

Comparative Analysis of Diagnostic Techniques in Alzheimer's Disease: The Role of Artificial Intelligence, Biomarkers, and Brain Mapping

Elias Mazrooei Rad^{1*}, Mohammad reza Dastury¹, Seyyed Ali Zendeabad²

¹Department of Biomedical Engineering, Khavaran Institute of Higher Education, Mashhad, Iran

²Department of Biomedical Engineering, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: 13 May 2023

Revised: 31 Aug 2024

Accepted: 19 Sep 2024

ABSTRACT

Introduction: The primary aim of this article is to critically assess and compare conventional diagnostic methods for Alzheimer's disease (AD), with a particular focus on the promising capabilities of biomarkers and brain mapping techniques. As the incidence of AD rises globally, novel diagnostic strategies are needed to improve upon traditional methods, which often lack predictive accuracy and precision. This study provides an in-depth review of advanced diagnostic tools, including Artificial Intelligence (AI) applications (e.g., machine learning and deep learning), brain mapping techniques (e.g., electroencephalography and Magnetic Resonance Imaging), and biomarkers (e.g., tau protein and beta-amyloid), which can be identified through innovative visual and manual techniques. Additionally, the research explores the potential of identifying precursor proteins in the blood of patients with AD before symptom onset, presenting a significant opportunity for early intervention that could greatly impact treatment outcomes. **Conclusion:** The findings underscore the potential of combining brain mapping methods with manual analysis to facilitate transformational advancements in the diagnostics of AD. This combined approach enhances the detection of structural and functional brain changes associated with AD, contributing to more accurate and earlier diagnoses. Furthermore, brain-derived proteins are present at significantly higher levels in cerebrospinal fluid than in blood, where they are diluted by abundant plasma proteins, such as albumin and immunoglobulins. This observation raises questions about the reliability of current clinical diagnostic practices and emphasizes the importance of validating new diagnostic markers with AI-based manual techniques against neuropathological standards. Finally, the study concludes that AI, when used in conjunction with cognitive assessments, biomarkers, brain mapping approaches, and molecular testing, can substantially enhance diagnostic accuracy and reliability, which are essential for managing and treating patients with AD effectively.

Keywords:

1. Electroencephalography
2. Dementia
3. Immunoglobulins
4. Artificial Intelligence

*Corresponding Author: Elias Mazrooei Rad

Email: elias_mazrooei@yahoo.com

تحلیل مقایسه‌ای تکنیک‌های تشخیصی در بیماری آلزایمر: نقش هوش مصنوعی، نشانگرهای زیستی و روش‌های نقشه برداری مغز

الیاس مزروعی راد^{۱*}، محمدرضا دستوری^۱، سید علی زنده باد^۲

^۱گروه مهندسی پزشکی، موسسه آموزش عالی خاوران، مشهد، ایران
^۲گروه مهندسی پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۹ شهریور ۱۴۰۳

اصلاحیه: ۱۰ شهریور ۱۴۰۳

دریافت: ۲۴ اردیبهشت ۱۴۰۳

چکیده

مقدمه: هدف اصلی این مقاله بررسی انتقادی و مقایسه روش‌های تشخیصی مرسوم بیماری آلزایمر با تأکید ویژه بر پتانسیل پیشگامانه نشانگرهای زیستی و روش‌های نقشه‌برداری مغز است. با توجه به افزایش جهانی موارد آلزایمر، نیاز فوری به رویکردهای تشخیصی نوآورانه‌ای وجود دارد که فراتر از روش‌های سنتی است، که اغلب فاقد دقت و صحت پیش‌بینی هستند. این مطالعه به بررسی جامعی از ابزارهای تشخیصی پیشرفته از جمله هوش مصنوعی مانند یادگیری ماشین و یادگیری عمیق، روش‌های نقشه برداری مغز مانند الکتروانسفالوگرافی و تصویر برداری تشدید مغناطیسی، و نشانگرهای زیستی مانند پروتئین تاو و بتا آمیلوئید می‌پردازد که می‌توان آن‌ها را از طریق روش‌های نوآورانه بصری و دستی شناسایی کرد. این تحقیق همچنین اهمیت ایجاد پروتئین اولیه در خون بیماران آلزایمر را که قبل از شروع علائم رخ می‌دهد، بررسی می‌کند و فرصتی حیاتی برای مداخله زودهنگام فراهم می‌کند که می‌تواند تاثیر زیادی بر نتایج درمان داشته باشد. **نتیجه‌گیری:** نتیجه‌گیری بر پتانسیل تحول‌آفرین ترکیب روش‌های نقشه‌برداری مغز با تحلیل دستی تأکید دارد. این رویکرد امکان شناسایی تغییرات ساختاری و فعالیت مغز مرتبط با آلزایمر را فراهم می‌کند و تشخیص زودهنگام و دقیق‌تر را تسهیل می‌کند. همچنین مطالعات نشان می‌دهد که سطح پروتئین‌های مشتق از مغز در مایع مغزی نخاعی به طور قابل توجهی بالاتر از خون است، جایی که آنها توسط پروتئین‌های پلاسما فراوان مانند آلبومین و ایمونوگلوبولین‌ها رقیق می‌شوند. این کشف نگرانی‌هایی را در مورد قابلیت اطمینان تشخیص‌های بالینی فعلی ایجاد می‌کند و بر نیاز به اعتبارسنجی شاخص‌های تشخیصی جدید از طریق تکنیک‌های دستی مبتنی بر هوش مصنوعی در برابر استانداردهای آسیب‌شناسی عصبی تأکید می‌کند. در پایان، مطالعات نشان می‌دهد ادغام ارزیابی‌های شناختی، نشانگرهای زیستی، روش‌های نقشه برداری مغزی و تست‌های مولکولی با بهره‌گیری از هوش مصنوعی می‌تواند پیشرفت قابل توجهی را در دقت و صحت تشخیصی نشان دهد که می‌تواند برای مدیریت و درمان بیماران آلزایمر بسیار ضروری باشد.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- الکتروانسفالوگرافی
- ۲- زوال عقل
- ۳- ایمونوگلوبولین‌ها
- ۴- هوش مصنوعی

*نویسنده مسئول: الیاس مزروعی راد

پست الکترونیک: elias_mazrooei@yahoo.com

مقدمه

بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، دسته‌ای از اختلالات مغزی هستند که با گذشت زمان به سلول‌های عصبی آسیب می‌رسانند و عملکرد آن‌ها را مختل می‌کنند از اینرو چالشی جهانی برای سلامت عمومی محسوب می‌شوند و میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار داده‌اند (۱). یکی از رایج‌ترین این بیماری‌ها زوال عقل^۱ است که به‌طور قابل توجهی بر توانایی فرد در تفکر، به یاد آوردن و انجام فعالیت‌های روزمره تاثیر می‌گذارد. آلزایمر شایع‌ترین نوع دمانس است و حدود ۶۰ تا ۸۰ درصد موارد زوال عقل را تشکیل می‌دهد (۲). آلزایمر اگرچه در ابتدا یک بیماری نادر بود، ولی در حال حاضر یکی از رایج‌ترین بیماری‌ها در افراد مسن است و در رتبه‌بندی‌ها چهارمین علت شایع مرگ و میر در این گروه سنی را به خود اختصاص داده است (۳). شکل از بیماری آلزایمر به صورت اتوزومی غالب^۲ و آلزایمر بصورت پراکنده^۳ وجود دارد (۴). نتایج پاتولوژی آسیب‌های ساختاری و عملکردی ناشی از تجمع پروتئین در سیستم عصبی مرکزی^۴ را نشان می‌دهد. در واقع دو نوع ضایعه می‌تواند در تشخیص بیماری آلزایمر کمک کند، اول تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی که شامل پلاک‌های بتا آمیلوئیدی است که می‌تواند ساختار سیستم عصبی را تغییر دهد و دوم گره‌های نوروفیبرلاری ناشی از هایپرفسفوآریت پروتئین تاو می‌شود که در نورون‌ها تجمع میابد. اولین اولیگومر سازی $A\beta$ حلقه‌ای در مغز باعث عملکرد نامنظم دندریت‌ها، فرآیندهای آکسونی، و سیناپس‌های محلی می‌شود که در طول دهه گذشته، تلاش‌های تحقیقاتی بر روی الیگومرهای $A\beta$ محلول ($A\beta O$) متمرکز شده‌اند که به نظر می‌رسد نوع مخرب‌تر در مرتبط با بیماری $A\beta$ هستند (۵). آمیلوئید بتا به عنوان یکی از عوامل آسیب‌زا در بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شود که قبل از اولین نشانه‌های اولیه بالینی ظاهر می‌شود (۶). در این موارد نقاط مختلف مغز دچار اختلال ولی هیچ علائم کلینیکی را بروز نمی‌دهد و با گذشت زمان کاهش حافظه و افت عملکرد شناختی اتفاق می‌افتد (۷). این بیماری تخریب‌کننده عصبی به‌طور کلاسیک با دو آسیب‌شناسی مشخص مشخص می‌شود: رسوب پلاک $A\beta$ -آمیلوئید و پیچش نوروفیبریلاری داخل سلولی پروتئین تاو ناشی از فرایند هایپرفسفریله در مناطق قشری و لیمبیک می‌شود (۸). انباشت آمیلوئید بتا ($A\beta$) در مغز ناشی از عدم تعادل بین تولید و پاکسازی این پروتئین، رویداد اصلی موجب بروز این

بیماری است. تعدادی از عوامل به دست آمده، خطر ابتلا به آلزایمر را افزایش می‌دهند. از جمله این عوامل، بیماری‌های عروق مغزی^۵ (متداول‌ترین عامل خطرگذار گزارش‌شده)، دیابت، فشارخون بالا، چاقی و کهولت سن می‌باشد. پپتید $A\beta$ که شامل ۳۶ تا ۴۳ اسید آمینه است. توسط پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید^۶ به وسیله پروتئولیز آنزیمی به وجود می‌آید و این پپتید $A\beta$ به صورت فیزیولوژیکی تولید می‌شود و نقش‌های مهمی در تعادل مغزی دارد. ژن APP در کروموزوم ۲۱ قرار دارد که افزایش نرخ بروز آسیب مبتلا به بیماری آلزایمر در افراد دارای سه‌تایی کروموزوم ۲۱ (سندرم داون^۷) و افراد با دوبرابر شدن محلول ژنی APP (یک شکل نادر و ارثی از آغاز زودرس) را توجیه می‌کند. گروهی از آنزیم‌های تجزیه‌کننده آمیلوئید از جمله NEP^۸ در یک مغز سالم وجود دارد که باعث باقی ماندن سطوح $A\beta$ -آمیلوئیدها در غلظت‌های پایین فیزیولوژیکی می‌شوند فعالیت این آنزیم‌ها تحت برخی شرایط پاتولوژی و یا افزایش سن کاهش می‌یابد و زمینه برای آغاز بیماری آلزایمر فراهم می‌شود. افزایش NEP ممکن است یک راه کار مناسب برای پیشگیری از تجمع پاک‌های $A\beta$ -آمیلوئیدها و جلوگیری از پیشرفت بیماری باشد. آلزایمر اگرچه در ابتدا یک بیماری نادر بود، ولی در حال حاضر یکی از رایج‌ترین بیماری‌ها در افراد مسن است و در رتبه‌بندی‌ها چهارمین علت شایع مرگ و میر در این گروه سنی را به خود اختصاص داده است. اعتقاد بر این است که بیان بیش از حد APP منجر به افزایش پپتید $A\beta$ مغزی و در نتیجه رسوب آن می‌شود (۹). در طول بیماری، وجود غلظت بالایی از پپتیدهای $A\beta$ در سیستم عصبی مرکزی باعث آغاز نفوذ میکروگلیال شود. محض ورود به مجاورت $A\beta$ ، میکروگلیاها فعال می‌شوند، $A\beta$ را اندوسیتوز می‌کنند و از طریق گیرنده‌های سطحی^۹ به پاکسازی آن‌ها کمک می‌کنند، و به طور همزمان باعث ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی در برابر تجمع می‌شوند. تجمع آمیلوئید به دلیل برش افتراقی پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا به طور متوالی توسط β -سکرتاز و γ -سکرتاز اتفاق می‌افتد که منجر به آزادسازی $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ خارج سلولی می‌شود (۱۰). این بیماری همچنین با حضور نوروفیبریل‌هاها مشخص می‌شود که این گره‌ها نتیجه هایپرفسفوآریت پروتئین تاو مرتبط با میکروتوبول است. GSK3^{۱۰} و CDK5^{۱۱} کینازهایی هستند که در درجه اول مسئول فسفوآریت پروتئین تاو هستند (۱۱). یک جهش نادر عملکرد منظم گیرنده‌های سطح میکروگلیال را فلج می‌کند و

¹ Dementia

² Autosomal-dominant AD(ADAD)

³ Sporadic Alzheimer's Disease(SAD)

⁴ Central Nerves System(CNS)

⁵ Cerebral Vascular Accident (CVA)

⁶ Amyloid precursor protein(APP)

⁷ Down Syndrome

⁸ Neprilysin (NEP)

⁹ Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2(TREM2)

¹⁰ Glycogen Synthase Kinase 3(GSK3)

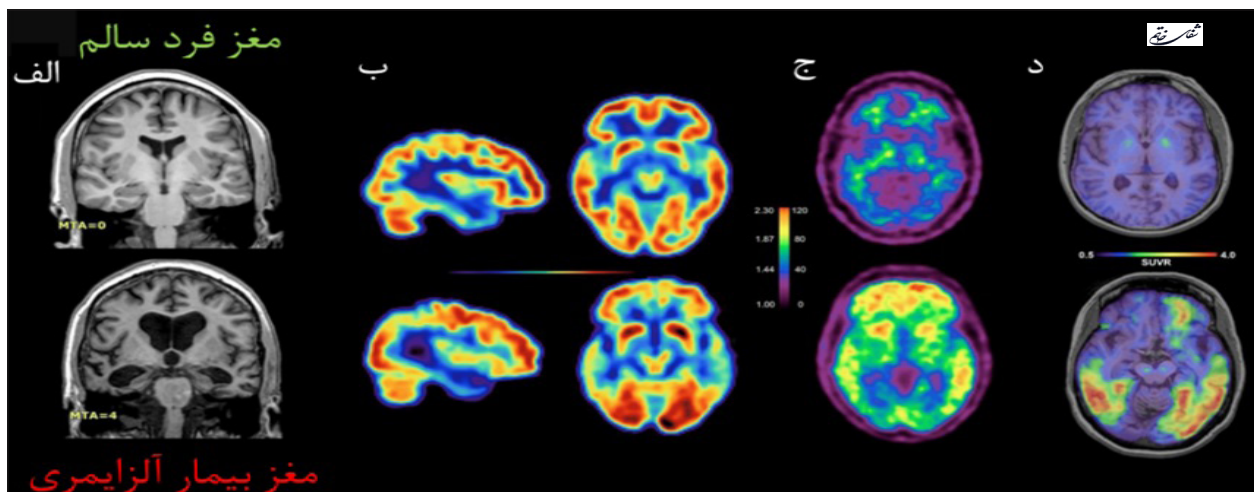
¹¹ Cyclin-Dependent Kinase 5 (CDK5)

شناختی خفیف^{۱۶} با تصاویر MRI امکان پذیر است. در سال‌های اخیر مطالعات زیادی مبتنی بر روش‌های یادگیری ماشین^{۱۷}، یادگیری عمیق^{۱۸} و مکانیزم‌های توجه^{۱۹} بر روی تصاویر MRI^{۲۰}، fMRI^{۲۱}، PET^{۲۲} و SPECT^{۲۳} و DTI^{۲۴} جهت تشخیص بیماری آلزایمر استفاده شده است. تکنیک تصویربرداری تنسور انتشار (DTI) یکی از روش‌های پیشرفته تصویربرداری مغز است که به بررسی ساختارهای میکروسکوپی بافت مغز می‌پردازد. در تشخیص بیماری آلزایمر، DTI به ویژه برای ارزیابی تغییرات در ماده سفید مغز که ارتباطات عصبی بین نواحی مختلف مغز را شکل می‌دهد، بسیار مفید است. این تکنیک با اندازه‌گیری میزان و جهت انتشار آب در بافت‌های مغزی، به شناسایی ناهنجاری‌های اولیه در ساختارهای مغزی که ممکن است در مراحل ابتدایی آلزایمر رخ دهد، کمک می‌کند. با استفاده از DTI، می‌توان کاهش انسجام در مسیرهای عصبی و تخریب ماده سفید را که از نشانه‌های اولیه این بیماری هستند، به‌طور دقیق‌تر شناسایی کرد. این توانایی باعث می‌شود DTI به‌عنوان یکی از ابزارهای مهم در تشخیص زودهنگام و ارزیابی پیشرفت بیماری آلزایمر شناخته شود (۱۴). همچنین در تهیه تصاویر MRI، حداقل ۱/۵ تسلا و ضخامت اسلایدها باید ۳ میلی متر و تعداد برش‌ها ۴۸ عدد باشد تا تصاویر قابل قبولی برای بررسی ضایعات پیر شدن کلاف‌های مارپیچی و پلاک‌های پیری دیده شود. تصویر ۱ به‌طور نمونه تصویر MRI یک فرد سالم و یک فرد مبتلا به آلزایمر را نشان می‌دهد (۱۵).

به تشدید آلزایمر کمک می‌کند. درک محدودیت‌های فراهمی زیستی دارو در سیستم اعصاب مرکزی به دلیل نفوذپذیری کاملاً کنترل شده سد خونی مغزی^{۱۲} بسیار مهم است. بیماری آلزایمر بر اساس علائم به سه نوع خفیف، متوسط و شدید تقسیم می‌شوند. علائم نوع اول، از دست رفتن حافظه کوتاه مدت، فراموشی نام افراد، قرار و ملاقات و اتفاقات اخیر می‌باشد. این نوع نیز نامیده از آلزایمر همچنین اختلال شناختی خفیف می‌شود. علائم نوع دوم از دست رفتن بخش زیادی از حافظه، ناتوانی در انجام کارهای ساده، آغاز وابستگی به دیگران در انجام فعالیت‌های روزمره، مشکل در گفتار و ارتباط با دیگران و سردرگمی در خیابان‌ها می‌باشد. علائم آلزایمر نوع سوم، ناتوانی در درک یا تکلم برای بیان ساده‌ترین خواسته‌ها، عدم شناخت افراد از جمله بستگان درجه یک، مشکل در بلعیدن غذا و راه رفتن و وابستگی کامل به دیگران را می‌توان اشاره نمود (۱۲).

روش دیگر در تشخیص آلزایمر بررسی و آنالیز تصاویر پزشکی مانند تصویربرداری تشدید مغناطیسی^{۳۱} در کنار آزمون‌های شناختی، ارزیابی‌های بالینی و سایر روش‌های نقشه برداری مغز توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب است. در سال‌های اخیر به لطف توسعه هوش مصنوعی کمک شایانی به تشخیص آلزایمر شده است. اما تا کنون روش‌های تصویربرداری موجود به همراه اندازه‌گیری مایع مغزی نخاعی^{۱۴} به‌طور عمده برای تشخیص افتراقی^{۱۵} تعدادی از علل ایجادکننده مشابه به کار می‌روند (۱۳). مطالعات نشان می‌دهد تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر و تمایز برای اختلال

تصویر ۱- برخی از تصاویر عصبی از مغز سالم در مقابل بیماری آلزایمر: تصویربرداری عصبی با (الف) MRI ساختاری، (ب) FDG-PET، (ج) آمپلنید-PET با PiB و (د) تاو PET با ۱۸F-AV۱۴۵۱ در هر دو مغز سالم و آلزایمر (۱۶)



- 12 Blood-Brain Barrier(BBB)
- 13 Magnetic Resonance Imaging (MRI)
- 14 Lumbar Puncture (LP)
- 15 Differential Diagnosis
- 16 Mild Cognitive Impairment(MCI)
- 17 Machine Learning (ML)
- 18 Deep Learning (DL)
- 19 Attention Mechanisms
- 20 functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)
- 21 Positron Emission Tomography (PET)
- 22 Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)
- 23 Diffusion tensor imaging (DTI)

دارد تا بتوان بهبود در تشخیص و پیش‌بینی بیماری آلزایمر از طریق سیگنال EEG را ایجاد کرد. تصویر ۲ روش‌های تشخیص آلزایمر با استفاده از هوش مصنوعی به کمک سیگنال EEG را بصورت کلی نشان می‌دهد.

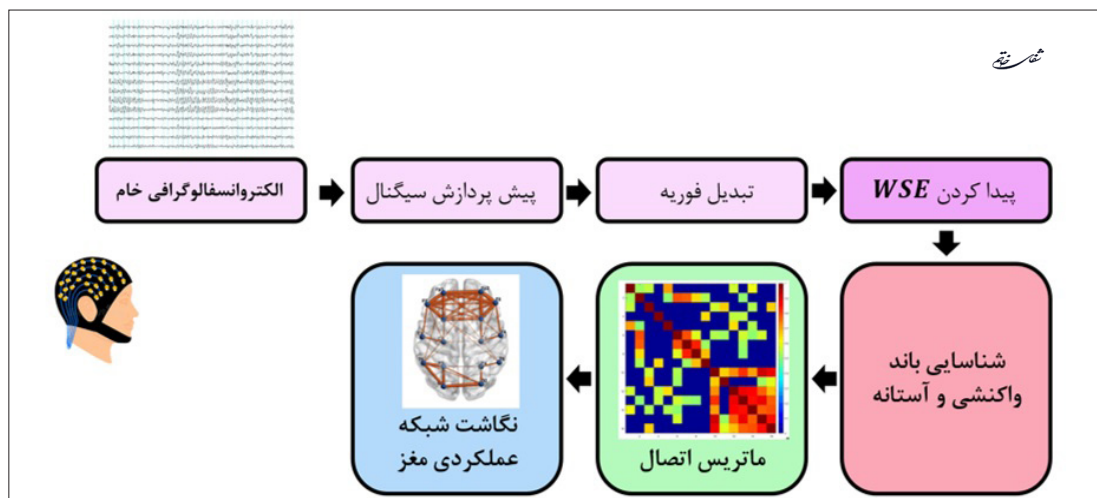
روش‌های تشخیص توسط بیومارکرهای زیستی

تشخیص زودهنگام آلزایمر اهمیت زیادی در درمان‌های فعلی دارد. علایم پاتولوژیک بیماری آلزایمر، از جمله آبشارهای پروتئینی، به سرعت قابل مشاهده هستند. استفاده از بیومارکرهای زیستی مانند ایزوفرم‌های پروتئین تاو در سال‌های گذشته با روش‌های مختلفی انجام شده است. این روش‌ها شامل الایزا، ذرات مغناطیسی، جرم‌سنجی و الکترومولمینسانس بوده‌اند، اما محدودیت‌هایی نظیر هزینه بالا و نیاز به تجهیزات پرهزینه، از استفاده عملی آنها در تشخیص بالینی آلزایمر باز می‌دارد (۲۲). به منظور رفع این محدودیت‌ها، روش‌های ارزیابی نوری و الکتریکی توسعه یافته‌اند که دارای حساسیت بالا و هزینه مناسبی هستند، اما هنوز چالش‌هایی در مسیر استفاده بالینی از آنها وجود دارد (۲۳). در میان پلتفرم‌های الکتریکی، نانولوله‌های کربنی به دلیل حمل‌ونقل آسان و حساسیت کمتر نسبت به بیومارکرهایی مانند AB42، t-tau و p-tau، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. توانایی این نانولوله‌ها در ارزیابی آلزایمر به دلیل استفاده از تراشه‌های پرتابل و پیشرفته، موجب شده تا بتوانند در تشخیص بیماری آلزایمر به کار گرفته شوند (۲۴). در ادامه به بررسی برخی از پرکارترین این روش‌ها خواهیم پرداخت. تصویر ۳ شمای کلی بیومارکرهای زیستی جهت تشخیص بیماری آلزایمر را نشان می‌دهد.

روش تشخیص از طریق سیگنال‌های الکتروانسفالوگرافی

سیگنال EEG (الکتروانسفالوگرافی) به دلیل دارا بودن رزولوشن زمانی^{۲۴} بسیار بالا، قادر است فعالیت‌های مغزی را با دقت میلی‌ثانیه‌ای ثبت کند که این ویژگی آن را برای مطالعه دینامیک لحظه‌ای مغز ایده‌آل می‌سازد. در مقابل، سایر روش‌های نقشه‌برداری مغز مانند fMRI دارای رزولوشن مکانی^{۲۵} بالاتری هستند اما در ثبت تغییرات سریع فعالیت مغزی محدودیت دارند. بنابراین، مزیت اصلی EEG در توانایی آن در تحلیل زمان‌بندی دقیق رویدادهای عصبی نهفته است (۱۷). مطالعات در حوزه تشخیص آلزایمر با استفاده از سیگنال‌های EEG عمدتاً به دو بخش اصلی تقسیم می‌شوند: تحلیل الگوهای فعالیت مغزی و استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین برای تشخیص بیماری. در تحلیل الگوهای فعالیت مغزی، محققان به دنبال شناسایی الگوهای الکتریکی خاصی در فعالیت EEG هستند که با بیماری آلزایمر مرتبط باشند (۱۸). این الگوها ممکن است شامل تغییرات در فرکانس‌ها، امواج مغزی خاص، یا افتراق‌پذیری الگوهای یادگیری ماشین مانند شبکه‌های عصبی مصنوعی و الگوریتم‌های طبقه‌بندی مانند ماشین بردار پشتیبان استفاده می‌کنند تا ویژگی‌های مفید از سیگنال EEG استخراج کرده و آنها را به عنوان ورودی به مدل طبقه‌بندی دهند (۲۰-۱۹). این مدل‌ها با آموزش روی داده‌هایی که با بیماری آلزایمر برچسب‌گذاری شده‌اند، قادر به تشخیص بیماری از طریق الگوهای موجود در سیگنال EEG می‌شوند. تلاش‌ها در این زمینه به منظور افزایش دقت و اعتبار این روش‌ها ادامه

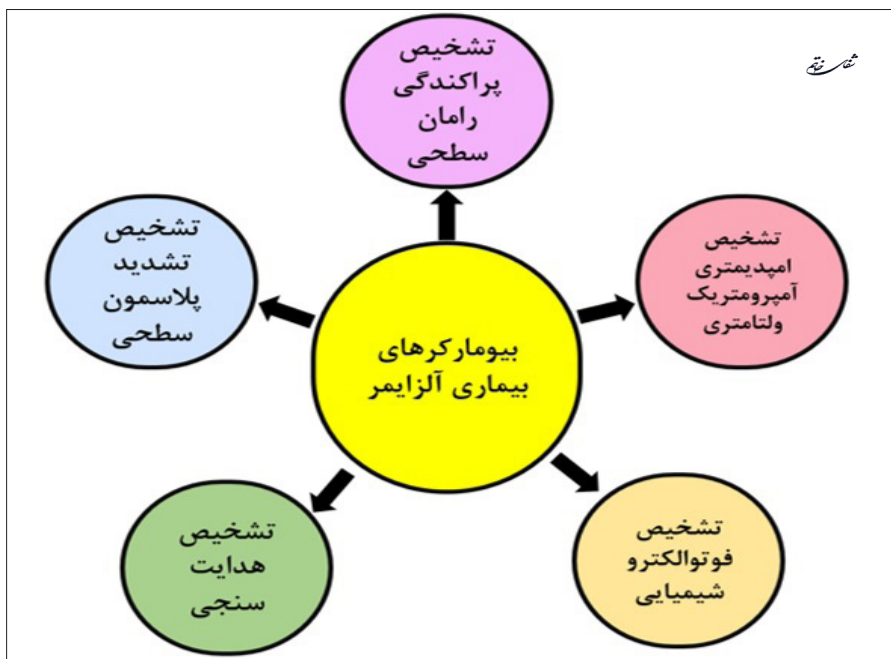
تصویر ۲- بلوک دیاگرام کلی یک روش هوشمند تشخیص آلزایمر به کمک سیگنال الکتروانسفالوگرافی (۲۱).



²⁴ Temporal resolution

²⁵ Spatial resolution

تصویر ۳- بلوک دیاگرام کلی معماری حسگر ولتامتری و آمپرومتریک (۱۰).



پلتفرم‌های نوری

بطور کلی، پلتفرم‌های حسگر نوری تغییراتی که از تحلیل سیگنال‌ها ناشی می‌شوند، از جمله جذب، فلورسانس^{۲۶}، تشدید پلاسمون سطحی^{۲۷} و پراکندگی رامان^{۲۸} را اندازه‌گیری کردند. الیزا^{۲۹}، یک نوع پلتفرم تحلیلی نوری بود که سیگنال‌هایی که توسط جذب و/یا فلورسانس تولید شده بودند، شناسایی کرد. در حالی که محدوده تشخیص کیت‌های ELISA تجاری در محدوده پیکومولار^{۳۰} بود، پلتفرم‌های تحلیلی نوری دیگر حساسیت‌هایی را بهبود داده و به تشخیص محدوده فمتومولار دست یافتند (۲۵-۲۶). پلتفرم‌های مبتنی بر فلورسانس به دلیل حساسیت کمتر، منتسب نشدند و محققان در تلاش بودند تا اصول اساسی و روش‌های سنجش را برای دستیابی به حساسیت مورد نیاز برای نشانگرهای زیستی آلزایمر در CSF یا خون در تمامی پلتفرم‌های حسگر نوری مورد بررسی قرار دهند (۲۷). پلتفرم‌های مبتنی بر SPR از تغییرات جرمی بر روی یک لایه فلزی معمولاً طلا یا نقره بر اساس برهمکنش‌های خاص بین نشانگرهای زیستی آلزایمر و گیرنده‌های زیستی مربوطه برای تشخیص استفاده می‌کنند. این پدیده زمانی رخ می‌دهد که یک فوتون با الکترون‌های در امتداد سطح مشترک فلز در یک زاویه برخورد مشخص تشدید می‌شود. زاویه برخورد در حداکثر سیگنال SPR به‌عنوان زاویه SPR، ySPR تعریف می‌شود. به دلیل حساسیت بالای اثر SPR به ضریب شکست سطح فلز، حتی تغییرات کوچک ناشی

از شناسایی بیمارگرهای آلزایمر توسط گیرنده‌های زیستی می‌تواند ySPR را به شدت تغییر دهد. در یک مطالعه یک پلتفرم آزمایشی بدون برچسب مبتنی بر SPR را گزارش کردند که به آپوئین (E4)apoE4 می‌پردازد. نویسندگان آنتی‌بادی‌های ضد apoE4 را روی یک لایه پلی‌الکترولیتی بالای فیلم نقره‌ای با استفاده از ترکیبات شیمیایی نامتخصص یا تعاملات بیوتین - نوترآویدین ایموبیلایز کردند. برای دستیابی به حساسیت Picomolar مورد نیاز برای تشخیص پپتیدهای Ab و پروتئین‌های t-tau، برچسب‌هایی برای پلتفرم‌های حسگر مبتنی بر SPR پس از اتصال اولیه بیمارگرهای آلزایمر در موقعیت «ساندویچ‌شده» معرفی می‌شوند. برچسب‌هایی که عمدتاً در حسگرهای SPR به کار می‌روند، خود عناصر شناسایی (مانند آنتی‌بادی ثانویه یا آپتامر) و ماکرومولکول‌های اصلاح‌شده با گیرنده زیستی (مانند استرپتاویدین اصلاح‌شده با آنتی‌بادی یا نانولوله‌های کربنی اصلاح‌شده با آنتی‌بادی) هستند که منجر به تغییرات توده‌ای چشمگیرتر در SPR می‌شوند (۲۸). همچنین، محققان از پلتفرم سنجش مبتنی بر طیف‌سنجی رامان^{۳۱} سطحی برای تشخیص حساس پپتیدهای آبتا (Ab) و پروتئین t-tau استفاده کردند. این تکنولوژی بر روی توانایی نانوذرات فلزی، شامل طلا یا نقره، در افزایش میدان الکترومغناطیسی محلی برای تقویت پدیده رامان متکی بود (۲۹). آزمایشات نشان داد که طیف‌های SERS می‌توانستند اطلاعات مفیدی در مورد ترکیبات مولکولی و ارتباطات مولکولی در نمونه‌های بیولوژیکی فراهم کنند. این پلتفرم‌ها بدون

²⁶ Fluorescence

²⁷ Surface Plasmon Resonance (SPR)

²⁸ Raman scattering

²⁹ ELISA

³⁰ Picomolar

³¹ Surface Enhanced Raman Spectroscopic (SERS)

و دقت تشخیص می‌شود. این فرآیند در تصویر ۵ به تصویر کشیده شده است. سنجش بارکد زیستی^{۳۲} مبتنی بر نانوذرات، یک روش حساس برای تشخیص لیگندهای انتشاری مشتق از آمیلوئید بتا^{۳۴} (انبوه‌های دوپامینی‌لیک) در بیماری آلزایمر است. این روش به تشخیص حساس‌ترین انواع ADDL را از نشانگرهای زیستی آلزایمر که پلتفرم‌های حسگر نوری را هدف قرار می‌دهند، امکان‌پذیر می‌سازد. در این روش، با استفاده از یک اسید نوکلئیک تعیین‌شده به نام بارکد زیستی، غلظت ADDL ها غیرمستقیماً اندازه‌گیری می‌شود (۳۳). این فرآیند به محدودیت‌های موجود در روش‌های قبلی مانند پلتفرم‌های مبتنی بر SPR و LSPR نیز پاسخ می‌دهد، زیرا بهبود مستقیم و غیرمستقیم در حساسیت و دقت تشخیص ارائه می‌دهد (۳۴).

پلتفرم‌های الکتریکی

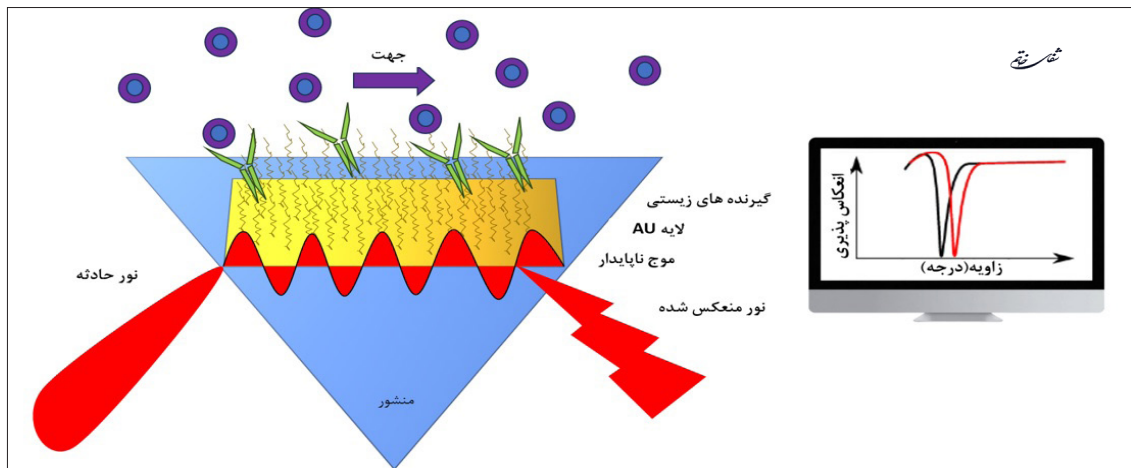
اصل عملکرد پلتفرم‌های تجزیه و تحلیل الکتریکی بر پایه تغییرات ناشی از آنالیت در ویژگی‌های

نیاز به برجسب، میزان غلظت آنالیت را اندازه‌گیری می‌کردند و همچنین اطلاعاتی را درباره پیوندهای ارتعاشی بین نشانگرهای زیستی هدف ارائه می‌دادند. تصویر ۴ مکانیزم کارکرد این روش‌ها را نشان می‌دهد.

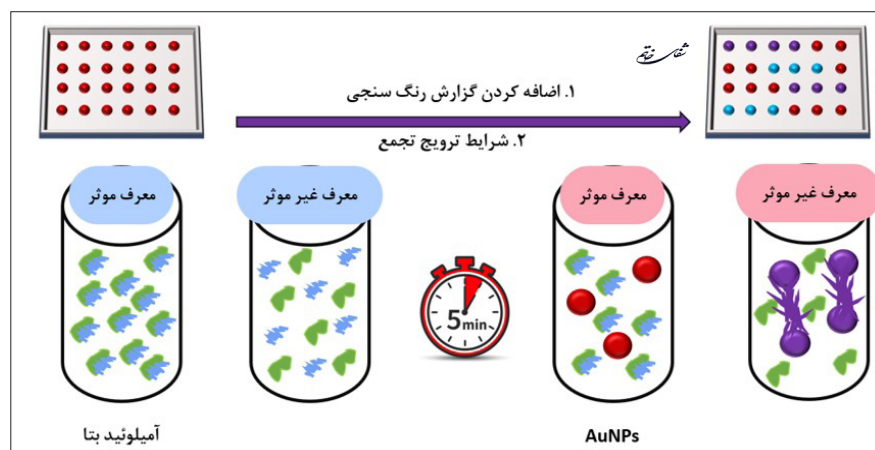
سنسورهای رنگی تجمع نانوذرات طلا

سنسورهای رنگی تجمع نانوذرات طلا^{۳۲}، با استفاده از اصل جذب نوری، تغییرات در جذب نور را اندازه‌گیری می‌کنند. زمانی که نانوذرات طلا با بیومارکرهای مرتبط با بیماری آلزایمر، مانند پپتیدهای Ab42، Ab40 و اولیگومرهای Ab40 و پروتئین‌های تاو، تجمع می‌یابند، این تغییرات رخ می‌دهد (۳۲). در مقایسه با پلتفرم مبتنی بر LSPR که در آن نانوذرات فلزی بر روی یک بستر شیشه‌ای تثبیت می‌شوند، سنسورهای رنگی تجمع نانوذرات طلا این نانوذرات را به طور آزاد در محیط سنجش حفظ می‌کنند. این نانوذرات طلا همراه با آنالیت‌ها در سنجش رنگ‌سنجی ناشی از تجمع نانوذرات طلا شناور هستند، که باعث افزایش حساسیت

تصویر ۴- روش‌های مبتنی بر تشدید پلاسمون سطحی (۳۰-۳۱)



تصویر ۵- بلوک دیاگرام کلی روش استفاده از سنسورهای رنگی تجمع نانوذرات طلا در تشخیص آلزایمر (۳۲).



³² Aggregation of gold nanoparticles (AuNPs)

³³ Bio-barcode

³⁴ Amyloid β -Derived Diffusible Ligands (ADDLs)

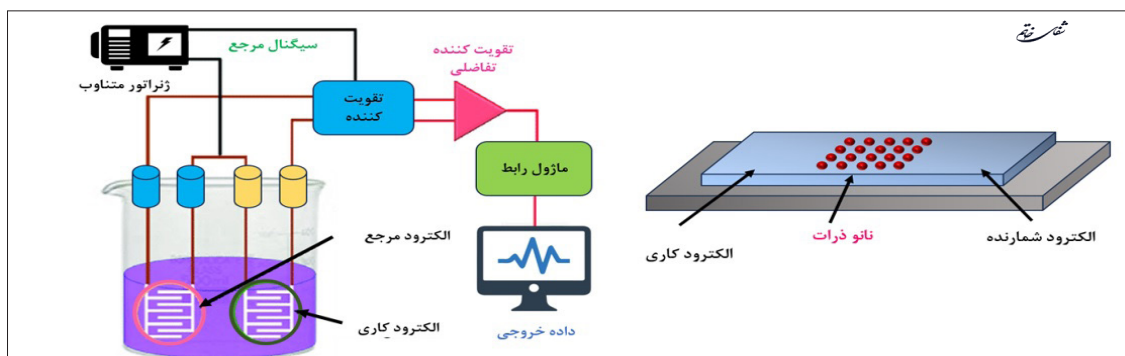
الکترودهای کار در پلتفرم‌های ولتامتری و آمپرومتری استفاده می‌شوند (۳۷). مطابق تصویر ۶ رسانایی بالای آنها کمک می‌کند تا نویز الکتریکی کمینه شود.

پلتفرم حسگر امپدانسی

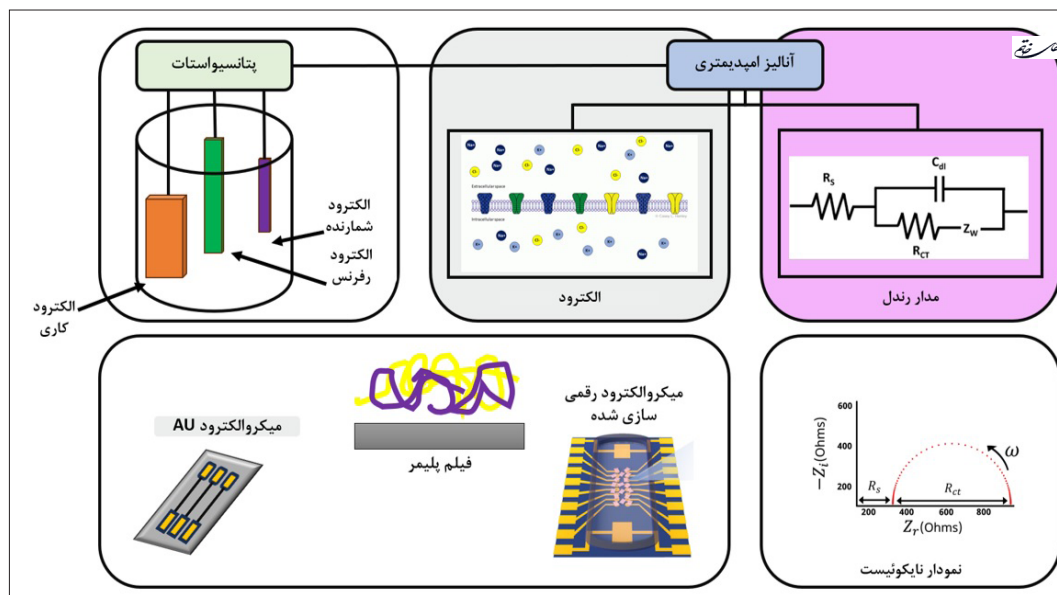
پلتفرم حسگر امپدانسی تغییرات مقاومتی و خازنی ترانسیدوسرها را که ناشی از تعاملات خاص بین بیومارکرهای آلزایمر و بیوگیرنده‌ها است، بررسی می‌کند معمولاً برای اندازه‌گیری امپدانس، یک ولتاژ سینوسی با مقادیر معمولاً بین ۲ تا ۱۰ میلی ولت به لایه پروب اعمال می‌شود، و جریان‌های فاز داخلی و خارجی نتیجه‌ی این اعمال را تشکیل می‌دهند که به ترتیب مؤلفه‌های مقاومتی و خازنی امپدانس را مطابق تصویر ۷ مشخص می‌کنند (۱۰). R_{sol} مقاومت الکترولیت، Cd ظرفیت لایه دوتایی، ZW مقاومت واربرگ و R_{ct} مقاومت انتقال بار را نمایش می‌دهد. ZW و R_{sol} ویژگی‌های محلول اصلی و انتشار و پروب ردوکس را نشان می‌دهند و هیچ یک از آنها توسط اتصال هدف در سطح الکترود تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند. المان‌های مداری R_{ct} و Cd به ترتیب برای آزمایش‌های فارادیک و غیرفارادیک بیولوژیکی به طور معمول استفاده می‌شوند (۳۹).

الکتریکی (مانند رسانایی، امپدانس و جریان (برعکس) تبدیل کننده‌ها است. در مقایسه با تجزیه و تحلیل اسپکتروفتومتری^{۳۵}، تشخیص الکتریکی ویژگی‌های مفیدی از جمله دقت با هزینه کم، قابلیت تغییر اندازه و حساسیت استثنایی در روش‌های تشخیص بدون برچسب دارد که تحقیقات گسترده‌ای را در زمینه سنجش الکتریکی نشانگرهای زیستی آلزایمر را به وجود آورده است (۳۵). ما پلتفرم‌های تشخیص نشانگرهای زیستی آلزایمر که بر اساس نوع سیگنال‌های الکتریکی به عنوان تحلیل‌های ولتامتری/ آمپرومتری، هدایت‌سنجی و فوتوالکتروشیمیایی طبقه‌بندی می‌شوند توضیح می‌دهیم (۳۶). این پلتفرم‌ها با اندازه‌گیری تغییرات جریان در یک مبدل در یک پتانسیل اعمالی تعریف شده، رویدادهای اتصال خاص بین نشانگرهای زیستی آلزایمر و عناصر شناسایی را بررسی می‌کنند. این پلتفرم‌ها معمولاً از پیکربندی سه الکترودی استفاده می‌کنند که شامل یک الکترود عملگر (مانند گرافیت، سیم پلاتین)، یک الکترود مرجع (مانند $Ag/AgCl$ ، سیم Ag) و یک الکترود فعال تشکیل شده است. مواد مبتنی بر کربن (مانند الیاف کربن، گرافن و کربن شیشه‌ای)، نانومواد طلا (مانند نانوذرات، سیم و فیلم نازک) و الکترودهای تجاری چاپ شده با صفحه نمایش معمولاً به عنوان

تصویر ۶- نمودار شماتیک (الف) آمپرومتری/ولتامتری، (ب) حسگرهای پتانسیومتری، و (ج) بیوسنسورهای هدایت سنجی، و (د) مدار معادل بیوسنسور امپدیمتری (۳۸).



تصویر ۷- بالا: اصل حسگری در تحلیل امپدانس، پایین: مواد مورد استفاده به عنوان ترانسیدوسرها در آزمایش امپدانس برای تشخیص آلزایمر (۱۰).



حسگرهای رسانایی سنجی

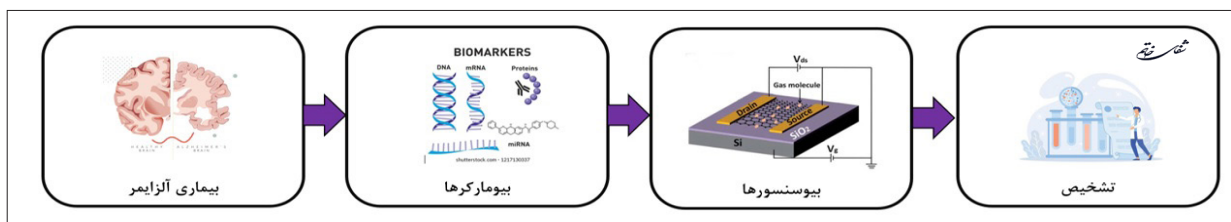
بایونشانگرهای مورد نظر آلزایمر و گیرنده‌های زیستی باعث تغییر جریان منبع و تخلیه در ولتاژ منفی می‌شود و منطقه ولتاژ مثبت را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. در حالی که حسگرهای FET مبتنی بر لوله‌های کربنی معمولاً از پلتفرم‌های گیت پستی استفاده می‌کنند (۴۱). قابلیت حسگری برتر این پلتفرم حسگری FET با گیت بالا، امکان شناسایی پپتیدهای Ab42 را تا به حدود ۱۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر در سرم انسان را فراهم کرد که با استفاده از تکنیک ELISA معمول قابل تشخیص نیست. تصویر ۸ شمای کلی پلتفرم‌های هدایت سنجی در تشخیص بیماری آلزایمر را نشان می‌دهد (۴۲).

پلتفرم‌های فتوالکتروشیمیایی

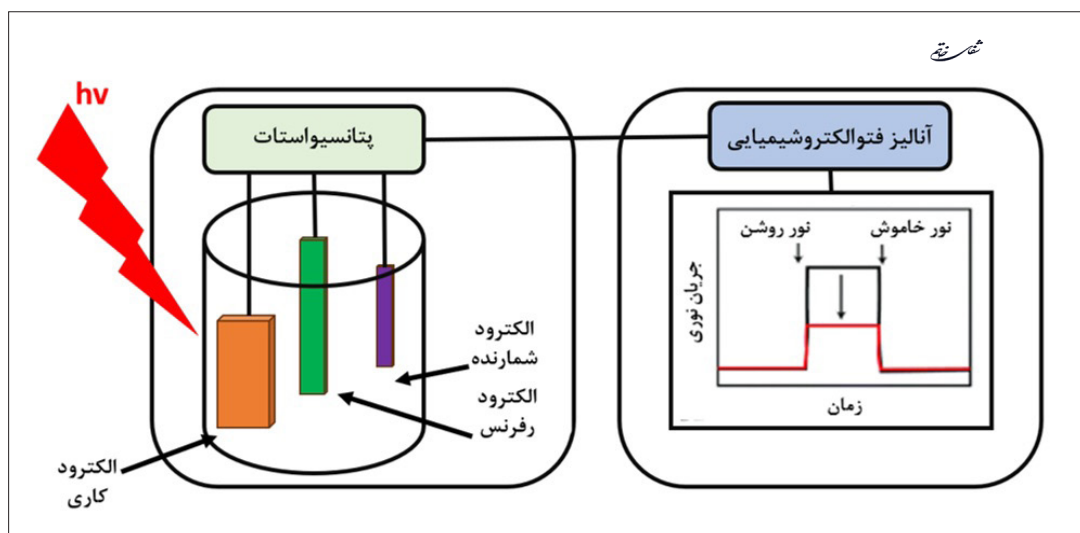
پلتفرم‌های فتوالکتروشیمیایی^{۳۷} از انرژی نور برای تحریک یک ترانسدیوسر فوتواکتیو استفاده می‌کنند که رویدادهای شناسایی بین بیومارکرهای آلزایمر و بیو-گیرنده‌ها را به سیگنال‌های الکتریکی تبدیل می‌کند. از آنجا که تحلیل PEC از سیگنال‌های ورودی و خروجی مجزا استفاده می‌کند، این تکنیک احتمالاً حساسیت بالاتری نسبت به روش‌های الکتروشیمیایی سنتی دارد و کاهش سیگنال‌های پس‌زمینه را نشان می‌دهد. با وجود جوانی و ویژگی‌های دلخواه، تحقیقات در زمینه تشخیص بیومارکرهای آلزایمر با استفاده از PEC هنوز در مراحل ابتدایی خود قرار دارد (۴۳). تصویر ۹ به این روش پرداخته است.

در پلتفرم هدایت سنجی، بیومارکرهای مورد نظر برای بیماری آلزایمر با اندازه‌گیری تغییرات در هدایت الکتریکی مبدل شناسایی می‌شوند. بیشتر مواد مبدل استفاده شده از انواع آلوتروپ‌های کربنی مانند نانولوله‌های کربنی و گرافن هستند که ویژگی‌های مفیدی مانند نسبت سطح به حجم بالا و هدایت الکتریکی بالا دارند. به دلیل این که قطر نانولوله‌های کربنی (که معمولاً در حدود ۱ نانومتر است) و ضخامت اتمی گرافن مشابه اندازه‌های بیولوژیکی است، استفاده از نانولوله‌های کربنی و گرافن در آزمون‌های رسانایی سنجی امکان شناسایی بیومارکرها با حساسیت بسیار بالا را فراهم می‌کند. پلتفرم حسگری برای شناسایی بیومارکرهای آلزایمر ابتدا با استفاده از ترانزیستور اثر میدانی^{۳۶} مبتنی بر لوله‌های نانوکربنی تک دیواره نشان داده شد (۴۰). سنسورهای بیوشیمیایی بر پایه نانولوله‌های کربنی با ساختار ترانزیستور میدانی به دلیل ویژگی‌های مثبتی که شامل تشخیص بدون برچسب، نظارت به صورت زمان واقعی، حساسیت فوق‌العاده، و سادگی دستگاه است مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در اصل، یک الکتروود گیت اضافی به صورت خازنی با منبع فلزی و پایانه‌های تخلیه جفت می‌شود و رسانایی کانال نانولوله کربنی بین منطقه منبع و تخلیه توسط پتانسیل اعمال‌شده در الکتروود دروازه تعدیل می‌شود. به دلیل اینکه ترانزیستورهای لوله‌های نانوکربنی دارای خصوصیت نیمه‌هادی P-type هستند، اتصالات خاص بین

تصویر ۸- شمای کلی پلتفرم‌های هدایت سنجی در تشخیص بیماری آلزایمر (۴۲).



تصویر ۹- بلوک دیاگرام کلی پلتفرم‌های فتوالکتروشیمیایی (۱۰).

³⁶ Field-Effect Transistor (FET)³⁷ Photovoltaic-electrochemical platforms (PEC)

نتیجه گیری

بیماری آلزایمر، یکی از رایج ترین بیماری های تخریب کننده عصبی، به دلیل تجمع پلاک های آمیلوئید و گره های نوروفیبریلار در مغز، با از دست رفتن تدریجی سلول های عصبی و سیناپس ها همراه است که منجر به ناتوانی های شناختی و رفتاری قابل توجه می شود (۴۴). به همین دلیل، تشخیص دقیق و زود هنگام بیماری آلزایمر برای انتخاب درمان مناسب و مدیریت بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است. سیگنال الکتروانسفالوگرافی (EEG) با دقت زمانی بسیار بالا، فعالیت های مغزی را با دقت میلی ثانیه ای ثبت می کند. این ویژگی، آن را برای مطالعه دینامیک لحظه ای مغز مناسب می سازد. در مقابل، سایر روش های تصویربرداری مانند fMRI دارای رزولوشن مکانی بالاتری هستند، اما در ثبت تغییرات سریع فعالیت مغزی محدودیت دارند. مزیت اصلی EEG در تحلیل زمان بندی دقیق رویدادهای عصبی است که برای تشخیص آلزایمر نیز مورد استفاده قرار می گیرد. در این روش، دو رویکرد اصلی مطرح است. اول تحلیل الگوهای فعالیت مغزی و دوم شناسایی الگوهای الکتریکی خاصی در فعالیت EEG که با بیماری آلزایمر مرتبط هستند. استفاده از الگوریتم های یادگیری ماشین نیز ویژگی های مفیدی از سیگنال EEG استخراج می کنند و سپس با استفاده از مدل های طبقه بندی مثل شبکه های عصبی مصنوعی و یادگیری عمیق به تشخیص بیماری می پردازند. دقت زمانی بالا، امکان ردیابی تغییرات لحظه ای در فعالیت های عصبی، و غیرتهاجمی بودن از مزایای آن و رزولوشن مکانی پایین، عدم دقت در تعیین موقعیت مکانی دقیق منبع فعالیت مغزی، حساسیت کمتر نسبت به سایر روش های تصویربرداری در شناسایی تغییرات ساختاری مغز از معایب آن است. از طرفی بیومارکرهای زیستی نقش مهمی در تشخیص زودهنگام آلزایمر ایفا می کنند (۴۵). این روش ها شامل تحلیل پروتئین های خاص در مایع مغزی نخاعی (CSF) و خون است که به سرعت قابل مشاهده هستند. روش های مختلفی برای ارزیابی این بیومارکرها توسعه یافته اند که شامل الایزا (ELISA)، ذرات مغناطیسی، جرم سنجی و الکترو لومینسانس می باشد. حساسیت بالا، امکان شناسایی تغییرات زیستی اولیه پیش از ظهور علائم بالینی و تشخیص در مراحل اولیه از مزایای این روش است که می تواند به درمان های پیشگیرانه کمک کند. از طرفی هزینه بالا، نیاز به تجهیزات پیشرفته و پرهزینه و تداخل با متغیرهای زیستی دیگر که ممکن است امکان بروز نتایج نادرست به دلیل تداخل با سایر پروتئین ها و مولکول ها را ایجاد کند از معایب آن است. پلتفرم های حسگر نوری بعنوان یک روش دیگر جهت تشخیص آلزایمر تغییراتی در سیگنال های ناشی از تحلیل هایی

نظیر جذب، فلورسانس، تشدید پلاسما (SPR)، و پراکندگی رامان را اندازه گیری می کنند. در حالی که ELISA یکی از روش های متداول است، پلتفرم های دیگر نظیر SPR و رامان به دلیل حساسیت بالا و دقت بیشتر در شناسایی مقادیر کم بیومارکرها ترجیح داده می شوند. از مزایای پلتفرم های نوری می توان به حساسیت بسیار بالا، امکان شناسایی مقادیر فمتومولار از بیومارکرها، عدم نیاز به نشاندار کردن نمونه ها که پیچیدگی آزمایش را کاهش می دهد، اشاره کرد. همچنین نیاز به دستگاه های تخصصی و گران قیمت، پیچیدگی عملیاتی، نیاز به تخصص فنی برای انجام آزمایش و تفسیر نتایج جز معایب پلتفرم های نوری است. در مجموع، هر یک از روش های مطرح شده دارای مزایا و معایب خاص خود هستند و بسته به شرایط بیمار و تجهیزات موجود، انتخاب مناسب ترین روش نیاز به بررسی دقیق پزشک متخصص دارد. روش های مبتنی بر EEG به دلیل غیرتهاجمی بودن و دقت زمانی بالا مناسب هستند، اما محدودیت هایی از نظر دقت مکانی دارند. در مقابل، روش های تشخیص مبتنی بر بیومارکرهای زیستی و پلتفرم های نوری به دلیل حساسیت بالا، به ویژه در مراحل ابتدایی بیماری، اهمیت زیادی دارند، اما نیازمند تجهیزات گران قیمت و پیشرفته هستند. در نهایت باید گفت، تشخیص بیماری آلزایمر با توجه به پیچیدگی های آن، نیازمند استفاده از روش های متنوع و مکمل است. سیگنال های الکتروانسفالوگرافی با دقت زمانی بالا، امکان تحلیل لحظه ای فعالیت های مغزی را فراهم می کنند، اما به دلیل رزولوشن مکانی پایین، محدودیت هایی در تشخیص دقیق موقعیت تغییرات مغزی دارند. بیومارکرهای زیستی با شناسایی تغییرات زیستی اولیه، امکان تشخیص زودهنگام را فراهم می کنند؛ اما این روش ها به تجهیزات پیشرفته و پرهزینه نیاز دارند. پلتفرم های نوری با حساسیت بالا می توانند مقادیر کم بیومارکرها را شناسایی کنند، اما پیچیدگی عملیاتی و نیاز به تخصص فنی بالا از چالش های آنها است. در نتیجه، ترکیب داده های این روش ها با استفاده از الگوریتم های یادگیری ماشین می تواند دقت تشخیص را افزایش دهد. توسعه تجهیزات قابل حمل و ارزان تر، شناسایی بیومارکرهای جدید، و پژوهش های بین رشته ای برای بهبود روش های تشخیصی و درمانی ضروری است. همچنین، مطالعات طولی می توانند به درک بهتر تأثیرات روش های مختلف بر روند بیماری کمک کنند و راهکارهای بهتری برای مدیریت آن ارائه دهند. تحقیقات بیشتر در زمینه روش های تشخیصی غیرتهاجمی و دقیق تر و ترکیب این روش ها باهم در کنار شرح حال بالینی و تشخیص پزشک متخصص مورد نیاز است، که این امر به تشخیص، مدیریت

دپارتمان مهندسی پزشکی موسسه آموزش عالی خاوران و مرکز تحقیقات مهندسی پزشکی دانشگاه آزاد نور نقش قابل ملاحظه‌ای در اجرای این مطالعه داشته‌اند.

و درمان بهتر بیماران آلزایمر کمک خواهد کرد.
تشکر و قدردانی

منابع

- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, De Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2016; 388(10043): 505-17.
- Lynch C. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey: Public health: Engaging people in ADRD research. *Alzheimer's & Dementia*. 2020; 16: e038255.
- mazrooei e, azarnoosh m, ghoshuni m, khalilzadeh m. Comparison of the Function of the Elman Neural Network and the Deep Neural Network for the Diagnosis of Mild Alzheimer's Disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2021; 10(1): 1-11.
- Trejo-Lopez JA, Yachnis AT, Prokop S. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2023; 19(1): 173-85.
- Gobom J, Brinkmalm A, Brinkmalm G, Blennow K, Zetterberg H. Alzheimer's disease biomarker analysis using targeted mass spectrometry. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2024; 23(2).
- Levine TF, Allison SL, Dessenberger SJ, Head D, Initiative AsDN. Clinical utility of self-and informant-reported memory, attention, and spatial navigation in detecting biomarkers associated with Alzheimer disease in clinically normal adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2024; 30(3): 232-43.
- Shui B, Tao D, Florea A, Cheng J, Zhao Q, Gu Y, et al. Biosensors for Alzheimer's disease biomarker detection: a review. *Biochimie*. 2018; 147: 13-24.
- Mirzaie A, Nasrollahpour H, Khalilzadeh B, Jamali AA, Spiteri RJ, Yousefi H, et al. Cerebrospinal fluid: A specific biofluid for the biosensing of Alzheimer's diseases biomarkers. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2023: 117174.
- Alamro H, Thafar MA, Albaradei S, Gojobori T, Essack M, Gao X. Exploiting machine learning models to identify novel Alzheimer's disease biomarkers and potential targets. *Scientific reports*. 2023; 13(1): 4979.
- Kim K, Lee CH, Park CB. Chemical sensing platforms for detecting trace-level Alzheimer's core biomarkers. *Chemical Society Reviews*. 2020; 49(15): 5446-72.
- Rodríguez-Arellano J, Parpura V, Zorec R, Verkhratsky A. Astrocytes in physiological aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2016; 323: 170-82.
- mazrooei rad e, pazhoumand h, salmani bajestani s. Separation of Healthy Individuals and Patients with Alzheimer's Disease Using the Effective Communication of Brain Signals. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2022; 11(1): 1-12.
- Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, Dage J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nature Aging*. 2023; 3(5): 506-19.
- van Oostveen WM, de Lange EC. Imaging techniques in Alzheimer's disease: a review of applications in early diagnosis and longitudinal monitoring. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(4): 2110.
- Thompson PM, Hayashi KM, Sowell ER, Gogtay N, Giedd JN, Rapoport JL, et al. Mapping cortical change in Alzheimer's disease, brain development, and schizophrenia. *Neuroimage*. 2004; 23: S2-S18.
- Q. Chen, Y. Li, and X. Yuan. "A hybrid method for muscle artifact removal from eeg signals," *Journal of Neuroscience Methods*. 2021; 353:109104.
- Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012; 2(4): a006213.
- khazaei h, Mazrooei Rad E. Alzheimer's Disease Diagnosis Using Brain Signals and Artificial Neural Networks. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023; 11(3): 68-80.
- Wang D, Honnorat N, Fox PT, Ritter K, Eickhoff SB, Seshadri S, et al. Deep neural network heatmaps capture Alzheimer's disease patterns reported in a large meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2023; 269: 119929.
- Zendehbad A, Kobravi HR, Khalilzadeh MM, Sharifi Razavi A, Sasannejad P. A New Visual Biofeedback Protocol Based on Analyzing the Muscle Synergy Patterns to Recover the Upper Limbs Movement in Ischemic Stroke Patients: A Pilot Study. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023; 11(3): 11-24.
- Vijayakumaran P, Narzary D, Gonuguntla V, Lee H-W, Veluvolu KC, editors. EEG based Functional Connectivity Analysis of Alzheimer's Disease Subjects. 2020 International Conference on Artificial Intelligence in Information and Communication (ICAIIIC); 2020: IEEE.
- Zürcher C, Humpel C. Saliva: a challenging human fluid to diagnose brain disorders with a focus on Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*. 2023; 18(12): 2606-10.

23. Zetterberg H, Bendlin BB. Biomarkers for Alzheimer's disease—preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Molecular psychiatry*. 2021; 26(1): 296-308.
24. Huang S, Wang Y-J, Guo J. Biofluid biomarkers of Alzheimer's disease: progress, problems, and perspectives. *Neuroscience bulletin*. 2022; 38(6): 677-91.
25. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of internal medicine*. 2018; 284(6): 643-63.
26. Anoop A, Singh PK, Jacob RS, Maji SK. CSF biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *International journal of Alzheimer's disease*. 2010; 2010.
27. Vromen EM, de Boer SC, Teunissen CE, Rozemuller A, Sieben A, Bjerke M, et al. Biomarker A+ T-: is this Alzheimer's disease or not? A combined CSF and pathology study. *Brain*. 2023; 146(3): 1166-74.
28. Scarano S, Lisi S, Ravelet C, Peyrin E, Minunni M. Detecting Alzheimer's disease biomarkers: From antibodies to new bio-mimetic receptors and their application to established and emerging bioanalytical platforms—A critical review. *Analytica Chimica Acta*. 2016; 940: 21-37.
29. Devitt G, Howard K, Mudher A, Mahajan S. Raman spectroscopy: an emerging tool in neurodegenerative disease research and diagnosis. *ACS chemical neuroscience*. 2018; 9(3): 404-20.
30. Topor C-V, Puiu M, Bala C. Strategies for surface design in surface plasmon resonance (SPR) sensing. *Biosensors*. 2023; 13(4): 465.
31. Song C, Guo S, Jin S, Chen L, Jung YM. Biomarkers determination based on surface-enhanced Raman scattering. *Chemosensors*. 2020; 8(4): 118.
32. Zhao J, Xu N, Yang X, Ling G, Zhang P. The roles of gold nanoparticles in the detection of amyloid- β peptide for Alzheimer's disease. *Colloid and Interface Science Communications*. 2022; 46: 100579.
33. de Oliveira TR, Erbereli CR, Manzine PR, Magalhaes TN, Balthazar ML, Cominetti MR, Faria RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease in blood using a disposable electrochemical microfluidic platform. *ACS sensors*. 2020; 5(4): 1010-9.
34. Mobed A, Hasanzadeh M. Biosensing: The best alternative for conventional methods in detection of Alzheimer's disease biomarkers. *International journal of biological macromolecules*. 2020; 161: 59-71.
35. Korecka M, Shaw LM. Mass spectrometry-based methods for robust measurement of Alzheimer's disease biomarkers in biological fluids. *Journal of neurochemistry*. 2021; 159(2): 211-33.
36. Liu Y, Huang Z, Xu Q, Zhang L, Liu Q, Xu T. Portable electrochemical micro-workstation platform for simultaneous detection of multiple Alzheimer's disease biomarkers. *Microchimica acta*. 2022; 189(3): 91.
37. Rani S, Dhar SB, Khajuria A, Gupta D, Jaiswal PK, Singla N, et al. Advanced overview of biomarkers and techniques for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2023; 43(6): 2491-523.
38. Kulkarni MB, Ayachit NH, Aminabhavi TM. Biosensors and microfluidic biosensors: from fabrication to application. *Biosensors*. 2022; 12(7): 543.
39. Sharma A, Angnes L, Sattarahmady N, Negahdary M, Heli H. Electrochemical Immunosensors Developed for Amyloid-Beta and Tau Proteins, Leading Biomarkers of Alzheimer's Disease. *Biosensors*. 2023; 13(7): 742.
40. Le PG, Choi SH, Cho S. Alzheimer's Disease Biomarker Detection Using Field Effect Transistor-Based Biosensor. *Biosensors*. 2023; 13(11): 987.
41. Rouhi N, Akhgari A, Orouji N, Nezami A, Rahimzadegan M, Kamali H. Recent progress in the graphene-based biosensing approaches for the detection of Alzheimer's biomarkers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2023; 222: 115084.
42. Kim K, Kim M-J, Kim DW, Kim SY, Park S, Park CB. Clinically accurate diagnosis of Alzheimer's disease via multiplexed sensing of core biomarkers in human plasma. *Nature communications*. 2020; 11(1): 119.
43. Miku E. Recent advancements in electrochemical biosensors for Alzheimer's disease biomarkers detection. *Current Medicinal Chemistry*. 2021; 28(20): 4049-73.
44. Mazrooei E, Azarnoosh M, Ghoshuni M, Khalilzadeh MM. Early detection of Alzheimer's disease with nonlinear features of EEG signal and MRI images by convolutional neural network. *International Clinical Neuroscience Journal*. 2022; 9: e20-e.
45. Bazarbekov I, Razaque A, Ipalakova M, Yoo J, Assipova Z, Almisreb A. A review of artificial intelligence methods for Alzheimer's disease diagnosis: Insights from neuroimaging to sensor data analysis. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2024; 92: 106023.