια των μοντέλων ΑΙ εγείρει ηθικές ανησυχίες που εστιάζουν στον κίνδυνο παραπλανητικής περιγραφής των αξιών των ασθενών, ανησυχίες για την ευημερία και την υγεία των παιδιών που γεννιούνται ως αποτέλεσμα αυτών των τεχνολογιών και πιθανών ανάπτυξη κοινωνικών επιπτώσεων. Απαιτούνται νέοι μηχανισμοί για τον έλεγχο και την αύξηση της διαφάνειας στα ιατρικά συστήματα τεχνητής νοημοσύνης πέρα από το στάδιο της ανάπτυξής τους αλλά και καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής τους. Η διαφάνεια των μοντέλων θα αυξήσει τη συμφωνία στη λήψη αποφάσεων μεταξύ αυτοματοποιημένων συστημάτων και κλινικών γιατρών, θα μειώσει τα ρίσκα εφαρμογής στην κλινική πρακτική και θα τονώσει το αίσθημα εμπιστοσύνης ασθενών και γιατρών στη χρήση αναδύομενων τεχνολογιών ΑΙ (Zammit, R., 2023).

Αδυναμία εκτέλεσης τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών

Υπάρχει επιτακτική ανάγκη για διενέργεια τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών ενάντια στις εξιδανικευμένες τρέχουσες προσεγγίσεις. Άλλωστε η εφαρμογή μιας τεχνολογίας στο κλινικό περιβάλλον πριν από τη δοκιμή της κρίνεται επισφαλής, έστω και αν τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα και φαινομενικά ασφαλή. Ανεξάρτητα από το πόσο πολλά υποσχόμενη φαίνεται μια νέα παρέμβαση, το χρυσό πρότυπο για την αξιολόγηση της είναι η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT). Η αποτυχία διενέργειας των συγκεκριμένων δοκιμών κινδυνεύει να βλάψει τους ασθενείς,

εφόσον αποτυγχάνει να ελέγξει τους παράγοντες που σχετίζονται με την πειραματική διαδικασία και αποτυγχάνει να κοινοποιήσει αρνητικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την έρευνα. Τόσο τα άγνωστα προγνωστικά μοντέλα όσο και τα ερμηνεύσιμα μοντέλα πρέπει να εξετάζονται και να αξιολογούνται συστηματικά χρησιμοποιώντας RCT. Ακόμη και οι πολλά υποσχόμενες παρεμβάσεις μπορούν να κάνουν περισσότερο κακό παρά καλό στους επαγγελματίες υγείας για την λήψη αποφάσεων και μετέπειτα στους ασθενείς όταν δεν ελέγχονται (Afnan, M. A. M., 2021).

Ευθύνη και λογοδοσία

Με την αυξανόμενη ψηφιοποίηση της ιατρικής και τη χρήση προγνωστικών αλγορίθμων, εισέρχονται στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης όλο και περισσότεροι νέοι πάροχοι. Πρόκειται για εταιρείες τεχνολογίας και προγραμματιστές που διαδραματίζουν καταλυτικό ρόλο στην ανάπτυξη, την εκπαίδευση και τη δοκιμή συστημάτων ML. Εάν οι εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης οδηγήσουν σε λανθασμένες διαγνώσεις και επιλογή λάθος θεραπειών, αυτό εγείρει νέα ερωτήματα σχετικά με το ποιος θα αναλάβει την ευθύνη αλλά και ποιος θα κληθεί να λογοδοτήσει για τα σφάλματα αυτά. Αυτό το πρόβλημα επιδεινώνεται από το γεγονός πώς οι εφαρμογές ML δεν είναι απόλυτα διαφανείς. Η αδιαφάνεια των εφαρμογών τεχνητής νοημοσύνης μπορεί να κάνει τη λήψη κλινικών αποφάσεων πιο δύσκολη για τους ειδικούς, καθώς μπορεί να είναι ασαφές εάν και πότε μπορούν να βασιστούν στα αυτοματοποιημένα συστήματα ανάλυσης δεδομένων. Η έλλειψη διαφάνειας μπορεί επίσης να μειώσει την εμπιστοσύνη των ασθενών στις εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι, οι γιατροί με μεγαλύτερη εμπειρία φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη δυσπιστία στα συστήματα τεχνητής νοημοσύνης προτιμώντας την ανθρωποκεντρική προσέγγιση των ασθενών και προσωπική επαφή, ενώ οι γιατροί νέας γενιάς δείχνουν περισσότερη εμπιστοσύνη και στηρίζουν συγκαταβατικά την υιοθέτηση των αυτόματων συστημάτων για λήψη αποφάσεων στο κλινικό περιβάλλον (Zammit, R., 2023).

Πρόσβαση και ισότητα

Η πρόσβαση σε προηγμένες τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη ορισμένες φορές μπορεί να είναι περιορισμένη και ακριβή, διευρύνοντας το χάσμα μεταξύ εκείνων που μπορούν να τις αντέξουν οικονομικά και εκείνους που δεν μπορούν, δημιουργώντας ανισότητες στην πρόσβαση. Καθώς το κόστος εφαρμογής των σύγχρονων τεχνολογιών είναι υψηλό, μπορεί να γίνει αντιληπτό ότι μόνο ορισμένες μονάδες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα μπορούσαν να τις συμπεριλάβουν στον κατάλογο των υπηρεσιών τους. Οι ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση στις παραπάνω μονάδες μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπίσουν το ενδεχόμενο οι πιθανότητες επιτυχίας των θεραπειών τους να είναι μικρότερες έναντι των

47
υπολοίπων, αλλά και τα κέντρα αναπαραγωγικής ιατρικής που δεν είναι σε θέση να προσφέρουν αυτές τις υπηρεσίες να διαχωριστούν σε λιγότερο αποτελεσματικά και να υποστούν σοβαρές οικονομικές συνέπειες (Rolfes, V., 2023).

Σχέση ασθενούς - ιατρού

Τα μοντέλα προγνωστικής ανάλυσης που βασίζονται σε μεγάλους όγκους δεδομένων μπορεί να είναι σε θέση να βελτιώσουν τα αποτελέσματα θεραπείας για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, αλλά μπορεί να μην είναι ιδιαίτερα επωφελείς για έναν μεμονωμένο ασθενή. Κατά συνέπεια, αυτές οι περιστάσεις μπορεί να έρθουν σε σύγκρουση με την εξατομικευμένη προσέγγιση ασθενών που είναι υποχρέωση του γιατρού να προσφέρει με στόχο το συμφέρον κάθε ατόμου μεμονωμένα. Κατά τη διάρκεια των διαφόρων εξετάσεων, διαδικασιών συλλογής δεδομένων και ανάλυσης, γίνεται σαφές ότι οι ασθενείς αποτελούν μέρος του συνόλου δεδομένων και δεν λογίζονται ως ξεχωριστοί ασθενείς με διαφορετικές ανάγκες. Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να έχουν επίγνωση της πιθανής δυναμικής που εμπλέκεται στην επεξεργασία δεδομένων των ανθρώπων και να συνεχίσουν να δίνουν προσοχή στον μεμονωμένο ασθενή (Rolfes, V., 2023).

Επιπτώσεις συμμετοχής στην έρευνα

Πρωτίστως, οι μελέτες στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής επηρεάζουν την ασθενή – μέλλουσα μητέρα, η οποία συναινεί στη συμμετοχή στην έρευνα. Ωστόσο τα γεννηθέντα παιδιά που αποκτώνται από τις θεραπείες γονιμότητας επηρεάζονται αναπόφευκτα από τους πιθανούς κινδύνους των πειραμάτων, παρά το γεγονός ότι δεν έχουν την επιλογή να συναινέσουν στη συμμετοχή στη μελέτη. Με τον ίδιο τρόπο, οι πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στα γεννημένα έμβρυα που προκύπτουν από μια πειραματική διαδικασία που εκτελείται κατά τη διάρκεια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορεί πιθανόν να γίνουν πλήρως αντιληπτές σε βάθος χρόνου. Αυτό το πρόβλημα επιδεινώνεται από τα ηθικά ερωτήματα που προκύπτουν κατά τη δοκιμή νέων διαδικασιών που βασίζονται στη χρήση ή μη των εμβρύων (Rolfes, V., 2023).

Κοινωνικές επιπτώσεις επιλογής εμβρύων με PGT

Η επιλογή των ευπλοειδικών εμβρύων προς μεταφορά από τα μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης στηρίζεται σε ορισμένα χαρακτηριστικά που ανευρίσκονται στα πρώιμα μορφοκινητικά προφίλ. Αυτό αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχίας των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αλλά δύναται να επηρεάσει την κοινωνία. Οι ηθικές ανησυχίες γύρω από την προεμφυτευτική διάγνωση PGT πυροδοτούν συζητήσεις που περιλαμβάνουν θέματα όπως η ευγονική, το κοινωνικό φύλο και η επιλογή των εμβρύων με βάση το φύλο. Οι ηθικοί προβληματισμοί εγείρονται από την πιθανή κακή χρήση του PGT κατά την οποία δίνεται προτεραιότητα σε ορισμένα χαρακτηριστικά έναντι άλλων, καθώς επίσης και σχετικά με την απόρριψη των εμβρύων που δεν θα χρησιμοποιηθούν και

τις συνέπειες που έχει η καταστροφή των εμβρύων που έχουν προκύψει μέσω της εξωσωματικής γονιμοποίησης (Gudapati, S., 2024).

Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις υγείας επιλεγμένων εμβρύων

19 Η επιλογή εμβρύων μέσω συστημάτων AI μπορεί να έχει επιπτώσεις στην υγεία των μελλοντικών παιδιών που θα προκύψουν από τις τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η αδυναμία των προγνωστικών μοντέλων για γενίκευση πυροδοτεί κινδύνους για τη μετέπειτα ζωή των επιλεγμένων εμβρύων. Βασισμένα σε ένα αριθμό μεταβλητών τα προγνωστικά μοντέλα για τον εντοπισμό των εμβρύων με τη μεγαλύτερη πιθανότητα εμφύτευσης, είναι πιθανό να αγνοούν μειονεκτήματα όπως αυξημένος κίνδυνος σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκίας, καρκίνου κα. που αφορούν την μετέπειτα υγεία των παιδιών και ενηλίκων που θα γεννηθούν έπειτα από εξωσωματική γονιμοποίηση. Αυτό κάνει φανερή τη σημασία των κλινικών δοκιμών όχι μόνο για την πρόγνωση της εμφύτευσης ή ακόμα και της γέννησης ζώντων νεογνών, αλλά για τη μακροπρόθεσμη ευημερία του παιδιού που δημιουργήθηκε από την εξωσωματική γονιμοποίηση μέσω συστηματικής παρακολούθησης στην παιδική και ενήλικη ζωή του. Πάραυτα, στην καθημερινή πρακτική - γονείς, εμβρυολόγοι και κλινικοί γιατροί εξακολουθούν να επιλέγουν έμβρυα με καλύτερη πρόγνωση εμφύτευσης αγνοώντας την ηθική υποχρέωση να επιλέξουν το έμβρυο με τις καλύτερες πιθανότητες και προοπτικές για καλύτερη ζωή (Afnan, M. A. M., 2021).

Αλγοριθμική προκατάληψη

Η μη προβλεπόμενη χρήση των μοντέλων AI μπορεί να πυροδοτήσει την ανάπτυξη προκαταλήψεων κατά την πρόγνωση, όπως όταν οι τεχνικές προεπεξεργασίας εικόνων ή τα κριτήρια συμπερίληψης ορισμένων τύπων εμβρύων δεν ορίζονται με σαφήνεια. Επιπλέον, μεταβλητές όπως οι γενετικές ανωμαλίες, τα στάδια ανάπτυξης εμβρύων, οι μέθοδοι γονιμοποίησης και η χρήση φρέσκων ή κατεψυγμένων εμβρύων μπορούν να εισάγουν μη ισορροπημένα δεδομένα, οδηγώντας σε μεροληψίες προς συγκεκριμένες κατηγορίες ή χαρακτηριστικά. Εκτός από τις προκαταλήψεις που σχετίζονται με τα δεδομένα, προκαταλήψεις μπορούν επίσης να προκύψουν κατά την εφαρμογή συστημάτων TN σε πραγματικές κλινικές συνθήκες. Μια ακόμη προκατάληψη αποτελεί η υιοθέτηση εσφαλμένων διαγνώσεων ή συστάσεων από μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης ως αναμφίβολα αποδεκτές. Η τάση των κλινικών γιατρών να ερμηνεύουν τα ιατρικά αποτελέσματα με τρόπο που συντάσσεται με τις προκατασκευασμένες αντιλήψεις ή υποθέσεις τους, αποτελεί άλλο ένα είδος μεροληψίας που εγείρει πρόσθετες ανησυχίες. Αυτές οι προκαταλήψεις υπογραμμίζουν την ανάγκη για αυστηρό έλεγχο και συνεχή αξιολόγηση των μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης στον τομέα της ανθρώπινης αναπαραγωγής. Η επίλυση και ο μετριασμός των προκαταλήψεων είναι υψίστης σημασίας για τη διασφάλιση δίκαιων αποτελεσμάτων για τους

ασθενείς και για να διατηρηθεί η εμπιστοσύνη και η αξιοπιστία αυτών προς τα αυτοματοποιημένα συστήματα της TN (Zammit, R., 2023).

Κεφάλαιο 5: Συζήτηση και Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η παρούσα εργασία παρείχε μια αναλυτική επισκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας η οποία φανερώνει τη σημασία της εισαγωγής και χρήσης των μοντέλων της Τεχνητής Νοημοσύνης στον τομέα της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. Στο κύριο μέρος παρουσιάζεται η εισαγωγή συστημάτων / αλγορίθμων στα διάφορα στάδια θεραπειών εξωσωματικής γονιμοποίησης που αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητα των συστημάτων με ποσοστά που περιγράφουν την ακρίβεια, την ειδικότητα και αναγκαιότητα της εφαρμογής της, κάνοντας την ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην ερευνητική κοινότητα και τους επαγγελματίες υγειονομικούς. Τα ηθικά διλήμματα που απορρέουν από την εφαρμογή της TN στην εξωσωματική γονιμοποίηση κάνουν ορατή την ανάγκη για την άμεση επίλυση με σκοπό την απρόσκοπτη και καθημερινή χρήση της στο κλινικό περιβάλλον. Σταθμίζοντας την προσφορά χρήσης της στις Μονάδες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής με την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας των θεραπειών και τα όποια κωλύματα αφορούν την εφαρμογή και αποδοχή της τόσο από τους ειδικούς και ασθενείς όσο και από ορισμένες δυσλειτουργίες της, χρήσιμο είναι να ξεπεραστούν με σκοπό να συμβάλουν στη μείωση της υπογονιμότητας και της γέννησης υγιών παιδιών.

Η Τεχνητή Νοημοσύνη, έχει σχεδιαστεί με σκοπό να μιμηθεί τη γνωστική ικανότητα του ανθρώπου και φυσικά όπως εκείνος υπόκειται σε λάθη, γεγονός που την καθιστά βοηθητικό εργαλείο που συνεπικουρεί τον επαγγελματία υγείας για τη λήψη αποφάσεων χωρίς να τον αντικαθιστά και να λαμβάνει ρητές αποφάσεις που υιοθετούνται και εφαρμόζονται στην πράξη πιστά έναντι εκείνου. Η ιδιότητα της γενίκευσής της, την απομακρύνει από την εξατομικευμένη φροντίδα ασθενών σε αντίθεση με την προσφορά των κλινικών γιατρών στο πρόσωπο του πάσχοντος, πράγμα που δυσκολεύει την αποδοχή της από τους ασθενείς και εντείνει τη δυσπιστία τους. Η ταχεία ανάπτυξη της TN, δεν αφήνει χώρο και χρόνο για αφομοίωση, ερμηνεία και κατανόηση της λειτουργίας της τόσο από την μεριά των ασθενών όσο και από το προσωπικό που καλείται να τη χρησιμοποιήσει. Ακόμη, καθώς η εισαγωγή της TN στον κλάδο της

αναπαραγωγικής ιατρικής είναι σε σχετικά αρχόμενο στάδιο και με αυξημένο κόστος εφαρμογής, η πρόσβαση στις τεχνολογίες παραμένει περιορισμένη, αυξάνοντας τις κοινωνικές ανισότητες αλλά στερώντας παράλληλα και από τους ασθενείς με σύνθετες ανάγκες τα πλεονεκτήματα χρήσης σύγχρονων τεχνολογιών με στόχο την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας.

Η ισορροπία μεταξύ των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων της TN στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι κρίσιμη για την υιοθέτηση αυτής της τεχνολογίας με τρόπο που να ωφελεί πραγματικά τους ασθενείς και την κοινωνία. Καθώς τα προβλήματα που αφορούν τη γονιμότητα γίνονται ολοένα πιο σύνθετα όπως επίσης και ο αριθμός των ζευγαριών που αντιμετωπίζει τέτοια ζητήματα αυξάνει, ως επακόλουθο προκύπτει ότι και ο όγκος πληροφοριών προς διαχείριση χρειάζεται ουσιαστικές λύσεις όπως την προσφορά της TN.

Η επένδυση οικονομικών πόρων για διενέργεια τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών και επέκταση ερευνητικών κατευθύνσεων στην TN όπως η έρευνα της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου ή εκτίμηση του ακριβούς χρόνου εμφύτευσης εμβρύων αναμφίβολα θα ήταν βοηθητική για την έκβαση θεραπειών. Το πάχος του ενδομητρίου για την πρόβλεψη της επιτυχίας έπειτα από εμβρυομεταφορά παραμένει ακόμη ανεξερεύνητο για την μηχανική και βαθειά μάθηση, πράγμα που στερεί από τους κλινικούς γιατρούς την πρόβλεψη έκβασης αλλά και τη χρήσιμη γνώση που επιδέχεται βελτιώσεις για να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Μέσω της τεχνητής νοημοσύνης, η συλλογή και ανάλυση δεδομένων κατά τις ιατρικές δοκιμές βοηθάει στην εύρεση δεικτών αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας, με αποδέκτες ασθενείς που έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αποκριθούν καλύτερα στην εκάστοτε θεραπεία. Η επέκταση της έρευνας σε αυτό το πεδίο θα ήταν το μέσο για την ανακάλυψη νέων σκευασμάτων ή και θεραπευτικών πρωτοκόλλων που αφορούν την υπογονιμότητα.

Ακόμη, η χρηματοδότηση των Μονάδων Ιατρικής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής για την αγορά συστημάτων πρόβλεψης και κατάρτισης προσωπικού θα μπορούσε να αυξήσει την συχνότητα προσφοράς των τεχνολογιών αυτών στο ευρύ κοινό και να μειώσει το χάσμα μεταξύ των προσφερόμενων υπηρεσιών υγείας μεταξύ Μονάδων αναπαραγωγής στα μεγάλα αστικά κέντρα και την περιφέρεια. Η ενημέρωση του κοινού, είτε πρόκειται για κλινικούς επαγγελματίες υγείας είτε για ασθενείς που τάσσονται κατά της χρήσης της TN ή έχουν αμυντική στάση απέναντι της θα μείωνε τα διλήμματα για την εφαρμογή στην καθημερινή πρακτική, χαρίζοντας τα οφέλη της υψηλής ακρίβειας πρόγνωσης, μειώνοντας τα ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα και βελτιώνοντας την ροή εργασιών που εκτελείται στις Μονάδες για την εκτίμηση του γενετικού υλικού. Τέλος, ιδιαίτερα χρήσιμη αποδεικνύεται η εξατομικευμένη φροντίδα ασθενών, βασισμένη στο ιατρικό ιστορικό και τις προσωπικές τους ανάγκες με τη χρήση εφαρμογών της TN,

προσφέροντας προσαρμοσμένες συστάσεις σε πραγματικό χρόνο για όλους τους ασθενείς μεμονωμένα και όχι μαζικά ως κομμάτι της έρευνας, ή ενός μέρους κάποιου μεγάλου δείγματος δεδομένων.

Καταληκτικά, η εισαγωγή της TN στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχει να προσφέρει πλήθος από οφέλη, εφόσον καταφέρει να ξεπεράσει τα εμπόδια και τις προκλήσεις που αφορούν την λειτουργία της αλλά και την απουσία της εμπιστοσύνης των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας θεωρώντας την απειλή ⁵⁸ τόσο για το επαγγελματικό όσο και για το κοινό καλό. Η ταχύτητα εξέλιξης και οι ικανότητες της TN μεταμορφώνουν το πρόσωπο της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, προσφέροντας αμεσότητα στη διάγνωση, ακρίβεια πρόβλεψης και θεραπευτική αντιμετώπιση σύνθετων ζητημάτων γονιμότητας με υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Ασθενείς, κλινικοί επιστήμονες, φορείς και κοινωνία δεν έχουν παρά να δεχτούν τις νέες τεχνολογίες της Τεχνητής Νοημοσύνης ως μέσο για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας και ευκαιρία για την απόκτηση υγιών παιδιών.

Βιβλιογραφία

- Al Kuwaiti, A., Nazer, K., Al-Reedy, A., Al-Shehri, S., Al-Muhanna, A., Subbarayalu, A. V., ... & Al-Muhanna, F. A. (2023). A review of the role of artificial intelligence in healthcare. *Journal of personalized medicine*, 13(6), 9510.
- World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases; 11th Revision (ICD-11); WHO: Geneva, Switzerland, 2018.
- Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama*, 326(1), 65-76.
- Agarwal, A.; Baskaran, S.; Parekh, N.; Cho, C.-L.; Henkel, R.; Vij, S.; Arafa, M.; Selvam, M.K.P.; Shah, R. Male infertility. *Lancet* 2020, 397, 319–333.
- Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32965937.
- Niederberger, C., Pellicer, A., Cohen, J., Gardner, D. K., Palermo, G. D., O'Neill, C. L., ... & LaBarbera, A. R. (2018). Forty years of IVF. *Fertility and sterility*, 110(2), 185-324.
- Von Wolff, M. (2019). The role of natural cycle IVF in assisted reproduction. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 33(1), 35-45.
- Ho, J. R., & Paulson, R. J. (2017). Modified natural cycle in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 108(4), 572-576.
- ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., Grynberg, M., Humaidan, P., ... & Broekmans, F. (2020). ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Human reproduction open*, 2020(2), hoaa009.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Performing the embryo transfer: a guideline: *Fertility and Sterility*; 2017. 882-896.
- Siddique, S., & Chow, J. C. (2021). Machine learning in healthcare communication. *Encyclopedia*, 1(1), 220-239.
- Handelman, G. S., Kok, H. K., Chandra, R. V., Razavi, A. H., Huang, S., Brooks, M., ... & Asadi, H. (2019). Peering into the black box of artificial intelligence: evaluation metrics of machine learning methods. *American Journal of Roentgenology*, 212(1), 38-43.
- Chen Z, Wang Z, Du M, Liu Z. Artificial Intelligence in the Assessment of Female Reproductive Function Using Ultrasound: A Review. *J Ultrasound Med*. 2022 Jun;41(6):1343-1353. doi: 10.1002/jum.15827. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34524706; PMCID: PMC9292970.
- Allahbadia, G. N. (2023). Embryo Transfer is the last Frontier for Deep Machine Learning & Artificial Intelligence in Medically Assisted Reproduction (MAR). *The Journal of Reproduction*, 2(1).
- Chow, D. J., Wijesinghe, P., Dholakia, K., & Dunning, K. R. (2021). Does artificial intelligence have a role in the IVF clinic?. *Reproduction and Fertility*, 2(3), C29-C34.
- Cimadomo, D., Chiappetta, V., Innocenti, F., Saturno, G., Taggi, M., Marconetto, A., ... & Rienzi, L. (2023). Towards automation in IVF: pre-clinical validation of a deep learning-based embryo grading system during PGT-A cycles. *Journal of Clinical Medicine*, 12(5), 1806.
- Hariton, E., Pavlovic, Z., Fanton, M., & Jiang, V. S. (2023). Applications of artificial intelligence in ovarian stimulation: a tool for improving efficiency and outcomes. *Fertility and Sterility*.
- Zaninovic, N., & Rosenwaks, Z. (2020). Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertility and Sterility*, 114(5), 914-920.

- Letterie, G., & Mac Donald, A. (2020). Artificial intelligence in in vitro fertilization: a computer decision support system for day-to-day management of ovarian stimulation during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, *114*(5), 1026-1031.
- Fanton, M., Nutting, V., Solano, F., Maeder-York, P., Hariton, E., Barash, O., ... & Loewke, K. (2022). An interpretable machine learning model for predicting the optimal day of trigger during ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*, *118*(1), 101-108.
- Liang, X., Fang, J., Li, H., Yang, X., Ni, D., Zeng, F., & Chen, Z. (2020). CR-Unet-based ultrasonic follicle monitoring to reduce diameter variability and generate area automatically as a novel biomarker for follicular maturity. *Ultrasound in Medicine & Biology*, *46*(11), 3125-3134.
- Hua, L., Zhe, Y., Jing, Y., Fujin, S., Jiao, C., & Liu, L. (2022). Prediction model of gonadotropin starting dose and its clinical application in controlled ovarian stimulation. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *22*(1), 810.
- Javadi, S., & Mirroshandel, S. A. (2019). A novel deep learning method for automatic assessment of human sperm images. *Computers in biology and medicine*, *109*, 182-194.
- Mashaal, A. A., Eldosoky, M. A., Mahdy, L. N., & Kadry, A. E. (2023). Classification of human sperms using ResNet-50 deep neural network. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, *14*(2).
- Ottl, S., Amiriparian, S., Gerczuk, M., & Schuller, B. W. (2022). motilitAI: A machine learning framework for automatic prediction of human sperm motility. *iscience*, *25*(8).
- Valiuškaitė, V., Raudonis, V., Maskeliūnas, R., Damaševičius, R., & Krilavičius, T. (2020). Deep learning based evaluation of spermatozoid motility for artificial insemination. *Sensors*, *21*(1), 72.
- Wang, X., Bao, N., Xin, X., Tan, J., Li, H., Zhou, S., & Liu, H. (2022). Automatic evaluation of endometrial receptivity in three-dimensional transvaginal ultrasound images based on 3D U-Net segmentation. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, *12*(8), 4095.
- Schuff, R. H. A., Suarez, J., Laugas, N., Ramirez, M. L. Z., & Alkon, T. (2024). Artificial intelligence model utilizing endometrial analysis to contribute as a predictor of assisted reproductive technology success. *Journal of IVF-Worldwide*, *2*(2).
- Ma, N. Z., Chen, L., Dai, W., Bu, Z. Q., Hu, L. L., & Sun, Y. P. (2017). Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *15*, 1-7.
- Amitai, T., Kan-Tor, Y., Or, Y., Shoham, Z., Shofaro, Y., Richter, D., ... & Buxboim, A. (2023). Embryo classification beyond pregnancy: Early prediction of first trimester miscarriage using machine learning. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *40*(2), 309-322.
- Homer, H. A. (2019). Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): the biology, the technology and the clinical outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *59*(2), 317-324.
- Diakiw, S. M., Hall, J. M. M., VerMilyea, M. D., Amin, J., Aizpurua, J., Giardini, L., ... & Perugini, M. (2022). Development of an artificial intelligence model for predicting the likelihood of human embryo euploidy based on blastocyst images from multiple imaging systems during IVF. *Human Reproduction*, *37*(8), 1746-1759.
- Barnes, J., Brendel, M., Gao, V. R., Rajendran, S., Kim, J., Li, Q., ... & Hajirasouliha, I. (2023). A non-invasive artificial intelligence approach for the prediction of human blastocyst ploidy: a retrospective model development and validation study. *The Lancet Digital Health*, *5*(1), e28-e40.
- Chavez-Badiola, A., Flores-Saiffe-Farías, A., Mendizabal-Ruiz, G., Drakeley, A. J., & Cohen, J. (2020). Embryo Ranking Intelligent Classification Algorithm (ERICA): artificial intelligence clinical assistant predicting embryo ploidy and implantation. *Reproductive biomedicine online*, *41*(4), 585-593.

- Barnett-Itzhaki, Z., Elbaz, M., Butterman, R., Amar, D., Amitay, M., Racowsky, C., ... & Machtinger, R. (2020). Machine learning vs. classic statistics for the prediction of IVF outcomes. *Journal of assisted reproduction and genetics*, *37*, 2405-2412.
- Liu, R., Bai, S., Jiang, X., Luo, L., Tong, X., Zheng, S., ... & Xu, B. (2021). Multifactor prediction of embryo transfer outcomes based on a machine learning algorithm. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 745039.
- Blank, C., Wildeboer, R. R., DeCruo, I., Tilleman, K., Weyers, B., De Sutter, P., ... & Schoot, B. C. (2019). Prediction of implantation after blastocyst transfer in in vitro fertilization: a machine-learning perspective. *Fertility and sterility*, *111*(2), 318-326.
- Wen, J. Y., Liu, C. F., Chung, M. T., & Tsai, Y. C. (2022). Artificial intelligence model to predict pregnancy and multiple pregnancy risk following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *61*(5), 837-846.
- Zeadna, A., Khateeb, N., Rokach, L., Lior, Y., Har-Vardi, I., Harlev, A., ... & Levitas, E. (2020). Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Human Reproduction*, *35*(7), 1505-1514.
- Ziaee, A., Khosravi, H., Sadeghi, T., Ahmed, I., & Mahmoudinia, M. (2024). Prediction of Complicated Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Assisted Reproductive Treatment Through Artificial Intelligence. *medRxiv*, 2024-04.
- Bendifallah, S., Puchar, A., Suisse, S., Delbos, L., Poilblanc, M., Descamps, P., ... & Daraï, E. (2022). Machine learning algorithms as new screening approach for patients with endometriosis. *Scientific Reports*, *12*(1), 639.
- Bercovich, O., Almog, B., Fouks, Y., Kalma, Y., Hasson, J., Azem, F., & Cohen, Y. (2022). A decision tree analysis applied to women aged 43–45: who should be referred for ovum donation?. *Reproductive BioMedicine Online*, *44*(1), 112-118.
- Yan, S., Jin, W., Ding, J., Yin, T., Zhang, Y., & Yang, J. (2021). Machine-intelligence for developing a potent signature to predict ovarian response to tailor assisted reproduction technology. *Aging (Albany NY)*, *13*(13), 17137.
- Zieliński, K., Kloska, A., Wygocki, P., Zieleń, M., & Kunicki, M. (2024). Exploring gonadotropin dosing effects on MII oocyte retrieval in ovarian stimulation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 1-11.
- Lai, H. H., Kuo, E. E. S., Li, R. S., Chuang, T. H., Huang, Y. C., Hsieh, J. Y., ... & Liu, M. (2023). Using an Interpretable Machine Learning Model to Predict Corifollitropin Alfa Protocol. *Fertility & Reproduction*, *5*(01), 50-60.
- Chen, Z., Wang, Z., Du, M., & Liu, Z. (2022). Artificial intelligence in the assessment of female reproductive function using ultrasound: A review. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *41*(6), 1343-1353.
- Riegler, M. A., Stensen, M. H., Witczak, O., Andersen, J. M., Hicks, S. A., Hammer, H. L., ... & Haugen, T. B. (2021). Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities. *Human Reproduction*, *36*(9), 2429-2442.
- Trolice, M. P., Curchoe, C., & Quaas, A. M. (2021). Artificial intelligence—the future is now. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *38*, 1607-1612.
- Hickman, C. F. L., Alshubbar, H., Chambost, J., Jacques, C., Pena, C. A., Drakeley, A., & Freour, T. (2020). Data sharing: using blockchain and decentralized data technologies to unlock the potential of artificial intelligence: what can assisted reproduction learn from other areas of medicine?. *Fertility and Sterility*, *114*(5), 927-933.
- Wang, R., Pan, W., Jin, L., Li, Y., Geng, Y., Gao, C., ... & Liao, S. (2019). Artificial intelligence in reproductive medicine. *Reproduction*, *158*(4), R139-R154.

- Tachkov, K., Zemplyeni, A., Kamusheva, M., Dimitrova, M., Siirtola, P., Pontén, J., ... & Petrova, G. (2022). Barriers to use artificial intelligence methodologies in health technology assessment in central and east European countries. *Frontiers in Public Health*, *10*, 921226.
- Kohli, M., Prevedello, L. M., Filice, R. W., & Geis, J. R. (2017). Implementing machine learning in radiology practice and research. *American journal of roentgenology*, *208*(4), 754-760.
- Stewart, J., Sprivulis, P., & Dwivedi, G. (2018). Artificial intelligence and machine learning in emergency medicine. *Emergency Medicine Australasia*, *30*(6), 870-874.
- Zammit, R. (2023). Ethical issues of artificial intelligence & assisted reproductive technologies.
- Afnan, M. A. M., Rudin, C., Conitzer, V., Savulescu, J., Mishra, A., Liu, Y., & Afnan, M. (2021, July). Ethical implementation of artificial intelligence to select embryos in in vitro fertilization. In *Proceedings of the 2021 AAAI/ACM Conference on AI, Ethics, and Society* (pp. 316-326).
- Rolfes, V., Bittner, U., Gerhards, H., Krüssel, J. S., Fehm, T., Ranisch, R., & Fangerau, H. (2023). Artificial intelligence in reproductive medicine—an ethical perspective. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, *83*(01), 106-115.
- Gudapati, S., Chaudhari, K., Shrivastava, D., & Yelne, S. (2024). Advancements and Applications of Preimplantation Genetic Testing in In Vitro Fertilization: A Comprehensive Review. *Cureus*, *16*(3).

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	slideum.com Internet Source	1%
2	www.eugonia.com.gr Internet Source	1%
3	Submitted to Hellenic Open University Student Paper	1%
4	www.iolife.eu Internet Source	1%
5	www.newsitamea.gr Internet Source	1%
6	ikee.lib.auth.gr Internet Source	<1%
7	bouzalas.gr Internet Source	<1%
8	eur-lex.europa.eu Internet Source	<1%
9	www.e-medi.eu Internet Source	<1%

10	Submitted to National & Kapodistrian University of Athens Student Paper	<1 %
11	polynoe.lib.uniwa.gr Internet Source	<1 %
12	pergamos.lib.uoa.gr Internet Source	<1 %
13	ir.lib.uth.gr Internet Source	<1 %
14	inofert.gr Internet Source	<1 %
15	bigblue.academy Internet Source	<1 %
16	estia.hua.gr Internet Source	<1 %
17	hdl.handle.net Internet Source	<1 %
18	Submitted to Cyprus University of Technology Student Paper	<1 %
19	olympias.lib.uoi.gr Internet Source	<1 %
20	athenslab.gr Internet Source	<1 %
21	docplayer.gr Internet Source	<1 %

<1 %

22

dspace.lib.uom.gr

Internet Source

<1 %

23

oceanis.lib.teipir.gr

Internet Source

<1 %

24

Submitted to Canterbury Christ Church University

Student Paper

<1 %

25

www.nature.com

Internet Source

<1 %

26

www.patrishnews.com

Internet Source

<1 %

27

dione.lib.unipi.gr

Internet Source

<1 %

28

www.sas.com

Internet Source

<1 %

29

Submitted to University of Ioannina

Student Paper

<1 %

30

Michael Fanton, Veronica Nutting, Funmi Solano, Paxton Maeder-York et al. "An interpretable machine learning model for predicting the optimal day of trigger during ovarian stimulation", Fertility and Sterility, 2022

Publication

<1 %

31	ivf-life.gr Internet Source	<1 %
32	www.elimnion.gr Internet Source	<1 %
33	www.ivf-embryo.gr Internet Source	<1 %
34	www.researchgate.net Internet Source	<1 %
35	Submitted to University of Thessaly Student Paper	<1 %
36	Submitted to University of Western Macedonia Student Paper	<1 %
37	psychologydaybyday.blogspot.com Internet Source	<1 %
38	ro.co Internet Source	<1 %
39	Submitted to Open University of Cyprus Student Paper	<1 %
40	ejournals.epublishing.ekt.gr Internet Source	<1 %
41	www.in.gr Internet Source	<1 %

42	Μπουντούλης, Χρήστος Christos, Bountoulis. "Μέθοδοι αναλυτικής των δεδομένων και στατιστικής μηχανικής μάθησης στην ασφάλιση υγείας", University of Piraeus (Greece), 2023 Publication	<1 %
43	Submitted to Neapolis University Pafos Student Paper	<1 %
44	eureka.lib.teithe.gr:8080 Internet Source	<1 %
45	iatrikoprofil.gr Internet Source	<1 %
46	wild-anima.gr Internet Source	<1 %
47	www.agencysnob.com Internet Source	<1 %
48	www.ema.europa.eu Internet Source	<1 %
49	www.europarl.europa.eu Internet Source	<1 %
50	www.hjn.gr Internet Source	<1 %
51	www.oekk.gr Internet Source	<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On