APJ 6 (4):25-49, Winter 2025

Arman Process Journal [APJ]

Homepage: https://www.armanprocessjournal.ir

A Review of Digital Twins' Applications and Challenges in Healthcare and Medicine

M.H. Roozbahani

Faculty of Science and Technology , Nanotechnology, IUST

ABSTRACT

RESEARCH PAPER

Received: 2025-8-5
Accepted: 2026-2-14

KEYWORDS:
Digital Twins,
Simulation,
Artificial intelligence,
Electronic health,
Digital medicine,
Human Digital twin [HDT],

[1]Corresponding author:
[1] roozbahani@iust.ac.ir

The rapid growth of big data, coupled with advancements in data science and artificial intelligence, has significantly accelerated the potential for developing digital twins. A digital twin is a continuously updated virtual copy that enables the analysis, simulation, and prediction of a real-world object or process. Recently, applications of digital twins have seen substantial expansion across both academic communities and diverse governmental and military industries, and the healthcare sector is no exception. The concept of the digital twin for health promises a transformation in medical systems, encompassing service management and delivery, disease treatment and prevention, health maintenance, and ultimately, the enhancement of human life. By harnessing the ability to aggregate and analyze vast datasets from multiple sources, digital twins can facilitate personalized treatment pathways tailored to individual patient characteristics, medical history, and physiological data. This enables predictive analytics, preventative interventions, and the early identification of health risks and diseases through machine learning algorithms. Furthermore, digital twins can optimize clinical operations by analyzing treatment processes and resource allocation, leading to simplified and expedited treatment protocols. This review outlines the current applications of digital twins within the healthcare sector, delineates their core components in medicine, and examines the present landscape of open research opportunities. We demonstrate how the integration of diverse enabling technologies and tools—such as artificial intelligence, large language models, and mechanistic modeling—paves the way for overcoming limitations and fostering broader clinical adoption and implementation of digital twins. This review also aims to assist data scientists, clinicians, and policymakers in developing future medical digital twins and bridging the gap between this emerging paradigm's theoretical promise and practical realization.

Copyright © Author[s].

نشریه تخصصی آرمان پردازش، دوره ۶، شماره ۴، سال ۱۴۰۴

فصلنامه تخصصی آرمان پردازش
(APJ)
Homepage: www.armanprocessjournal.ir

آرمان پردازش APJ
فصلنامه تخصصی فناوری اطلاعات و ارتباطات
شماره مجوز: ۸۷۰۹۰

مروری جامع بر کاربردها و چالش‌های دوقلوهای دیجیتال در پزشکی و سلامت

روزبهانی، محمدحسین

دانشگاه علم و صنعت دانشکده فناوری های نوین گروه نانوتکنولوژی

چکیده

مقاله پژوهشی

واژگان کلیدی:
دوقلوی دیجیتال،
سلامت الکترونیک،
پزشکی،
شبیه سازی،
هوش مصنوعی،
مدل مکانیکی،
دوقلوی دیجیتال انسان

همزمان با رشد سریع کلان‌داده‌ها و پیشرفت‌های علم داده و هوش مصنوعی، پتانسیل توسعه دوقلوی دیجیتال به‌طور قابل توجهی تسریع یافته است که در آن یک کپی مجازی که در حال به‌روزرسانی بلادرنگ از موجودیت فیزیکی است تحلیل، شبیه‌سازی و پیش‌بینی اختلالات عملکرد مربوط به یک شی یا فرآیند دنیای واقعی را امکان‌پذیر می‌کند. اخیرا کاربردهای دوقلوهای دیجیتال هم در مجامع علمی و هم در صنایع مختلف دولتی و نظامی گسترش چشمگیری داشته است و بخش بهداشت و درمان نیز مستثنی نبوده است. مفهوم دوقلوی دیجیتال برای سلامت نویدبخش تحولی در سیستم‌های درمان از جمله مدیریت و ارائه خدمات، درمان و پیشگیری از بیماری، حفظ سلامت و در نهایت بهبود زندگی انسان است. با توانایی جمع‌آوری و تحلیل انبوهی از داده‌ها از منابع مختلف، دوقلوهای دیجیتال می‌توانند روند درمانی شخصی‌سازی‌شده را بر اساس ویژگی‌های فردی، سابقه پزشکی و داده‌های فیزیولوژیکی بیمار ارائه دهند. تحلیل‌های پیش‌بینی‌کننده و مداخلات پیشگیرانه و امکان تشخیص زودهنگام مخاطرات و بیماری‌ها به کمک الگوریتم‌های یادگیری ماشین امکان‌پذیر می‌شود. دوقلوهای دیجیتال می‌توانند با تحلیل فرآیندهای درمان و تخصیص منابع، عملیات بالینی را بهینه کنند و منجر به رویه‌های درمان ساده‌تر و سریع‌تر شوند. این مقاله مروری بر کاربردهای فعلی و بالقوه دوقلوهای دیجیتال در پزشکی ارائه می‌دهد، الزامات پیاده‌سازی و مؤلفه‌های اصلی و مدل‌های موجود معماری دوقلوی دیجیتال در پزشکی را معرفی می‌کند و چشم‌انداز فعلی فرصت‌های باز تحقیقاتی را بررسی می‌کند. این مقاله نشان می‌دهد که چگونه تلفیق فناوری‌ها و ابزارهای توانمندساز مختلف مانند هوش مصنوعی، مدل‌های زبانی بزرگ و مدل‌سازی مکانیکی راه را برای رفع محدودیت و پذیرش بالینی و پیاده سازی دوقلوهای دیجیتال هموار می‌کنند. این مقاله همچنین به دانشمندان داده، پزشکان و سیاست‌گذاران در ایجاد دوقلوهای دیجیتال پزشکی در آینده و آوردن این پارادایم نوظهور از تئوری به عمل کمک خواهد کرد.

مقدمه

شبیه‌سازی موجودیت‌ها با مدل‌های مجازی روشی مقرون به صرفه برای مطالعه پیامدهای انتخاب گزینه‌های مختلف طراحی سیستم‌های دینامیکی پیچیده است. مدل‌های مجازی که دوقلوی دیجیتال نامیده می‌شوند نمایش مجازی از موجودیت‌ها هستند که چرخه عمر از طراحی، توسعه تا تعمیر و نگهداری آن‌ها را در برمی‌گیرند تا به تصمیم‌گیری کمک کنند. دوقلوهای دیجیتال در صنعت برای شبیه‌سازی، پیش‌بینی و بهینه‌سازی محصول و سیستم تولید قبل از سرمایه‌گذاری در نمونه‌های اولیه استفاده می‌شوند [۱]. یک دوقلوی دیجیتال چیزی بیش از یک کپی دیجیتال یا مدل مجازی از سیستم فیزیکی است، بلکه یک نمایش پیچیده، دقیق و بلادرنگ از سیستم دنیای واقعی، تحلیل رفتار آن و ارائه پیش‌بینی‌های مبتنی بر داده برای کمک به تصمیم‌گیری است [۲]. قابلیت تحلیلی و پیش‌بینی‌کننده دوقلوی دیجیتال آن را از یک کپی ساختگی سیستم فیزیکی متمایز می‌کند. مفهوم دوقلوی آیینه ای برای اولین بار در برنامه فضایی ناسا در دهه ۱۹۶۰ برای شبیه‌سازی آپولو۱۳ و امکان رفع اشکالات پرواز به‌صورت بلادرنگ به کار گرفته شد و با موفقیت در طول ماموریت آن فضاپیما مورد استفاده قرار گرفت، زمانی که فضاپیما دچار نقص فنی شد و تیم ناسا مجبور شد شرایط موجود در آن را در نمونه آیینه ای روی زمین شبیه‌سازی کند این موجب شد تا فضاپیما و فضانوردان به سلامت به زمین بازگردند [۳]. اصطلاح دوقلوی دیجیتال در سال ۲۰۰۵ توسط مایکل گریوز در مدیریت چرخه عمر محصول ابداع شد [۴]. حدود سال ۲۰۱۰ ناسا و جان ویکرز از دوقلوی دیجیتال به عنوان مدل مجازی یک سیستم فیزیکی استفاده کردند که با سه بخش مشخص می‌شد: بخش فیزیکی، بخش مجازی و اتصال داده که در آن سیستم مجازی با تبادل اطلاعات از طریق اتصال داده بلادرنگ به سیستم فیزیکی نگاشت می‌شود [۱]. اخیرا همگرایی فناوری‌هایی مانند هوش مصنوعی مولد، محاسبات شناختی، اینترنت اشیا و حسگرها کاربردهای عملیاتی دوقلوهای دیجیتال را در بخش‌های متنوعی از جمله هوافضا، خودرو، مدیریت انرژی، برنامه‌ریزی شهری، ساخت-وساز، مدیریت محیط زیست، مدل‌سازی آب و هوا و صنعت بهداشت و درمان امکان‌پذیر کرده است.

در حوزه پزشکی مفهوم دوقلوی دیجیتال به ویژه در زمینه‌های پزشکی دقیق[1]، درمان سرطان و آموزش فردی نوظهور است و کاربردهایی از قبیل هوشمندسازی و مدیریت بیمارستان، طراحی تأسیسات، توسعه گردش-کار، تصمیم‌گیری و پزشکی شخصی‌سازی[2] دارد [۲و۵ و۱۱۵-۱۱۳]. دوقلوی دیجیتال می‌تواند یک پروفایل شخصی‌سازی شده برای بیماری‌های مزمن فراهم کند، پیشنهادهایی در مورد سبک زندگی ارائه دهد، هشدارهایی در مورد خطرات یا انجام آزمایش‌های تشخیصی پیشگیرانه ارائه دهد [۶]. ارزیابی پاسخ‌های بیمار به یک داروی خاص و پیش‌بینی اثربخشی و عوارض جانبی بالقوه آن نیز امکان‌پذیر خواهد بود. طبق گفته محققان مفهوم دوقلوی دیجیتال می‌تواند فرصت‌های زیادی در پزشکی و سلامت از جمله شبیه‌سازی رایانه‌ای سامانه‌های زیستی، طراحی دستگاه‌های پزشکی، کشف دارو، طراحی و هماهنگی تیم درمان و غیره به ارمغان آورد. دوقلوهای دیجیتال فعلی به گونه‌ای طراحی شده‌اند که به صورت پویا منابع داده مختلفی از جمله پرونده‌های الکترونیکی سلامت (HER)[3]، رجیستری‌ها، داده‌های اومیکس [مانند ژنومیک، بیومیک، پروتئومیک یا متابولومیک]، شاخص‌های فیزیکی، اطلاعات دموگرافیک و سبک زندگی فرد را در بر می‌گیرند [۷]. با این حال ناهمگونی ذاتی این داده‌ها یک مانع مهم در راستای عملیاتی شدن دوقلوهای دیجیتال است. پیشرفت‌های قابل توجه در فناوری‌های کلیدی مانند هوش مصنوعی، مدل‌های زبانی بزرگ و فناوری‌های پوشیدنی راه‌حل‌هایی برای برخی از این موانع ارائه می‌دهند.

[1] precision medicine
[2] Personalized medicine
[3] Electronic Health Records

مدل‌های هوش مصنوعی مستقل و مدل‌های بیماری که در مقالات توسعه داده می‌شوند اغلب نام *دوقلوی دیجیتال پزشکی* می‌گیرند تا تأثیر خود را افزایش دهند [۸]. اما این کار خطر تضعیف مفهوم در درازمدت را به همراه دارد زیرا این فناوری از اهداف و مزایای پیشنهادی خود عقب می‌ماند. بنابراین تعریف مرزها و معیارهای لازم برای دوقلوی دیجیتال یک سیستم بسیار مهم است. برای تحقق پتانسیل آن، باید ویژگی‌های اساسی دوقلوی دیجیتال پزشکی، ماهیت فناوری‌های موجود و معماری‌های پیشنهادشده برای قابلیت استفاده از دوقلوهای دیجیتال در عمل مشخص شود. بنابراین این مقاله به این سوالات می‌پردازد که تعریف دوقلوی دیجیتال پزشکی چیست و چگونه می‌توان یکی از آن‌ها را ساخت؟ اجزای اصلی تشکیل دهنده دوقلوی دیجیتال و معادل پزشکی آن‌ها چیست؟ این مقاله همچنین مروری بر چالش‌ها و فرصت‌های ایجاد شده توسط این پیشرفت‌های نوظهور و ادغام بالقوه آن‌ها در پلتفرم دوقلوی دیجیتال پزشکی ارائه می‌دهد. همچنین کاربردهای دوقلوی دیجیتال در طیف گسترده‌ای از بخش‌های صنعت پزشکی را بررسی می‌کند. به دلیل تازگی این رویکرد در حوزه پزشکی اجماع رسمی در مورد ویژگی‌هایی که دوقلوهای دیجیتال را از مدل‌های مرسوم متمایز می‌کند وجود ندارد.

ابر کلمات تولید شده از عنوان مقالات مرتبط در شکل ۱ نشان شده است. این شکل کلماتی را نشان می‌دهد که حداقل دو بار در عناوین ظاهر شده‌اند. اندازه هر کلمه نشان‌دهنده فراوانی آن است. با توجه به شکل، مطالعات در درجه اول بر درمان بیمار، با تمرکز ویژه بر سرطان ریه، سرطان پستان و بیماری‌های قلبی عروقی متمرکز بوده‌اند. همچنین آزمایش‌های بالینی و بیماری‌های مختلف دیگری بررسی شده‌اند که هدف آن‌ها پیشبرد رویکردهای پزشکی شخصی‌سازی شده و پزشکی دقیق بوده است. ابزارها و فناوری‌های مورد استفاده در این تحقیقات عمدتا مبتنی بر یادگیری ماشین و هوش مصنوعی بوده است. علاوه بر این به ملاحظات اخلاقی مربوط به کاربرد دوقلوی دیجیتال در پزشکی پرداخته شده است.

شکل۱- ابر کلمات تولید شده از عنوان های مقاله های مرتبط با دوقلوی دیجیتال در پزشکی

تعریف دوقلوی دیجیتال در پزشکی

دوقلوی دیجیتال در مقالات و کتب علمی به صورت مختلف تعریف شده است و از یک تعریف انتزاعی سطح بالا تا فرمول‌بندی زمینه‌محور و ریشه‌دار را شامل می‌شود. مقاله گلاسگن و استارگل [۹] که مورد استناد تعداد زیادی از مقالات مرتبط قرار گرفته است [۱۲-۱۰] دوقلوی دیجیتال را به صورت زیر توصیف می‌کند:

"یک شبیه‌سازی احتمالاتی یکپارچه چندفیزیکی، چندمقیاسی از یک وسیله یا سیستم که از بهترین مدل‌های فیزیکی موجود، به‌روزرسانی حسگرها، تاریخچه ناوگان و غیره برای *منعکس کردن زندگی دوقلوی پرنده* استفاده می‌کند."

از آنجایی که این تعریف از کاربرد هوافضا سرچشمه گرفته است اصطلاح دوقلوی پرنده در آن گنجانده شده است. این تعریف رایج‌ترین تعریف پایه است و بعدتر برای سایر کاربردها

زمینه‌محور شده است [۱۳و۱و۱۰]. دوقلوی دیجیتال بعدا توسط صنایع مختلف، عمدتا صنعت تولید، مورد استفاده قرار گرفت. با افزایش تحقیقات در مورد این فناوری تعداد مقالات مرتبط به صورت تصاعدی افزایش یافت که هرکدام تعریف متفاوتی از آن داشتند. قابلیت شبیه‌سازی چندمقیاسی که در ساختار دوقلوی دیجیتال قرار دارد امکان بصری‌سازی یک محصول یا فرآیند را در سطوح مختلف جزئیات فراهم می‌کند. از این رو تعاریف بر اساس زمینه و کاربرد متفاوت است. برای مثال دوقلوی دیجیتال در زمینه ماشین‌های تولید و رویه‌های مرتبط [نصب، راه‌اندازی، آموزش و بهینه‌سازی] [۱۴] برای یک فرآیند تولید [۱۵] و همچنین با اشاره به یک سرویس یا کسب‌وکار [۱۶] تعریف شده است. یکی از نمونه‌های آن که به یک ماشین اشاره دارد به شرح زیر است [۱۷]:

"یک مدل جفت‌شده از ماشین واقعی که در پلتفرم ابری کار می‌کند و وضعیت سلامت را با دانش یکپارچه از الگوریتم‌های تحلیلی مبتنی بر داده و همچنین سایر دانش‌های فیزیکی موجود شبیه‌سازی می‌کند"

برای درک جامع‌تر مفهوم دوقلوی دیجیتال، یک تعریف دقیق که عملکرد دوقلوی دیجیتال را خلاصه کند و فناوری‌های مورد استفاده را برجسته نماید و برای همه انواع کاربردهای فناوری مناسب باشد بسیار مهم است که به صورت زیر تعریف می‌شود [۱۸]:

"دوقلوی دیجیتال یک مدل شبیه‌سازی احتمالاتی، چند مقیاسی و چند فیزیکی مداوم به‌روز شده از یک موجودیت فیزیکی [یک شی، یک سیستم یا یک فرآیند] است که از کلان داده، اتصال دو طرفه و نرم‌افزارهای تحلیلی پیشرفته برای نظارت بر محصول، تشخیص، پیش‌بینی و بهینه‌سازی محصول استفاده می‌کند."

اجزای تشکیل دهنده دوقلوی دیجیتال

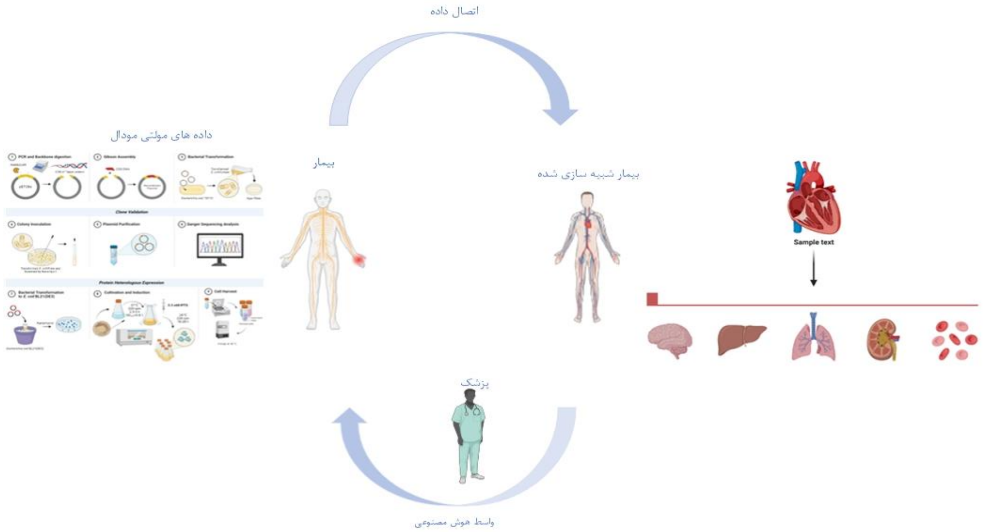
اصطلاح دوقلوی دیجیتال گاهی اوقات به یک مدل مستقل که یک موجودیت فیزیکی را کپی می‌کند محدود می‌شود. هرچند یک مدل دقیق ریاضی در هسته مرکزی دوقلوی دیجیتال قرار دارد اما مفهوم اصلی شامل اجزا و ویژگی‌های دیگری نیز می‌باشد. یک دوقلوی دیجیتال شامل پنج جز اساسی است: موجودیت فیزیکی، اتصال داده، مدل مجازی، رابط و همگام‌سازی دوقلو [۱۹]. در ادامه هر جز و معادل پزشکی مربوط به آن یعنی بیمار، اتصال داده، مدل بیمار شبیه‌سازی شده[۴]، رابط و همگام‌سازی دوقلو تشریح می‌شود [شکل ۲، جدول ۱]. اجزای اصلی دوقلوی دیجیتال در پزشکی شامل موجودیت فیزیکی و کپی مجازی یک بیمار یا ساختار آناتومیکی او [دستگاهها، اندام‌ها، بافت‌ها، سلول‌ها یا یک بیماری واختلال خاص] است که به طور مداوم با تغییرات داده‌های بلادرنگ منطبق می‌شود و امکان شبیه‌سازی پویا از فرآیندهای بیولوژیکی یا استراتژی درمانی بالقوه، نظارت، پیش‌بینی مسیر سلامت، مداخله و پیشگیری زودهنگام را براساس مدل‌سازی چند مقیاسی داده‌های مولتی مودال [عوامل بالینی، ژنتیکی، مولکولی، محیطی، اجتماعی و غیره] فراهم می‌کند [۲۰]. تفاوت عمده یک مدل مستقل مکانیکی و یک دوقلوی دیجیتال به‌روزرسانی بلادرنگ دوقلوی دیجیتال هنگام ثبت داده‌های جدید است که مدل را در دوقلوی دیجیتال با موجودیت فیزیکی همگام‌سازی می‌کند. در دوقلوهای دیجیتال پزشکی همگام‌سازی ممکن است بصورت بلادرنگ نباشد و در عوض هنگام وقوع انحراف قابل توجه از آستانه تعریف شده یا ثبت اثرات درمان یک بیماری مانند به‌روزرسانی پس از هر چرخه شیمی‌درمانی باشد. انتخاب فرکانس به‌روزرسانی عموماً به زمینه پزشکی و ارتباط داده‌های جدید بستگی دارد تا از به‌روز ماندن آن اطمینان حاصل شود.

[۴] patient-in-silico : یک مدل دقیق از بیمار که هدف آن بازتولید دقیق فرآیندهای بیولوژیکی برای پیش‌بینی تغییر آنها در طول زمان یا درمان است.

دوقلوی دیجیتال باید شخصی‌سازی شده[۵]، به هم پیوسته[۶]، تعاملی[۷]، آگاهانه[۸] و موثر[۹] باشد که به آن قانون 5Is گفته می‌شود [۲۱]. اخیرا مدل‌سازی محاسباتی و الگوریتم‌های هوش مصنوعی به‌طور گسترده در مدل‌های بیماری، شناسایی هدف، شبیه‌سازی‌های سامانه‌های زیستی، بیماران مجازی، پزشکان مجازی و پزشکی شخصی‌سازی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هرچند گام مهمی به سمت خلق کپی مجازی یک موجودیت فیزیکی هستند، اما نه مدل‌سازی محاسباتی و نه الگوریتم‌های هوش مصنوعی کلیت دوقلو دیجیتال نیستند. برای اینکه یک سیستم [یا یک شخص، اندام، بیماری، دارو یا محیط بیمارستانی] در دسته دوقلو دیجیتال قرار گیرد باید مطابق قانون 5Is بوده و دارای سه جز [موجودیت فیزیکی، کپی مجازی و ارتباط بین این دو] باشد.

تفاوت‌ها بین مدل‌های مجازی مختلف به‌ویژه هنگام بررسی جنبه‌هایی مانند منابع داده، کاربردها، تعاملات و روش‌های بصری سازی مهم است. به‌عنوان‌مثال مدل‌های شبیه‌سازی که اندام‌های خاص مانند مدل قلب زنده را شبیه‌سازی می‌کنند عمدتا مبتنی بر داده‌های تصویربرداری دقیق توسعه داده می‌شوند و به‌شدت با مدل‌های بیماری که با هدف پشتیبانی از پزشکی دقیق ساخته شده‌اند و با ترکیبی غنی از داده‌های پروفایل مولکولی و بالینی تغذیه می‌شوند در تقابل است. بنابراین کاربرد مدل‌ها به اندازه منابع داده متنوع است. فراتر از این، تحلیل محاسباتی به‌کاررفته در هر مدل نیز کاملا متفاوت است. این تنوع نه‌تنها نیازها و اهداف مختلف هر مدل را منعکس می‌کند بلکه ماهیت تخصصی تحلیل‌های مربوطه را نیز برجسته می‌کند. درک این تفاوت‌ها برای بهره‌برداری از پتانسیل کامل دوقلوهای دیجیتال در بهبود نتایج درمان و پیشرفت پزشکی حائز اهمیت است [۲۲].

دوقلوهای دیجیتال کامپوزیت[۱۰] دو یا چند نوع از انواع مختلف دوقلوهای دیجیتال را ادغام کنند. بانک دوقلوی دیجیتال[۱۱] یک ریپوزیتوری سازمان‌یافته از چندین دوقلو است و می‌تواند برای تطبیق کارآزمایی بالینی و توسعه دارو مفید باشند. رشته[۱۲] نیز خط لوله داده های زمانی از تولد تا مرگ است که روابط عناصر داده را در طول زمان ردیابی می‌کند.



شکل۲- موجودیت فیزیکی با مجموعه داده های مختلف

[5] Individualized
[6] Interconnected
[7] Interactive
[8] Informative
[9] Impactful
[10] Composite digital twins
[11] DT Bank
[12] DT thread

جدول۱- کلیت اجزای دوقلوی دیجیتال پزشکی، توضیحات و فناوری‌های توانمندساز آن و نمونه‌ای برای درمان سرطان

نام جز	توضیح جز	فناوری مورد استفاده	مثال در سرطان
بیمار	ارگان‌های بدن یا خود بیمار	داده های مولتی مودال: توالی ها، اومیکس، تصویربرداری ها، سنسورها و EHR	سی‌تی‌اسکن ، ژنوتیپ، پروفایل متیلاسیون، سابقه بیمار، آزمایش بیوپسی مایع
اتصال داده	داده های مولتی مودال	شبکه عصبی کانولوشن، اتوانکودرها، ترانسفورمر بینایی و زبان	استخراج حجم ، محاسبه امتیاز ریسک ژنتیکی، شناسایی مواجهه با مواد سرطان‌زا [مثلاً سیگار، رادون و آزبست].
بیمار شبیه‌سازی شده	مدل مجازی از ارگان، بیماری یا بیمار	شبکه های عصبی مکرر، معادلات دیفرانسیلی، شبکه های عصبی فیزیک آگاه	پیش‌بینی رشد تومور، پاسخ به درمان، بقا، معیارهای کیفیت زندگی
رابط	تحلیل و کوئری از مدل مجازی توسط هوش مصنوعی، پزشک و بیمار	مدل های بزرگ زبانی، هوشمصنوعی تفسیر پذیر،تحلیل حساسیت، عدم قطعیت	تغییر در اندازه تومور با فواصل معین، پیش بینی گزینه‌های درمانی مختلف
همگام‌ساز دوقلو	مدل مجازی با در دسترس قرار گرفتن داده های جدید به روز می شود	فناوری‌هایی که امکان آزمایشهای مکرر را فراهم می‌کنند: آزمایش بیوپسی مایع و فناوری های پوشیدنی	به روزرسانی بیمار مجازی پس از هر دوره شیمی درمانی یا درمان‌های دیگر

کاربردهای دوقلوی دیجیتال در پزشکی

دوقلوهای دیجیتال برای مدیریت بیمارستان و هماهنگی درمان

دوقلوها برای نمایش EHR، محیط بیمارستانی، فیزیولوژی انسان، کارکنان و نتایج آزمایشگاهی استفاده شده‌اند[۲۳]. طیف کاربردها گسترده بوده و از بهبود مدیریت منابع انسانی و تجهیزات، شناسایی بلادرنگ گلوگاه‌ها و مدیریت گردش-کار، مدیریت تخت و جریان بیماران تا تحول در فرآیندهای درمان و بهبود درمان بیمار را شامل می‌شود[۲۴]. دوقلوها در زمینه مدیریت بیمارستان به سه دسته طبقه‌بندی می‌شوند:

[۱] فرآیندها یا تولید [برای طراحی کارآمد محصولات جدید]. دوقلوهای فرآیندهای کنترل عملیات در حال توسعه هستند تا از فرآیند مدیریت تروما[۲۵]، بخش مراقبت‌های ویژه[۲۶]، زنجیره تأمین و امنیت سایبری[۲۴] پشتیبانی کنند. در مدیریت تروما، جمع‌آوری و دریافت اطلاعات مستقیما از محل حادثه انجام می‌شود تا زمان پاسخ‌دهی سریع در مواقع ضروری فراهم شود [۲۵].

[۲] طراحی محصول [برای استفاده در برنامه‌ریزی تولید]. دوقلوها با قرارگیری در دستگاه‌های پوشیدنی اطلاعات را جمع‌آوری کرده و به عنوان جایگزین پزشک از راه دور و توانبخشی از راه دور مورد استفاده قرار می‌گیرند. لیو و همکارانش یک چارچوب مبتنی بر ابر برای پشتیبانی از خود-مدیریتی سالمندان مبتلا به زوال عقل پیشنهاد کرده‌اند که از داده‌های دستگاه‌های پوشیدنی با هدف نظارت بلادرنگ و هشدار استفاده می‌کند[۲۷و۲۸]. DTCoach مربی دیجیتال است که بر بستر تلفن‌های هوشمند مربیگری دیجیتال فردمحور را در طول همه‌گیری کووید ارائه می‌داد [۲۹].

[۳] عملکرد سیستم [برای ثبت، تجمیع و تحلیل داده‌های عملیاتی]. شرکت زیمنس هلثینرز و دانشگاه پزشکی کارولینای جنوبی با شبیه‌سازی تغییرات فرایندها و تجهیزات پزشکی بر کارایی بیمارستان‌ها همکاری کرده‌اند. برای مثال در طول همه‌گیری که شبیه به یک تست استرس دیجیتال و بحران بود، مدل‌های پیش‌بینی Oregon احتمال تکمیل ظرفیت منابع مانند تخت‌های مراقبت‌های ویژه، دستگاه‌های تنفس مصنوعی و دسترسی به اکسیژناسیون غشایی برون

پیکری[۱۳] را نشان دادند. با استفاده از فناوری مرکز فرماندهی[۱۴] برای ردیابی ظرفیت تخت و دستگاه تنفس در بیمارستان‌های کل ایالت، استفاده از منابع حیاتی به حداکثر رسید و خطر تصمیم‌گیری سیلویی بدون بررسی منابع کاهش یافت. نسل دوم فناوری مرکز فرماندهی از شناسایی زودهنگام مدیریت بلادرنگ بیماران با حال وخیم و در معرض آسیب پشتیبانی می‌کند [۳۰]. مبتنی بر داشبوردهای بصری از داده‌های بلادرنگ می‌توان مداخلات اولیه را برای بیمارانی که در معرض خطر هستند و از بین بردن خطاهای پزشکی که هرگز نباید اتفاق بیفتد اعمال کرد [۲۴].

دوقلوهای دیجیتال برای طراحی تجهیزات پزشکی و جراحی

نمونه‌ای از چنین ابتکاری پروژه‌ای به نام SIMULIA Living Heart است که در سال ۲۰۱۴ و طی همکاری بین داسو سیستمز و سازمان غذا و داروی ایالات متحده[۱۵] [۳۱و۳۲] راه‌اندازی شد. هدف این پروژه جمع‌آوری اطلاعات از دوقلوی مجازی قلب بود که اکنون یک مدل دوقلوی دیجیتال معتبر از قلب انسان است و تداخلات دارویی را در یک اندام سیلیکونی بررسی می‌کند. با مشارکت شرکت‌های فیلیپس و زیمنس هلثینیرز، دوقلوی قلب برای توسعه و اصلاح طراحی دستگاه قلب با سرعت بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است. ابزار Philips HeartNavigator تصاویر سی‌تی را در یک تصویر واحد از آناتومی قلب بیمار ترکیب می‌کند و با ارائه بینش سه‌بعدی بلادرنگ از موقعیت‌یابی دستگاه در حین جراحی‌های پیچیده مانند تعویض دریچه آئورت از طریق کاتتر به جراح کمک می‌کند. جراحی فرآیندی پیچیده و مستعد خطا است که می‌تواند منجر به پیامدهای نامطلوب یا کشنده برای بیماران شود. دوقلوی دیجیتال ساختارهای آناتومیک به جراحان کمک می‌کند تا رویکردهای جراحی را قبل از عمل واقعی شبیه‌سازی کنند تا از این طریق از آسیب ناخواسته به اندام‌ها اجتناب شود.

در اروپا FEops قصد دارد با ترکیب دوقلوی دیجیتال قلب و تحلیل آناتومیکی مبتنی بر هوش مصنوعی، کل فرآیند درمان بیمار از انتخاب بیمار، برنامه‌ریزی عمل جراحی، راهنمایی‌های حین عمل تا پیگیری، روند مدیریت بیماری را تغییر دهد. دوقلوی دیجیتال می‌تواند اثرات دوز دارو یا پاسخ دستگاه را قبل از یک درمان خاص شبیه‌سازی کند و نشان دهد که دستگاه پزشکی یا درمان برای بیماران مناسب است یا خیر. در اتحادیه اروپا، بریتانیا، کانادا و استرالیا FEops Heartguid برای تحلیل آناتومیکی و شبیه‌سازی کامپیوتری مبتنی بر هوش مصنوعی کاشت دریچه آئورت از طریق کاتتر[۱۶] و انسداد زائده دهلیز چپ[۱۷] در دسترس است و توسط FDA تأیید شده است [۳۳]. در زمان همه‌گیری توسعه دوقلوی دیجیتال اندام‌ها به ریه نیز گسترش یافت. پروژه BreathEasy دوقلوی دیجیتال ریه بیماران مبتلا به کووید را برای بهبود درمان و بهینه‌سازی استفاده از منابع محدود ونتیلاتور به ویژه در مناطقی که تحت تأثیر شیوع بیماری قرار دارند توسعه داد [۳۴]. تخصص‌هایی مانند جراحی مغزو رادیولوژی نیز شبیه‌سازی خاص بیمار را ارزیابی کرده‌اند. آنوریسم‌های داخل جمجمه‌ای می‌توانند باعث سکته مغزی و ترومبوز در موارد شدید منجر به مرگ شوند. سوزوکی و همکاران [۳۵] با در نظر گرفتن پارامترهای بالینی و مورفولوژیکی و محاسبه پارامترهای همودینامیک مبتنی بر دینامیک سیالات محاسباتی[۱۸] از تصاویر سی‌تی استفاده کردند تا مدل خطر پارگی از طریق رگرسیون لجستیک چندمتغیره به دست آورند. آن‌ها سن، طول بیشتر، محل قرارگیری در یک انشعاب، فشار پایین‌تر، ضریب تلفات و وجود حباب را عوامل خطر فهرست کردند. Cydarبه عنوان یک شرکت هوش افزوده جراحی[۱۹] با به کارگیری آخرین

[13] ECLS
[14] Command center
[15] FDA

[16] TAVI
[17] LAAO
[18] CFD
[19] Surgical-augmented intelligence

پیشرفت‌ها در پردازش ابری GPU، بینایی ماشین و یادگیری ماشین به بصری سازی و تصمیم‌گیری در طول جراحی پرداخته است [۳۶]. گولسه و همکاران یک مدل ریاضی از کل گردش خون ساختند که به‌طور خودکار از ویژگی‌های بیمار کالیبره می‌شود. آن‌ها نشان دادند که مدل دوقلوی دیجیتال می‌تواند به درستی فشار خون بالای ورید باب پس از عمل را با استفاده از نرخ جریان کبدی تخمینی به عنوان داده ورودی پیش‌بینی کند [۳۷]. با ترکیب شبیه‌سازی با پلتفرم‌های واقعیت مجازی می‌توان از دوقلوی دیجیتال برای آموزش مهارت‌های فنی پایه در تخصص‌های جراحی استفاده کرد و آموزش جراحی رزیدنت‌ها را بهبود بخشید و در عین حال تصویر واقع‌گرایانه‌ای از عملکرد ارائه داد [۳۸]. با پیشرفت فناوری انتظار می‌رود پتانسیل دوقلوهای دیجیتال برای طراحی اندام‌ها بیشتر شود و منجر به پزشکی دقیق و شخصی‌سازی‌شده، بهبود خروجی بیمار و مدیریت منابع پیشرفته شود.

دوقلوی دیجیتال در بایومارکرها و کشف دارو

فرایند کشف دارو اغلب پرخطر، پرهزینه و زمان‌بر است و شامل شناسایی هدف، اعتبارسنجی و به دنبال آن آزمایش‌های پیش‌بالینی و بالینی است. هزینه تخمینی عرضه یک داروی جدید به بازار حدود ۲,۶ میلیارد دلار و زمان عرضه به بازار حدود ۱۰ سال است. علاوه بر این نرخ فرسایش اهداف دارویی تا ۹۶٪ گزارش شده است [39]. رویکردهای مبتنی بر کامپیوتر کشف دارو [۲۰] که بر اساس اطلاعات ساختاری پروتئین هدف انتخاب می‌شوند مانند روش‌های مبتنی بر ساختار[۲۱] و مبتنی بر لیگاند[۲۲] که با تکنیک‌های یادگیری ماشین ادغام شده‌اند تا جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیت[۲۳] را در فرایند توسعه دارو بهینه کنند [40]. دوقلوی دیجیتال فرآیندهای دارویی را کوتاه می‌کند و پیش‌بینی‌های ورودی-خروجی واقع‌بینانه‌ای برای واکنش‌های بیوشیمی ارائه می‌دهد [41]. داروهای متعددی مبتنی بر تکنیک‌های شبیه-سازی شناسایی شده و برای انواع بیماری‌ها مانند ایدز[۲۴]، سرطان[۲۵] و آنتی‌بیوتیک[۲۶] به بازار عرضه شده‌اند [39]. دوقلوها با شناسایی اهداف دارویی که احتمال موفقیت بیشتری دارند این فرآیند را سرعت می‌بخشند [42]. آتوس و زیمنس با شرکت‌های داروسازی برای بهینه‌سازی فرآیند تولید دارو از طریق مدل دوقلوی دیجیتال دارو همکاری کرده‌اند [43]. دوقلوی دیجیتال با تقلید واکنش‌های بیوشیمیایی بالقوه در طراحی دارو می‌تواند به طور قابل توجهی چرخه توسعه دارو را به نفع بشر کاهش دهد.

ارتوپدی

با توسعه شبیه‌سازهای عددی و دستگاه‌های پوشیدنی، دوقلوی دیجیتال برای پایش و تحلیل بلادرنگ ستون فقرات کمری به یک فناوری نویدبخش در حوزه بایومکانیک تبدیل شده است. در به‌کارگیری دوقلوی دیجیتال در ارتوپدی، توسعه مدل‌های آزمایشی مبتنی بر فیزیک و مدل‌های عددی داده‌محور حائز اهمیت هستند که دارای مزایای هزینه کم و یکپارچگی بالا می‌باشند. مطالعات متعدد به توسعه دوقلوهای دیجیتال جراحی ارتوپدی پرداخته‌اند تا اطلاعات ارزشمندی برای تصمیم‌گیری بالینی فراهم کنند و پارامترهایی مانند استحکام مکانیکی و کرنش بین قطعه‌ای[۲۷] را برای کمی‌سازی خطر شکستگی‌های مکرر ارزیابی کنند. هی و همکاران با جمع‌آوری داده‌های استخوان کمر، یک بدن دوقلوی دیجیتال یکپارچه برای پیش‌بینی خواص بایومکانیکی ستون فقرات کمری واقعی در وضعیت‌های بدنی مختلف توسعه داده‌اند [۴۴]. وضعیت حرکتی بلادرنگ با استفاده از فناوری تشخیص حرکت انسان و وضعیت کمری بدن با استفاده از دستگاه واقعیت مجازی پوشیدنی محاسبه شده است. درنهایت با

[20] Computer-based drug discovery (CADD)
[21] structure-based drug discovery (SBDD)
[22] ligand-based drug discovery (LBDD)
[23] absorption, distribution, metabolism and excretion, and toxicity (ADME-Tox)

[24] Atazanavir, Saquinavir, Indinavir, Ritonavir
[25] Raitrexed
[26] Norfloxacin
[27] Interfragmentary strain

استفاده از سیستم سینماتیک معکوس، روش المان محدود و رگرسیون فرآیند گاوسی یک دوقلوی دیجیتال ستون فقرات کمری ایجاد شده است تا وضعیت‌های حرکتی مختلف انسان محقق شود. خواص مکانیکی دوقلوی دیجیتال برای پایش و پیش‌بینی بلادرنگ مبتنی بر مدل پروکسی محاسبه شده است. در نهایت یک سیستم واقعیت مجازی سه‌بعدی با نرم‌افزار Unity3D توسعه داده شده تا عملکرد بایومکانیکی ستون فقرات کمری در خلال حرکت بدن را ثبت کند که یک روش مؤثر برای هشدار و برنامه‌ریزی بلادرنگ در حوزه درمان‌های ارتوپدی به‌ویژه توانبخشی ستون فقرات است. هرنیگو و همکاران یک مدل بیمار مبتنی بر سی‌تی، هوش مصنوعی و دوقلوی دیجیتال ساخته‌اند که عدم دقت در انتخاب نقاط آناتومیک شاخص توسط سیستم‌های تصویربرداری را به حداقل می‌رساند و دقت مدل را بهبود می‌بخشد [۴۵]. استفاده از دوقلوی دیجیتال در ارتوپدی برای کمک به جراحان در مطالعه ایمپلنت‌های پزشکی قبل از جراحی، انتخاب روش تثبیت بهینه و درمان بهینه پس از عمل براساس ویژگی‌های فردی بیمار تحولی در روش‌های جراحی ایجاد کرده است [۴۶]. دوقلوی استخوان ترابکولار با استفاده از شبکه‌های عصبی مولد کانولوشن برای شبیه‌سازی عملیات ورتبروپلاستی و تأثیر آن بر پاسخ‌های شکستگی مهره استفاده شده است [۴۷]. برای پیش‌بینی خطر شکستگی مهره در مبتلایان به سرطان متاستاتیک ستون فقرات پس از رادیوتراپی استریوتاکتیک بدن[۲۸] از دوقلوی دیجیتال استفاده شده تا به تصمیم‌گیری آگاهانه و طراحی استراتژی‌های درمانی بهتر برای کمک به این بیماران کمک کند [۴۸].

دوقلوی دیجیتال برای پزشکی شخصی‌سازی‌شده[۲۹]

دوقلوی دیجیتال در پزشکی شخصی سازی شده و افزایش دسترسی به پروفایل جامع ژنومی [GCP][۳۰] با ارائه اطلاعاتی در مورد بایومارکرهایی که با درمان‌های دقیق تومور قابل هدف‌گیری هستند چشم‌انداز درمان سرطان را متحول کرده است. برای پزشکانی که GCP را بررسی می‌کنند شناسایی موتاسیون‌هایی با سطح شواهد درمانی بالا، که به عنوان واریانت ژنی تعریف می‌شود و توسط سازمان غذا و دارو برای پیش‌بینی پاسخ به دارو به رسمیت شناخته شده است، از بیشترین ارتباط و اعتبار برخوردار است. متأسفانه نرخ بروز موتاسیون‌های LOE در تعداد کمی از بیماران مشاهده می‌شود در حالی‌که بایومارکرهایی با سطوح پایین‌تر شواهد درمانی، فراوانی بیشتری دارند. در نهایت تنها بخش کوچکی از بیماران از پزشکی دقیق بهره می‌برند. فنوتایپ عمیق[۳۱] روشی برای تحلیل دقیق و جامع ناهنجاری‌های فنوتیپی است که در آن فنوتیپ که شامل داده‌های ژنتیکی، بالینی، EHR و زیست‌پزشکی است مورد بررسی قرار گرفته و درنهایت به انکولوژی شخصی‌شده منجر خواهد شد. برای دستیابی کامل به درمان شخصی‌سازی‌شده، ویژگی‌های هر فرد که به صورت آنلاین از طریق تلفن هوشمند یا سایر دستگاه‌های متصل تولید می‌شوند باید در یک فنوتیپ دیجیتال عمیق ادغام شوند [۴۹]. چارچوب دوقلوی دیجیتال با تمرکز بر مکانیسم‌های آموزش داده شده با تصویربرداری پزشکی و رادیوتراپی تطبیقی برای تومور مغزی بدخیم توسعه داده شده است [۵۰]. در مطالعه دیگر جفت‌های دوقلوی دیجیتال بیمار-پزشک برای شبیه‌سازی خروجی و تعیین انتخاب بهینه درمان توسعه داده شده که تعیین می‌کند برای بیمار، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی به‌صورت متوالی اعمال شود یا همزمان [۵۱].

دوقلوی دیجیتال برای تندرستی

برخی دوقلوهای دیجیتال مانند MindBank Ai در قالب محصولات عمومی ارائه می‌شوند تا سلامت شخصی را بهبود بخشند [۵۲]. Babylon در حال گردآوری داده‌های دستگاه‌های تناسب‌اندام پوشیدنی است تا آن‌ها را برای تعامل

[28] SBRT
[29] Personalized medicine
[30] Comprehensive Genomic Profiling
[31] Deep phenotyping

بین پزشک و بیمار به دوقلوی دیجیتال تبدیل کند [۵۳]. علاوه بر این شرکت‌هایی مانند IBM و DigiTwin از فناوری دوقلوی دیجیتال برای ارائه خدمات بهداشتی و درمانی شخصی‌سازی شده استفاده می‌کنند که ترغیب به تندرستی می‌کند. روش‌های فنوتیپ دیجیتال امکان نظارت روزانه بر حالت‌های روانی و رفتارهای بهداشتی را برای پشتیبانی از سلامت فردی فراهم می‌کنند [۵۴و۵۵]. پلتفرم‌های دانشگاهی مانند Beiwe و Mindlamp اکنون برای توسعه مدل‌های شخصی‌شده‌ای به کار می‌روند که مداخلات رفتاری و روانشناختی را به‌صورت بلادرنگ ممکن می‌سازند[۵۶و۵۷]. اگرچه هنوز ساخت مدل دوقلوی دیجیتال مغز انسان ممکن نیست امید می‌رود که فناوری آینده رویه فعلی روان‌داروشناسی[۳۲]را تا حد زیادی بهبود بخشد.

دوقلوهای دیجیتال برای طراحی کارآزمایی بالینی شبیه سازی شده

کارآزمایی‌های بالینی پرهزینه و زمان‌بر هستند. کمتر از ۱۰٪ از بیماران سرطانی در کارآزمایی‌های بالینی شرکت می‌کنند و سرطان‌شناسی با احتمال موفقیت حدود ۵٪ یکی از پایین‌ترین نرخ‌های موفقیت در رساندن یک دارو به مرحله تأیید بازار را دارد [۵۸]. هرچند موانع ساختاری نیز وجود دارد اما بخش بزرگی از هزینه‌های کارآزمایی بالینی مربوط به جذب بیمار است که به‌ویژه در بیماری‌های نادر چالش‌برانگیز است. در این موارد درمان استاندارد وجود ندارد یا بیماران نمی‌خواهند ریسک تصادفی‌سازی به روش درمان استاندارد یا دارونما را بپذیرند. این عوامل به کارآزمایی‌های بالینی با جامعه آماری ناکافی و شکست منجر می‌شوند. یک راهبرد در حال توسعه، کارآزمایی شبیه سازی شده[IST][۳۳] است. هسته اصلی طراحی IST توانایی بازآفرینی فیزیولوژی و پاتولوژی انسان بر اساس ژنتیک و محیط است. شبیه‌سازی می‌تواند از قدرت آماری کارآزمایی پشتیبانی کند و در نهایت جذب بیمار و پروتکل‌های دارویی را بهینه کند [۵۹]. دوقلوی دیجیتال با بازوی کنترل خارجی[۳۴] که در کارآزمایی بالینی گنجانده می‌شود متفاوت است. کنترل خارجی از منابع داده خارجی مانند کارآزمایی بالینی تاریخی، EHR یا ثبت‌های بیماری انتخاب می‌شوند. دوقلوی دیجیتال پیامدهای پیش‌بینی‌شده فردی بیماران را اضافه می‌کند یعنی برآوردهای مبتنی بر مدل از اینکه نتیجه بالینی آن فرد خاص اگر در گروه کنترل بود چه می‌شد. شرکت‌هایی مانند Unlearn.AI در حال طراحی کارآزمایی در بیماری‌هایی هستند که داده‌های قابل توجهی وجود دارد، عمدتا بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر، پارکینسون و اماس[۶۰]. مطالعات مختلف به شبیه‌سازی پیش‌بینی پاسخ به درمان و پیشنهاد دوز دارویی بهینه برای هر بیمار براساس ویژگی‌های بیماری پرداخته‌اند[۶۱]. در یک مطالعه با استفاده از تصاویر شبیه‌سازی‌شده بیماران مجازی، عملکرد ماموگرافی دیجیتال و توموسنتز دیجیتال برای تشخیص ضایعات پستان مقایسه شده است[۶۲]. نتایج ۲۹۸۶ بیمار مجازی با تصاویر مصنوعی با نتایج کارآزمایی بالینی که در آن ۴۰۰ زن هر دو روش تصویربرداری را دریافت کرده بودند مقایسه شد. یافته‌های IST به خوبی با کارآزمایی بالینی همبستگی داشت و نشان داد که توموسنتز پستان دیجیتال در تشخیص ضایعات پستان مؤثرتر از ماموگرافی دیجیتال است. IST فرآیندهای تکراری را که در آن داده‌های جدید بیماران با هر شبیه‌سازی ادغام می‌شود طی می‌کند و از شبیه‌سازی‌های قبلی می‌آموزد تا پیش‌بینی‌ها را تقویت کند. درمان انطباقی به طور مداوم داده‌های بیمار را در یک مدل سرطان ادغام می‌کند تا ایجاد مقاومت توموری را پیش‌بینی کند و درمان را برای جلوگیری از مقاومت سازگار کند. در یک کارآزمایی بالینی توسط ژانگ و همکاران [۶۳]، چنین رویکردی نتایج مربوط به زمان تا پیشرفت بیماری و بقای کلی را در بیماران تحت درمان برای سرطان پروستات بهبود بخشید.

[32] Psychopharmacology
[33] In-silico trial
[34] External control arm

دوقلوهای دیجیتال در دیابت

فناوری دوقلوی دیجیتال پتانسیل کاهش نتایج نامطلوب به دلیل عدم دسترسی به پزشک که چالش مهمی در سراسر جهان است را دارد. این موضوع به خوبی در مقالات دیابت مستند شده که دوقلوهای دیجیتال مراقبت‌های پزشکی منظم و قابل اعتماد با پیگیری‌های مکرر، کنترل قند خون و نتایج را بهبود می‌بخشد. یک چارچوب دوقلوی دیجیتال پزشکی به نام ADVICE4U پارامترهای متعددی مانند سطح قند خون قبلی، دوز انسولین و مصرف کربوهیدرات را اندازه‌گیری مبکند تا توصیه‌های شخصی‌سازی‌شده در مورد دوز انسولین از طریق تلفن هوشمند ارائه دهد. سپس این فرآیند به صورت ۳ هفته‌ای با همگام‌سازی دوقلوها تکرار می‌شود که باید علاوه بر تولید توصیه‌های روزانه، اثرات تغذیه و ورزش را نیز در نظر بگیرند. نظرسنجی از پزشکانی که از ADVICE4U استفاده می‌کردند نشان داد که این توصیه‌ها قابل اعتماد بوده، به صرفه‌جویی در زمان کمک کرده‌اند و در انتقال تصمیمات مربوط به دوز دارو به بیماران مؤثر بوده‌اند[۶۴و۶۵]. یک مدل پانکراس مصنوعی بیماران دیابتی، مدل‌های ریاضی متابولیسم گلوکز انسان و الگوریتم‌هایی که تحویل انسولین را شبیه‌سازی می‌کنند به عنوان دوقلوی دیجیتال سفارشی شده‌اند که به طور مداوم نیاز انسولین را محاسبه کرده و غلظت انسولین خون را تنظیم می‌کند [۶۷،۶۶]. این رویکر فعال و پیش‌دستانه در پایش از راه دور، به بیماران امکان می‌دهد سلامت خود را در خانه یا هر مکان دیگری حفظ کنند و در عین حال در صورت لزوم مداخلات فوری دریافت نمایند.

شکل ۳ طبقه بندی کاربردهای دوقلوی دیجیتال در سلامت را براساس هدف و محتوای کاربرد نشان می‌دهد.

شکل۳- کاربردهای اصلی دوقلوی دیجیتال در پزشکی

چالش‌های پیاده سازی دوقلوی دیجیتال

جمع‌آوری و یکپارچه‌سازی داده‌ها

یکی از چالش‌های اصلی در توسعه دوقلوی دیجیتال پزشکی دسترسی به داده مناسب، جمع‌آوری داده‌های دقیق، ادغام داده‌های مولتی مودال [EHR، تصویربرداری، دستگاه‌های پوشیدنی، پایگاه‌های داده ژنتیکی]، ادغام این داده‌ها در یک مدل منسجم دوقلوی دیجیتال و همگام‌سازی بلادرنگ آن‌ها است. یکپارچه‌سازی مدل‌های فیزیولوژیکی، بیولوژیکی و شیمیایی در شبیه‌سازی‌های دوقلوی دیجیتال که مسیرهای زیربنایی و فرآیند بیماری را ثبت می‌کنند به روندی نوظهور تبدیل شده که درجه بالاتری از سفارشی‌سازی و سازگاری را ممکن می‌سازد [۶۸و۶۹]. داده‌های سلامت معمولاً در قالب‌ها و سیستم‌های مختلفی ذخیره می‌شوند. رفع چالش‌های

قابلیت همکاری بین قالب‌های داده و سیستم‌های کدگذاری پزشکی که سیستم‌ها بتوانند به طور یکپارچه داده‌ها را مبادله و استفاده کنند دشوار است. به ویژه ادغام داده‌های بلادرنگ که نیاز به جریان‌دهی و همگام‌سازی مداوم داده دارند چالش‌برانگیز است. فقدان استانداردها و قابلیت همکاری بین ارائه دهندگان مختلف برای ساخت دوقلوهای دیجیتال برای سلامت وجود دارد. بنابراین نیاز به ایجاد قالب‌های داده استاندارد شده و استانداردهای قابلیت همکاری وجود دارد.

حریم خصوصی و امنیت داده

دوقلوهای دیجیتال به داده‌های گسترده یک انسان از جمله اطلاعات حساس سلامت شخصی متکی هستند. اطمینان از حریم خصوصی و امنیت امری ضروری است. دسترسی به داده‌های ضروری در عین محافظت از محرمانگی بیمار، محافظت از داده‌ها در برابر دسترسی غیرمجاز، نقض یا سوء استفاده چالشی قابل توجهی است. رعایت مقرراتی مانند HIPAA و GDPR بر پیچیدگی می‌افزاید. بنابراین می‌بایست اقدامات سختگیرانه‌ای برای اطمینان از حریم خصوصی بیمار، رمزگذاری داده‌ها، ذخیره‌سازی امن و رعایت مقررات مربوط به حفاظت از داده‌ها در برابر دسترسی غیرمجاز وجود داشته باشد. قوانین جدید، سازمان‌ها را از تبادل داده‌های پزشکی بدون رضایت بیماران منع می‌کند و منجر به ایجاد سیلوهای داده می‌شود. روش‌های خلاقانه‌ای برای دسترسی به داده ضمن محافظت از حریم خصوصی مورد نیاز است. یادگیری فدرال یک راه‌حل مناسب برای همکاری داده‌ها در چندین مرکز به جای اشتراک‌گذاری داده‌های خام است. این فناوری اجازه به‌روزرسانی مدل‌ها به صورت محلی و آپلود پارامترهای مدل به سرور را می‌دهد و تا زمانی که مدل جامع به نتایج پایدار برسد موانع حریم خصوصی را کنار می‌زند [۷۰]. یادگیری مولتی مودال فدرال در پیش‌بینی نیاز اکسیژن مبتلایان به کرونا پیاده‌سازی شده است [۷۱].

حملات وارونگی[35] می‌توانند تصاویر را از روی وزن‌های مدل یا محاسبات گرادیان که کیفیت خروجی تصویر را تا سطح جزئیات قابل توجهی بهبود می بخشد بازسازی کنند. حملات مسمومیت[36] با بارگذاری عمدی مدل‌های لوکال مخرب به یادگیری مدل‌های گلوبال آسیب می‌رسانند و نیاز به تکنیک‌های دیگر برای افزایش حریم خصوصی دارند[۷۲]. این تکنیک‌ها شامل رمزگذاری داده‌ها برای جلوگیری از دسترسی غیرمجاز، استفاده از پروتکل‌های امن مانند HTTPS یا VPN برای محافظت از داده‌های حساس در حین انتقال، گمنام سازی یا مستعارسازی اطلاعات، نگهداری داده‌های قابل شناسایی به صورت محلی و ایجاد یک سیستم تشخیص و پیشگیری ناهنجاری است.

کیفیت و دقت داده

دقت، صحت و کیفیت داده‌های سلامت امری ضروری است. داده‌های نادرست یا ناقص منجر به بازنمایی‌های نادرست دوقلوی دیجیتال و در نتیجه بینش‌های غیرقابل اعتماد شوند. دسترسی به داده‌های جامع و باکیفیت اغلب محدود است. پراکندگی داده ها بین دپارتمان‌های مختلف جمع‌آوری یک مجموعه داده جامع را دشوار می‌سازد. علاوه بر این داده‌های سلامت اغلب دارای نویز هستند و به دلایل مختلف از جمله عدم دقت سنسور، تغییرات بیمار یا خطاهای ورود داده دارای بایاس خواهند بود. از طرف دیگرایجاد دوقلوهای دیجیتال پزشکی که با گذشت زمان تکامل می‌یابند تا تغییرات در سلامت یک فرد یا یک سیستم بیولوژیکی را نشان دهند نیاز به دسترسی به داده‌های طولی دارد. این داده‌ها کمیاب هستند و ممکن است شکاف داشته باشند. شکاف یا داده‌های از دست رفته مانع ایجاد دوقلوی دیجیتال دقیق هستند. بنابراین به منظور حفظ صحت داده‌ها نظارت مداوم بر داده‌های مولتی مودال از جمله فنوتیپ‌های بالینی، ژنومیک، متابولیسم، فیزیولوژی و پارامترهای سبک زندگی مورد نیاز است. علاوه بر این تولید داده‌های با برچسب درست به ویژه در

[35] Inversion attacks

[36] Poisoning attacks

تصویربرداری پزشکی یا سایر کاربردهای تشخیصی مستعد خطای انسانی است. بنابراین حفظ کیفیت داده‌ها در طول زمان و در بین منابع مختلف چالش‌برانگیز است.

هرچند پیشرفت‌ها در فناوری حسگر زیستی امکان ثبت داده‌های بلادرنگ را با استفاده از حسگرهای زیستی کوچک کاشته شده فراهم کرده است. دستگاه‌های حسگر صوتی و مکانیکی کوچک با پهنای باند وسیع می‌توانند جریان هوای تنفسی، حرکت روده و سایر رویدادهای فیزیولوژیکی مانند چرخه قلبی را دقیق و مداوم اندازه‌گیری کنند. حسگرهای پوشیدنی نرم با قابلیت ارتباط بی‌سیم در حال توسعه هستند تا داده‌هایی را که قبلا در خارج از کلینیک در دسترس نبودند مانند داده‌های رفتاری و فیزیولوژیکی، در دسترس پزشکان قرار دهند تا ملاحظات در تصمیم‌گیری‌ها و تشخیص‌های بالینی در نظر گرفته شود [۷۳].

ملاحظات اخلاقی

بایاس داده چالش دیگری را ایجاد می‌کند. کیفیت، کامل بودن و نمایندگی[۳۷] داده‌ها در کیفیت دوقلوی دیجیتال نقش محوری ایفا می‌کند. زیرا از این داده‌ها برای اطلاع‌رسانی در مورد تصمیمات بالینی استفاده می‌شود که در بسیاری موارد زندگی بیمار را تغییر می‌دهد و در صورت بروز خطا یا پیامدهای نامطلوب بار پاسخگویی و مسئولیت خواهد داشت. دقت دوقلوهای دیجیتال نیاز به یک مدل مبتنی بر مجموعه داده متعادل دارد که در آن داده‌های هر فردی قابل مقایسه باشد. با این حال داده‌های سلامت می‌توانند به روش‌های مختلفی سوگیرانه باشند مانند سوگیری نژادی، جنسیتی و جغرافیایی. این امر باعث ایجاد شکاف در داده‌ها برای یادگیری ماشین می‌شود و بایاس را در عملکرد پلتفرم دوقلوی دیجیتال در رابطه با گروه‌های اقلیت تشدید می‌کند. در نهایت یک سیستم پیشنهاد غیربهینه تولید می‌کند که می‌تواند باعث نابرابری در درمان شود [۷۴]. یکی از موانع اخلاقی عمده، شناسایی مجدد از روی داده‌های ناشناس است. این مشکل به ویژه زمان استفاده از مدل‌های پارامتری مانند شبکه‌های عصبی بروز می‌کند زیرا بخش قابل توجهی از داده‌های آموزشی را می‌توان از مدل شبکه عصبی آموزش‌دیده بازسازی کرد. یک مطالعه مروری نشان داده است که نرخ شناسایی مجدد بالا است [۷۵]. ملاحظات اخلاقی شامل اما نه محدود به کسب رضایت آگاهانه از افراد برای جمع‌آوری و استفاده از داده، مالکیت و کنترل داده، استقلال بیمار و شناسایی محدودیت‌های قانونی است. علاوه بر این باید عدالت در درمان حفظ شود و اطمینان شود که دوقلوهای دیجیتال شکاف‌های موجود را تشدید نمی‌کنند. دستورالعمل‌های اخلاقی اشتراک‌گذاری امن داده، گمنام سازی داده و رضایت آگاهانه باید اجرا شوند تا اعتماد و رویکردهای اخلاقی تقویت شوند.

مدل‌سازی

به دلیل پیچیدگی رفتارهای انسانی در محیط‌های واقعی و ساختار بدن انسان که شامل تعداد زیادی عوامل تأثیرگذار و روابط علّی پیچیده است، مدل‌سازی خود یک چالش محسوب می‌شود. قبل از اینکه یک دوقلوی دیجیتال قابل قبول برای سلامت مستقر شود مسائل اجتماعی-اخلاقی مختلف باید مرتفع شوند. در حالی‌که دوقلوهای دیجیتال پتانسیل ارائه منافع اجتماعی را دارند می‌توانند محرک نابرابری باشند زیرا الگوهای شناسایی شده بین جمعیت‌ها می‌تواند منجر به تفکیک شود طوری که فناوری دوقلوی دیجیتال برای همه در دسترس نباشد. هزینه‌های بالای توسعه دوقلوی دیجیتال نیز از ملاحظات اصلی است زیرا ممکن است منجر به نابرابری و بی‌عدالتی و گسترش شکاف اجتماعی-اقتصادی شود[۷۴].

زیرساخت محاسباتی

پلتفرم‌های دوقلوی دیجیتال به قدرت محاسباتی فوق‌العاده‌ای نیاز دارند. پیشرفت‌های محاسباتی می‌تواند قدرت پردازش لازم برای مدل‌سازی پیچیده‌تر و دقیق‌تر دوقلوی دیجیتال را فراهم کند. با پیشرفت‌های بیشتر در کلان داده، تحلیل داده

[37] Representativeness

و حسگرهای اینترنت اشیا، داده‌های بیومتریک و محیطی با دقت بالا برای دقیق‌تر کردن دوقلوهای دیجیتال مورد استفاده قرار می‌گیرند. نرخ انتقال داده سریع‌تر و با تأخیر کمتر در فناوری 5G [و نسل‌های بعد از آن] به‌روزرسانی بلادرنگ را برای دوقلوی دیجیتال امکان‌پذیر می‌کند. فناوری‌های واقعیت افزوده/واقعیت مجازی می‌توانند توسط محققان حوزه سلامت برای تعامل با دوقلوهای دیجیتال به روشی همه‌جانبه‌تر و شهودی‌تر استفاده شوند. بر بستر بلاکچین داده‌ها به شیوه‌ای غیرمتمرکز، ایمن و شفاف ذخیره و منتقل می‌شوند و در نتیجه حریم خصوصی داده‌ها افزایش می‌یابد. یادگیری ازدحامی[38] رویکردی مبتنی بر بلاکچین، یک مدل را مستقلا بر روی داده‌های خصوصی می‌سازد و می‌تواند دسترسی به داده‌های EHR و ژنومی را تسهیل کند [۷۶]. هم‌زیستی فناوری بلاکچین در یک پلتفرم دوقلوی دیجیتال می‌تواند مشکل دستکاری داده‌ها را کاهش دهد، ممیزی داده‌ها را تسهیل کرده و امکان ردیابی تغییرات داده‌ها را فراهم کند. ماهیت غیرمتمرکز و شفاف بلاکچین به بیماران امکان می‌دهد تا ببینند چه کسی و با چه هدفی به داده‌ها دسترسی دارد. توافق‌نامه‌های خوداجرا براساس قوانین و شرایط از پیش تعریف‌شده که قراردادهای هوشمند نامیده می‌شوند می‌توانند الزامات نظارتی را به فرآیندهای دیجیتال تبدیل کنند. قابلیت‌های توکن‌سازی بلاکچین می‌تواند مالکیت داده‌های فردی را تسهیل کند [۷۷].

محاسبات کوانتومی در ترکیب با هوش مصنوعی برای پردازش داده‌های بزرگ، مدل‌سازی اطلاعات و تفسیر تصاویر تشخیصی و شناسایی ناهنجاری‌ها با دقتی بیشتر از چشم انسان بسیار مناسب است [۷۸]. تکنیک‌های تصویربرداری کوانتومی با حسگرهای کوانتومی و نقاط کوانتومی تصویربرداری پزشکی را متحول می‌کنند و انتظار می‌رود که دستگاه‌های MRI کوانتومی، تصویربرداری بسیار دقیقی با پتانسیل تجسم مولکول‌های منفرد تولید کنند [۷۹]. نقاط کوانتومی را می‌توان در کنار محاسبات کوانتومی برای شخصی‌سازی طراحی دارو استفاده کرد که به طور بالقوه امکان تولید داروهای سفارشی برای هر بیمار را فراهم می‌کند که اثربخشی را به حداکثر و عوارض جانبی را به حداقل می‌رساند [۸۰]. محاسبات کوانتومی می‌تواند شبکه‌های عصبی پیچیده را شبیه‌سازی کند و به درک و درمان اختلالات عصبی مانند آلزایمر یا پارکینسون کمک کند.

مدل‌های کسب‌وکار

برای اینکه پلتفرم‌های دوقلوی دیجیتال پزشکی فراتر از تحقیقات دانشگاهی و در عمل رشد کنند مدل‌های کسب‌وکار متقاعدکننده نیز باید توسعه داده شوند که بازاری برای دوقلوهای دیجیتال در صنعت سلامت ایجاد کنند. اگرچه مدل‌های دوقلوهای دیجیتال شخصی سازی شده برای رفتار مصرف کننده موفق بوده‌اند اما کاربرد گسترده آن زمان‌بر خواهد بود.

فناوری‌های قدرت‌ساز دوقلوی دیجیتال:

دوقلوی دیجیتال در آینده پزشکی

دوقلوهای دیجیتال پزشکی برای ادغام داده‌های مولتی مودال متنوع، مدل‌سازی دقیق بیماری و تفسیر آن به فناوری‌های مختلفی متکی هستند. به طور کلی فناوری‌های ضروری برای دوقلوی دیجیتال به دو گروه طبقه‌بندی می‌شوند: ۱] مدل آماری مبتنی بر داده و ۲] ادغام داده‌های مولتی مودال در مدل مکانیکی. مدل عددی عملکرد ساختاری را محاسبه می‌کند در حالیکه مدل تحلیلی ساختار را تحلیل می‌کند. یک مدل هوش مصنوعی که با داده‌های عددی آموزش می‌بینند دانش ساختاری بلادرنگ را از داده‌های حسگر استخراج می‌کند. در این بخش فناوری‌های کلیدی را که پیش‌بینی می‌شود دوقلوهای دیجیتال پزشکی را تسهیل خواهند کرد شرح داده شده است.

پیشرفت‌ها در جمع‌آوری مداوم داده‌ها

[38] Swarm learning

دقت بیمار دیجیتال به کیفیت داده ورودی بستگی دارد. نمونه‌برداری مکرر یا اندازه‌گیری‌های مداوم برای ثبت تعاملات پویا ضروری است. پیشرفت‌های مداوم در فناوری توالی‌یابی و فناوری‌های پوشیدنی احتمالا تأثیر قابل توجهی برروی دوقلوی دیجیتال خواهد داشت. با پیشرفت در توالی‌یابی، بیماری‌ها با پایه مولکولی و جهش‌های ژنتیکی خاص مشخص می‌شوند. این مسئله به‌خصوص در سرطان‌شناسی بسیار حائز اهمیت است. توسعه بیوپسی‌های مایع برای تشخیص مواد ژنتیکی آزاد شده از تومورهای جامد در خون امکان تشخیص زودهنگام تومورها را با یک نمونه‌گیری فراهم می‌کند [۸۱]. توالی‌یابی نسل چهار محدودیت‌های زمانی و هزینه‌ای را کاهش می‌دهد و پتانسیل ادغام سریع در فرآیند بالینی را دارد [۸۲]. این فناوری‌های نوظهور نوید توالی‌یابی مستقیم RNA و توالی‌یابی تغییرات اسید نوکلئیک را می‌دهند که تغییرات اپی‌ژنتیکی را ثبت کرده و به طور کمّی اثرات محیطی بیمار را منعکس می‌کنند. با این حال فناوری‌های توالی‌یابی فقط تصویر لحظه‌ای را در هر زمان ثبت می‌کنند. تکنیک‌هایی توسعه یافته‌اند که به طور مداوم رخدادهای مولکولی را ثبت می‌کنند اگرچه تاکنون فقط روی موش‌ها انجام شده‌اند [۸۳]. با استفاده از این فناوری‌ها ممکن است بتوان به‌طور مداوم تغییرات در ساختار ژنتیکی یک فرد را اندازه‌گیری کرد. فناوری‌های پوشیدنی ابزاری برای اندازه‌گیری مداوم علائم حیاتی و محیط بیمار ارائه می‌دهند و تشخیص تغییرات جزیی‌تر را میسر می‌سازند و به عنوان رابط مستقیم بین بیمار و تیم بالینی عمل می‌کنند.

هوش مصنوعی

هوش مصنوعی کاربردهای بی‌شماری در دوقلوی دیجیتال از جمله در اتصال داده، بیمار مجازی و رابط بین تیم بالینی و مدل بیمارمجازی دارد. در حوزه اتصال داده، با الگوریتم‌های استخراج ویژگی و ادغام داده می‌توان فرمت‌های ناهمگون و بدون ساختار را یکپارچه کرد. استخراج ویژگی عبارت است از استخراج ویژگی‌های فیزیکی یا کاهش بعد داده‌های بدون ساختار. برای مثال الگوریتم‌های هوش مصنوعی می‌توانند حجم تومور را با استفاده از تقسیم‌بندی تومور از روی سی‌تی‌اسکن اندازه‌گیری کنند یا مقادیر آزمایشگاهی را از EHR شناسایی کنند [۸۴]. این معیارها به عنوان داده‌های ساخت‌یافته در مدل بیمار مجازی ادغام می‌شوند. هر مدل هوش مصنوعی می‌تواند بردارهای ویژگی را استخراج کند که اطلاعات کلیدی را با کاهش ابعاد داده‌های بدون ساختار استخراج می‌کنند. این بردارهای ویژگی اگرچه مستقیما به ویژگی‌های فیزیکی نگاشت نمی‌شوند اما برای پیش‌بینی طیف وسیعی از معیارهای مرتبط با پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۸۵]. بردارهای ویژگی در فرایند ادغام داده به هم متصل شده و به بیمارمجازی منتقل می‌شوند. ادغام داده جز ضروری الگوی دوقلوی دیجیتال پزشکی است که برای پیش‌بینی یا تعیین مشخصات بیماری به داده‌های مولتی مودال متکی است. رادیوژنومیکس[۳۹] نشان می‌دهد چگونه ترکیب داده‌های تصویربرداری و ژنومی مبتنی بر الگوریتم‌های هوش مصنوعی بینش‌های ارزشمندی ارائه می‌دهد که توسط هیچ یک از این رشته‌ها به تنهایی قابل دستیابی نیست [۸۶و۸۷]. یک رویکرد گسترده‌تر ترکیب پروتئوم، متابولوم، میکروبیوم، ژنوم و مقادیر آزمایشگاهی بالینی برای پیش‌بینی گذار از حالت سلامت به حالت اولیه بیماری است [۸۸]. ترکیب انواع داده‌ای مختلف یک نمای کلی جامع از بیمار به دست می‌دهد. در ایجاد بیمار مجازی مدل‌های پیش‌بینی‌کننده هوش مصنوعی مانند شبکه‌های عصبی بازگشتی، جایگزین و کمک مهمی برای مدل‌های مکانیکی هستند؛ برای مثال استفاده از شبکه‌های عصبی بازگشتی برای پیش‌بینی تغییرات شکل تومور ریه در طول دوره پرتودرمانی [۸۹].

استفاده از دوقلوی دیجیتال پزشکی نیاز به رابطی دارد که پزشکان و بیماران را قادر می‌سازد با مدل تعامل داشته باشند، استدلال آن را بررسی کنند و آن را در چارچوب

[39] Radiogenomics

دستورالعمل‌های بالینی قرار دهند. فناوری‌هایی مانند ChatGPT از OpenAI، مهارت استدلال پیشرفته‌ای از خود نشان داده‌اند. در حال حاضر گام‌هایی برای تطبیق این فناوری با بخش پزشکی در حال انجام است [۹۰]. با این حال ChatGPT و آخرین نسخه آن GPTo4-mini-high از توهم، ارجاعات و توجیه ساختگی برای استدلال خود رنج می‌برد [۹۱]. نادرستی در محاسبات ریاضی ساده و عبارات منطقی، درحالی‌که نتایج را به صورت قانع‌کننده ارائه می‌دهد مشهود است.[۹۲] یک گزینه استفاده از مدل بیمار مجازی به صورت افزونه‌ای برای مدل‌های پایه، مانند ChatGPT، برای خلاصه‌سازی گزینه‌های درمانی برای پزشکان و بیماران است. ChatGPT از طریق افزونه‌ها توانایی پرس‌وجو از پلتفرم‌هایی مانند WolframAlpha را به دست آورده است که می‌تواند راه‌حل مسائل پیچیده ریاضی را به طور دقیق محاسبه کند [۹۳]. ادغام مدل‌های زبانی بزرگ به تیم بالینی برای گرفتن کوئری‌های قابل تأیید و قوی از مدل بیمارمجازی در قالب رابط کاربری آسان کمک می‌کند. اگرچه مدل‌های یادگیری عمیق نقش کلیدی در حل مسائل مهم زیست‌شناسی محاسباتی ایفا کرده‌اند اما با چالش‌های تفسیرپذیری و تعمیم‌پذیری مواجه هستند. تفسیرپذیری هوش مصنوعی یک مانع کلیدی برای ایجاد اعتماد انسان به مدل دوقلوی دیجیتال است زیرا به مدلی نیاز است تا شواهد تشخیصی را با شفافیت و تفسیرپذیری بالا ارائه دهد. رویکردهای زیادی در این زمینه آزمایش شده‌اند شامل یادگیری تعاملی، استدلال علّی، استدلال خلاف واقع و نظریه ذهنی برای ساخت مدل‌های هوش مصنوعی قابل تفسیر [۹۴و۹۵].

مدل هوش مصنوعی هنگام مواجهه با داده‌های عظیم مولتی مودال به استحکام[۴۰] و تعمیم‌پذیری[۴۱] بالایی نیاز دارد. استحکام به تحمل مدل در برابر اختلالات داده‌های ورودی اشاره دارد در حالی‌که کاهش عملکرد یک مدل هنگام ارزیابی بر روی داده‌های دیده نشده در مقایسه با داده‌هایی که قبلا دیده است تعمیم پذیری شناخته می‌شود. مدل‌هایی با استحکام ضعیف به راحتی با اختلالات کوچک و ساده ورودی گمراه می‌شوند. روش‌هایی برای بهبود استحکام مدل به کار گرفته شده است مانند الگوریتم حمله خصمانه[۴۲] در تحلیل زیرگروه سرطان معده [۹۶و۹۷]. تولید داده مصنوعی مبتنی بر شبکه‌های مولد تخاصمی[۴۳] برای حل مشکلات داده‌های ناکافی و توزیع ناهموار مفید است. تاکنون شبکه‌های مولد تخاصمی متعددی برای افزایش داده پیشنهاد شده‌اند تا تعمیم‌پذیری مدل‌های هوش مصنوعی را بهبود بخشند، از جمله GAN-Cycle [۹۸]وpix2pix GAN [۹۹] و-Self Attention GAN [۱۰۰].

عملکرد هوش مصنوعی در طول آموزش وظایف قدیمی‌تر رو به زوال می‌رود که به آن فراموشی فاجعه‌بار[۴۴] می‌گویند. این یک مسئله خاص در پیاده‌سازی دوقلوهای دیجیتال پزشکی است که در آن یادگیری مداوم امری ضروری است. یادگیری مادام‌العمر[۴۵] پارادایمی است که امکان یادگیری مداوم و حفظ تجربه قبلی با وظایف قدیمی را حین یادگیری وظایف جدید فراهم می‌کند [۱۰۱]. چنین رویکردهایی باید بخشی از پلتفرم دوقلوی دیجیتال پزشکی باشند تا بتوانند با دنیای واقعی سازگار شوند. یادگیری مادام‌العمر در پردازش و تفسیر تصاویر پزشکی [۱۰۲] و تثبیت وزن الاستیک برای یادگیری ساختار طبیعی مغز و تقسیم‌بندی ضایعه ماده سفید بررسی شده است [۱۰۳]. تحقیقات در مورد بهبود توانایی یادگیری مادام‌العمر مدل‌ها بر جنبه‌های زیر متمرکز خواهد بود: انتقال و سازگاری وظیفه، غلبه بر فراموشی فاجعه‌بار، بهره‌برداری از شباهت وظیفه، یادگیری مستقل از وظیفه[۴۶]، تحمل نویز، و بهره‌وری و پایداری منابع [۱۰۴].

مدل‌سازی مکانیکی

[40] Robustness
[41] Generalization
[42] Adversarial attack algorithm
[43] Generative adversarial networks
[44] Catastrophic forgetting
[45] Lifelong learning
[46] Task-agnostic learning

در حالی که هوش مصنوعی قدرت پیش‌بینی بالایی برای بیماری‌های پیچیده نشان داده است اغلب در استخراج بینش بیولوژیکی، برون‌یابی سیر تکامل بیماری و حفظ دقت پیش‌بینی در کوهورت‌های مختلف شکست می‌خورد. در مقابل، مدل‌های مکانیکی بر درک فرآیندهای اساسی بیماری تکیه می‌کنند و از چارچوب‌های ریاضی برای تعریف روابط بین پارامترهای بیماری و متغیرهای بالینی استفاده می‌کنند. با چنین پایه قوی در پاتوفیزیولوژی بیماری، این رویکردها در برون‌یابی تکامل بیماری برتری دارند و در کوهورت‌های مختلف قوی هستند. مدل‌های مکانیکی را می‌توان برای مدل‌سازی متغیرها در یک بعد مانند زمان یا در ابعاد چندگانه مانند زمان و مکان [معادلات دیفرانسیل جزئی] استفاده کرد [۱۰۵]. مدل‌سازی مکانیکی برای اطلاع‌رسانی دستورالعمل‌های بالینی و درمان در سطح جمعیت استفاده می‌شود. در دوقلوهای دیجیتال این رویکرد برای مراقبت بهینه از فرد شخصی‌سازی می‌شوند. برای مثال دستورالعمل دوز دارو برای گروه‌های سنی براساس تفاوت در عملکرد کلیه، تعداد گیرنده‌ها و سایر پارامترها که توسط فارماکودینامیک تخمین زده می‌شوند تنظیم شده و با یک سیستم معادلات دیفرانسیل معمولی توصیف می‌شوند [۱۰۶]. اگرچه این رویکرد برای یک گروه سنی مؤثر است اما تغییرپذیری در هر گروه را در نظر نمی‌گیرد. در دوقلوهای دیجیتال دوز دارو با شناسایی پارامترهای معادلات دیفرانسیل معمولی بر اساس ورودی‌های داده‌های مولتی مودال برای هر بیمار به صورت جداگانه تنظیم می‌شود. در یک کارآزمایی بالینی ژانگ و همکارانش نشان دادند که استفاده از مدل‌های ریاضی شخصی‌سازی‌شده برای تعیین دوز ابیراترون[47] برای بیماران تحت درمان سرطان پروستات زمان پیشرفت بیماری و بقای کلی را افزایش می‌دهد [۱۰۷].

دوقلوهای دیجیتال پزشکی به مدل‌های قابل تفسیر و مستحکم از بیمار نیاز دارند که بتوانند پدیده‌های پیچیده بیماری را توصیف کنند. مدل‌های مکانیکی اگرچه قابل تفسیر هستند اما به درک دقیقی از مکانیسم‌های بیماری و اندازه‌گیری‌های دقیق وابسته‌اند. در مقابل هوش مصنوعی می‌تواند برای بیماری‌های پیچیده پیش‌بینی کند اما به بهای از دست دادن تفسیر پذیری و با نیاز به داده‌های در مقیاس بزرگ. ادغام رویکردهای مکانیکی و هوش مصنوعی به هر یک امکان می‌دهد تا محدودیت‌های خود را دور بزنند. با غنی‌سازی مجموعه داده‌های موجود، مدل‌های مکانیکی می‌توانند به کاهش نیاز به داده‌های در مقیاس بزرگ کمک کنند، در حالی که استفاده از رویکردهای هوش مصنوعی شناسایی پارامترهای مورد نیاز برای مدل‌های مکانیکی را ساده می‌کند.

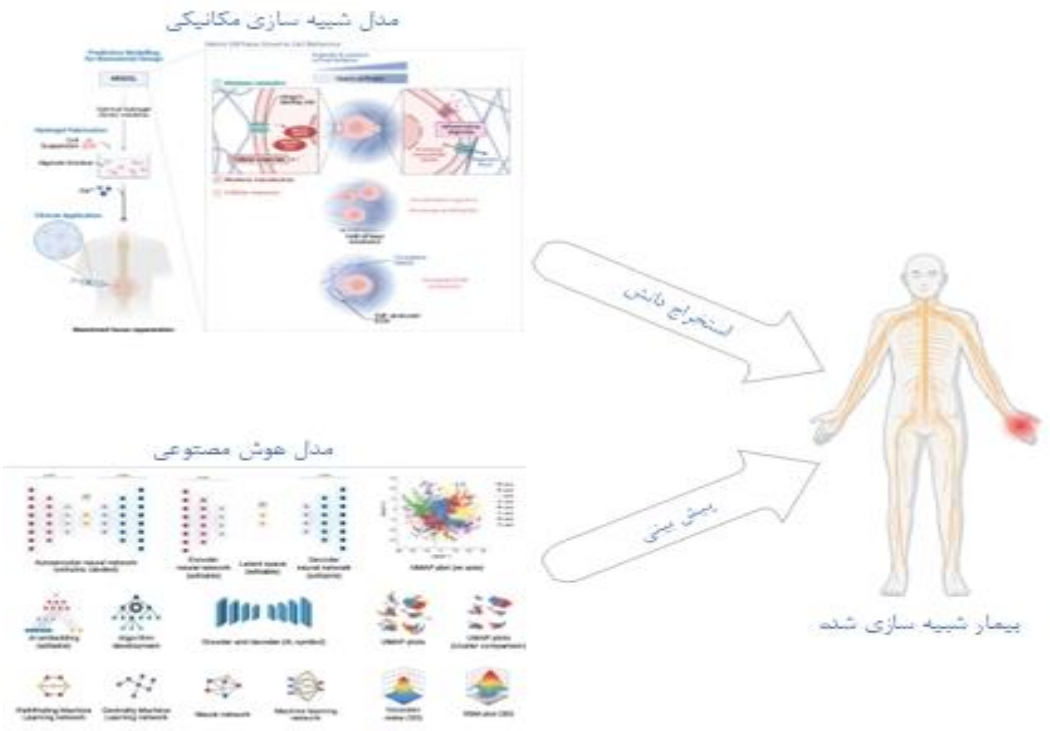
مدل‌های مکانیکی می‌توانند مجموعه داده‌های موجود را با تولید داده‌های مصنوعی غنی کنند تا داده‌های آموزشی را برای هوش مصنوعی تکمیل و تعمیم‌پذیری آن را بهبود بخشند. هنگامی که مکانیسم یک بیماری تا حدی درک و توسط یک مدل مکانیکی توصیف شد می‌توان با تغییر پارامترهای بیماری، داده‌های مصنوعی برای آموزش هوش مصنوعی تولید کرد. برای مثال رشد تومور را می‌توان با استفاده از معادله دیفرانسیل معمولی مدل کرد و سطح اکسیژن تومور را در محدوده فیزیولوژیکی تغییر داد تا منحنی‌های رشد مصنوعی متعددی تولید شود. با اضافه کردن هر منحنی تولیدشده مصنوعی به داده‌های آموزشی موجود عملکرد شبکه عصبی بازگشتی در پیش‌بینی رشد تومور بهبود می‌یابد. با استفاده از معادله دیفرانسیل جزئی که تنفس را شبیه‌سازی می‌کند می‌توان تومور را درون ریه جابجا کرد و داده‌های آموزشی اضافی فراهم کرد. بنابراین از مدل‌های مکانیکی می‌توان برای غنی‌سازی داده‌های موجود مطابق با مکانیک و فیزیولوژی بیماری جهت کمک به تعمیم‌پذیری رویکردهای مبتنی بر هوش مصنوعی استفاده کرد. شبکه‌های عصبی فیزیک-آگاه[48] [PINNها] که به تازگی توسعه یافته‌اند راهبرد دیگری برای یکپارچه‌سازی درک مکانیکی در هوش مصنوعی ارائه می‌دهند. PINNها با استفاده از یک

[47] Abiraterone

[48] Physics-Informed Neural Networks

شبکه عصبی برای تحلیل داده‌ها و تقریب زدن راه‌حل یک مدل مکانیکی، رویکردهای هوش مصنوعی را ملزم می‌کنند تا مدل‌هایی از نظر فیزیکی دقیق بسازند. خطاهای مدل مکانیکی و شبکه عصبی با هم ترکیب می‌شوند تا شبکه عصبی بهینه شود. همزمان مدل مکانیکی حل شده و پارامترهای بیماری آن آموزش داده می‌شوند. این رویکرد مبتنی بر امبدینگ بوده و می‌توان برای استخراج پارامترهایی که اندازه گیری آن‌ها توسط مدل مکانیکی سخت است یا برای کدگذاری درک مکانیکی در هوش مصنوعی استفاده کرد [۱۰۸].

ادغام هوش مصنوعی و مدل مکانیکی در دوقلوهای دیجیتال می‌تواند ناهمخوانی خروجی‌ها در گروه‌های بیماران را کاهش دهد. درمان‌های پزشکی معمولا بر اساس کوهورت‌های جمعیتی هستند که به اندازه کافی تنوع فیزیولوژیکی یا دموگرافیک گسترده بیماران را منعکس نمی‌کنند. این پدیده به خوبی با استفاده از تاموکسیفن در درمان سرطان پستان نشان داده شده است. اثربخشی این دارو تحت تأثیر واریانت‌های ژنتیکی خاصی قرار دارد که بر فعالیت سیتوکروم P450 CYP2D6 تأثیر می‌گذارند؛ این آنزیم نقش حساسی در فعال‌سازی تاموکسیفن ایفا می‌کند. ترکیب‌های مختلف این واریانت‌ها منجر به سطوح مختلفی از فعالیت CYP2D6 می‌شود و این در بهره‌وری تاموکسیفن اثرگذار است. فراوانی این واریانت‌های ژنتیکی در بین جمعیت‌ها مختلف است. برای مثال، CY2D6*17 که با کاهش ۵۰ درصدی عملکرد CYP2D6مرتبط است، در افرادی با ژنتیک صحرای آفریقا فرکانس آللی 20% دارد در حالی‌که در افرادی با ژنتیک اروپایی فرکانس آللی ۰٫۴٪ است [۱۰۹]. ادغام مدل‌های مکانیکی که بر درک فرآیندهای بیولوژیکی تمرکز دارند و هوش مصنوعی برای تسهیل پیش‌بینی‌های درمانی پیچیده می‌تواند رویکردی جامع‌تر و فردی‌شده فراهم کند. به طور خاص، مدل‌سازی مکانیکیِ سطوح تاموکسیفن برای استخراج فعالیت ژنوتیپ‌های CYP2D6 می‌تواند پیش‌بینی سمیت و تاثیر دارو را در غیاب پوشش داده‌های جامع و کامل برای آموزش هوش مصنوعی و مهم‌تر از همه بدون در نظر گرفتن نژاد به عنوان یک متغیر جایگزین میسر کند [۱۱۰]. پیش‌بینی‌های فارماکوکینتیک دارو که از این رویکردهای مدل‌سازی مکانیکی به دست می‌آیند می‌توانند در مدل‌های هوش مصنوعی که خروجی درمان را پیش‌بینی می‌کنند ادغام شوند. با این حال تحقیقاتی بیشتری در این زمینه نیاز است.



شکل۴- فناوری های قدرت ساز در آینده دوقلوی دیجیتال پزشکی.

توسعه یک پلتفرم دوقلوی دیجیتال پزشکی

پلتفرم دوقلوی دیجیتال پزشکی را می‌توان با استفاده از یک نقشه راه چهار مرحله‌ای بر اساس افزایش کارکرد و پیچیدگی محقق نمود [شکل ۵]. ساده‌ترین مدل دوقلوی دیجیتال با یک الگوی مدل بیمار با داده‌های گذشته‌نگر و فرآیند یادگیری مداوم شروع می‌شود. دوقلوی ایستا یک روش سنتی شبیه‌سازی و مدل‌سازی است که تحلیل عمدتا به صورت آفلاین انجام شده و با مدل‌سازی ریاضی فرضیه‌محور مشخص می‌شود. دوقلوی ایستا با مدل‌سازی وضعیت یک سیستم فیزیکی از طریق داده‌های جمع‌آوری شده از سنسورها به دست می‌آید. بنابراین دوقلوهای ایستا را می‌توان به عنوان مدل‌های ریاضی داده‌محور بیماران در نظر گرفت. یک نمونه HeartNavigator توسعه یافته توسط فیلیپس است.

گام بعدی در تکامل پلتفرم دوقلوی دیجیتال، ادغام داده‌های مشاهده شده به منظور نمایش وضعیت کنونی بیمار و پیش-بینی حالات آینده است. برای ساخت مدل‌های پویای بلادرنگ در مقیاس بزرگ به تکنیک‌های موجود برای شبیه‌سازی، استنتاج مدل،جذب داده و رایانش با کارایی بالا نیاز خواهد بود. دوقلوهای پیشرونده[۴۹] اطلاعات زمانی یا پیشرونده را ادغام می‌کنند تا یک مدل یادگیری ماشین آماری ساخته شود که تکامل موجودیت فیزیکی را منعکس می‌کند. بنابراین دوقلوهای پیشرونده بازنمایی‌های پویا از حالت‌های مولکولی، فیزیولوژیکی و بیماری در طول زمان مانند پیری هستند. نمونه‌ای از دوقلوهای پیشرونده، توسعه مدل‌های کشت سلولی ارگانوئید سه‌بعدی مغز برای بازآفرینی جنبه‌های مختلف فیزیولوژی مغز انسان و تکثیر فرآیندهای پایه بیماری آلزایمر، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و میکروسفالی است [۱۱۱].

یکی از ویژگی‌های حیاتی مفهوم دوقلوی دیجیتال، اتصال فیزیکی به مجازی است. دوقلوهای عملیاتی[۵۰] سیستم‌های سایبری-فیزیکی بلادرنگ هستند که از اتصال مداوم برای پایش تغییرات محیط فیزیکی استفاده می‌کنند. بنابراین دوقلوهای عملیاتی، یک تعامل بلادرنگ بین موجودیت‌های

[49] Progressive twins

[50] Operational twins

فیزیکی و مجازی در یک حلقه بسته نمایش می‌دهند. برای مثال می‌توان یک تزریق‌کننده خودکار انسولین ساخت که در آن تغییرات در دوقلوی دیجیتال خون بیمار به طور مداوم پایش می‌شود تا دوزهای تزریق دقیق انسولین به جای برنامه ثابت روزانه، در طول روز تعیین شود.

در مرحله نهایی تکامل پلتفرم دوقلوی دیجیتال، معروف به دوقلوهای خودمختار[51] محیط دیجیتال و فیزیکی ادغام می‌شوند که اوج هم‌زیستی فیزیکی-مجازی را نمایش می‌دهند. محیط‌های مجازی خودگردان[52] به‌طور مستقل عمل می‌کنند در حالی‌که بی‌وقفه با محیط فیزیکی تعامل دارند [۱۱۲]. این ادغام می‌تواند یک متاورس متشکل از تعداد بی‌شماری موجودیت مجازی خودمختار با وضوح بالا ایجاد کند. برای مثال می‌توان یک مغز دوقلوی دیجیتال خودگردان توسعه داد که بر اساس بازنمایی‌های بیمار ساخته شده و به طور خودمختار تکامل می‌یابد و به صورت پویا اطلاعات بیوفیزیکی یک مغز واقعی را در طول زمان منعکس می‌کند و مداخلات موثر را مشخص می‌کند. دوقلوهای خودمختار ترکیب شده با پلتفرم‌های واقعیت مجازی می‌توانند با ارائه بازخورد عملکرد در مورد روش‌های شبیه‌سازی سفارشی‌شده مختص هر بیمار عمل جراحی را متحول کنند. شکل نهایی دوقلوهای خودمختار با تسریع کشف پدیده‌های پزشکی و فرآیندهای بیماری، کوتاه کردن زمان کشف دارو، بهبود نتایج جراحی از طریق عمل‌های مجازی و شبیه‌سازی آماری پیشرفت بیماری تحقق پزشکی دقیق را ممکن خواهند ساخت.

شکل۵- گام‌های توسعه پلت فرم دوقلوی دیجیتال

نتیجه‌گیری

دوقلوی دیجیتال پزشکی یک فناوری نوظهور است که فرصت‌های فوق‌العاده‌ای در پزشکی شخصی‌سازی‌شده، مداخلات پیش‌بینی‌کننده و پزشکی از راه دور ایجاد می‌کند. در این مقاله به تعریف مفهوم دوقلوی دیجیتال پزشکی و اجزای اصلی آن پرداخته شده است. با توجه به پیشرفت‌های اخیر در هوش مصنوعی استراتژی‌های طراحی یک دوقلوی دیجیتال پزشکی ارائه شده است. برای نشان دادن کاربرد آن نمونه‌های استفاده از چارچوب دوقلوی دیجیتال پزشکی در زمینه‌های مختلف مانند سرطان و جراحی و... برجسته شده است. دوقلوی دیجیتال به پزشکان کمک می‌کند تا تشخیص-های دقیق داشته باشند، بیماران را در زمان واقعی رصد کنند و برای جلوگیری از عوارض جانبی مداخله پیشگیرانه انجام دهند. بیماران می‌توانند فعالانه در درمان خود مشارکت کنند. علاوه بر این دوقلوی دیجیتال تخصیص منابع را بهینه می‌کند، فرایندها را ساده می‌کند و کارایی عملیاتی را در سیستم‌های درمان بهبود می‌بخشد. پتانسیل این فناوری در پزشکی

[51] Autonomous twins

[52] self-sustaining

گسترده است و اجرای آن به طور قابل توجهی ایمنی و خروجی بیمار را بهبود می‌دهد.

با این حال اجرای موفقیت‌آمیز آن مستلزم پرداختن به چالش‌های پیاده‌سازی است که در این مقاله به تفصیل به این چالش‌ها پرداخته شده است. رسیدگی به این چالش‌ها نیازمند رویکردی چندرشته‌ای است که شامل همکاری بین متخصصان پزشکی، دانشمندان داده، مهندسان، سیاست‌گذاران و مدیران برای ایجاد چارچوب‌ها، استانداردها و دستورالعمل‌های قوی به منظور توسعه، پیاده‌سازی و استفاده از دوقلوهای دیجیتال در پزشکی است. ساختارهای حاکمیتی باید برای حفاظت از حقوق افرادی که دارای دوقلوی دیجیتال هستند، پشتیبانی از امنیت داده‌ها و حریم خصوصی و شفافیت در استفاده از داده‌ها وجود داشته باشد. سیستم‌های درمان اغلب منابع داده متنوعی دارند و ادغام و همگام‌سازی داده‌ها از منابع متعدد در یک دوقلوی دیجیتال منسجم را چالش‌برانگیز می‌کند. استانداردها و پروتکل‌هایی برای ایجاد قابلیت همکاری داده‌ها باید ایجاد شوند تا تبادل و ادغام یکپارچه داده‌ها در سیستم‌ها، دستگاه‌ها و پلتفرم‌های مختلف درمان امکان‌پذیر شود. سازمان‌های بهداشت و درمان باید برروی زیرساخت‌های محاسباتی مقیاس‌پذیر و قابل اعتماد سرمایه‌گذاری کنند تا از تقاضاهای رو به رشد برنامه‌های دوقلوی دیجیتال پشتیبانی کنند. همکاری بین ذینفعان برای بهره‌برداری از پتانسیل کامل دوقلوی دیجیتال و تضمین استقرار مسئولانه و اخلاقی بسیار مهم است. این مقاله راهنمای محققان و کاربران در ایجاد دوقلوهای دیجیتال در کاربردهای سلامت و پزشکی است که الهام‌بخش رشته‌های مختلف خواهد بود و به عملیاتی شدن این الگوی نوظهور و امیدوارکننده کمک می‌کند.

منابع

[1] Negri, E., Fumagalli, L. & Macchi, M. A review of the roles of Digital Twin in CPS-based production systems. Procedia Manuf. 11, 9 [2017].

[2] Bjornsson, B. et al. Digital twins to personalize medicine. Genome Med. 12, 4 [2019].

[3] Grieves, M. W. Product lifecycle management: The new paradigm for enterprises. Int. J. Prod. 2 [2005].

[4] Glaessgen, E. S. D. The Digital Twin Paradigm for Future NASA and U.S. Air Force Vehicles. Proceedings of the 53rd AIAA/ASME/ASCE/ AHS/ASC Structures, Structural Dynamics and Materials Conference, Honolulu, HI, USA [2012].

[5] Croatti, A., Gabellini, M., Montagna, S. & Ricci, A. On the Integration of Agents and Digital Twins in Healthcare. J. Med. Syst. 44, 161, https://doi.org/10.1007/s10916-020-01623-5 [2020].

[6] Rhee, H., Miner, S., Sterling, M., Halterman, J.S., and Fairbanks, E [2014]. The development of an automated device for asthma monitoring for adolescents: methodologic approach and user acceptability. JMIR Mhealth Uhealth 2, e27. https://doi.org/10.2196/mhealth.3118.

[7] Sun T, He X, Li Z. Digital twin in healthcare: recent updates and challenges. Digit Health. [2023] 9:20552076221149652. doi: 10.1177/20552076221149651

[8] Wright L, Davidson S. How to tell the difference between a model and a digital twin. Adv Model Simul Eng Sci 2020; 7: 13.

[9] Glaessgen, E.H.; Stargel, D.S. The Digital Twin Paradigm for Future NASA and U.S. Air Force Vehicles. In Proceedings of the 53rd Structures, Structural Dynamics, and Materials Conference, Honolulu, Hawaii, 23–26 April 2012.

[10] Tao, F.; Sui, F.; Liu, A.; Qi, Q.; Zhang, M.; Song, B.; Guo, Z.; Lu, S.C.; Nee, A.Y. Digital twin-driven product design framework. Int. J. Prod. Res. 2019, 57, 3935–3953. [CrossRef]

[11] Tao, F.; Zhang, H.; Liu, A.; Nee, A.Y. Digital Twin in Industry: State-of-the-Art. IEEE Trans. Ind. Inform. 2019, 15, 2405–2415.[CrossRef]

[12] Qi, Q.; Tao, F.; Hu, T.; Anwer, N.; Liu, A.; Wei, Y.; Wang, L.; Nee, A.Y. Enabling technologies and tools for digital twin. J. Manuf. Syst. 2021, 58, 3–21. [CrossRef]

[13] Ayani, M.; Ganeback, M.; Ng, A.H. Digital Twin: Applying emulation for machine reconditioning. In Proceedings of the Procedia CIRP; Elsevier B.V.: Amsterdam, The Netherlands, 2018; Volume 72, pp. 243–248. [CrossRef]

[14] Vavra, B. Digital Twin Becoming a Singular Tool; Technical report; Rockwell Automation Inc.: Cleveland, OH, USA, 2019.

[15] Liau, Y.; Lee, H.; Ryu, K. Digital Twin concept for smart injection molding. IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng. 2018, 324, 012077.[CrossRef]

[16] Kube, G. The Digital Twin for Business; Technical report; SAP [Systems Applications and Products

in Data Processing] Community-Technology: Cleveland, OH, USA, 2016.
[17] Lee, J.; Lapira, E.; Bagheri, B.; Kao, H.a. Recent advances and trends in predictive manufacturing systems in big data environment. Manuf. Lett. 2013, 1, 38–41. [CrossRef]
[18] Digital Twin Technology—A Review and Its Application Model for Prognostics and Health Management of Microelectronics
[19] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Foundational research gaps and future directions for digital twins. Washington, DC: The National Academies Press, 2024.
[20] Hernandez-Boussard T, Macklin P, Greenspan EJ, et al. Digital twins for predictive oncology will be a paradigm shift for precision cancer care. Nat Med 2021; 27: 2065–66.
[21] Lee D, Lee S. Digital twin for supply chain coordination in modular construction. Appl Sci 2021; 11: 5909.
[22] Medical digital twins: enabling precision medicine and medical artificial intelligence
[23] Angulo, C. Gonzalez-Abril L.; Raya, C.; Ortega, J. A. A proposal to evolving towards digital twins in healthcare. In Proceedings of the International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, Granada, Spain, 418–427 [2020].
[24] Elkefi, S. & Asan, O. Digital Twins for Managing Health Care Systems: Rapid Literature Review. J. Med. Internet Res. 24, e37641 [2022].
[25] Roozbahani, M. H., Yari Eili, M., Sharif-Alhoseini, M., & HajiAliAsgari, F. [2025]. Registry Event Log Warehouse: Toward Designing A Care Process Digital Twin. *Journal of Surgery and Trauma*, *13*[2], 63-74.
[26] Nonnemann L., Haescher. M., Aehnelt M., Bieber G., Diener H., Urban B. Health@Hand a visual interface for eHealth monitoring. 2019 IEEE Symposium on Computers and Communications [ISCC]; June 29-July3, 2019., 1093–1096. [2019].
[27] Liu Y., Lin. Z. & Yuan Y. A Novel Cloud-Based Framework for the Elderly Healthcare Services Using Digital Twin. IEEE Access 49088–49101 [2019].
[28] Wickramasinghe, N. et al. Digital twins to enable better precision and personalized dementia care. JAMIA Open 5, ooac072 [2022].
[29] Diaz R. G., Fedwa L., El Saddik A. DTCoach: Your Digital Twin Coach on the Edge During COVID-19 and Beyond. IEEE Instrumentation & Measurement Magazine. 24 https://doi.org/10.1109/mim.2021.9513 635 [2021].
[30] Collins, B. E. Reducing Hospital Harm: Establishing a Command Centre to Foster Situational Awareness. Health. Q 25, 75–81 [2022].
[31] Baillargeon, B., Rebelo, N., Fox, D. D., Taylor, R. L. & Kuhl, E. The Living Heart Project: A robust and integrative simulator for human heart function. Eur. J. Mech. A Solids 48, 38–47 [2014].
[32] Sun, T., He, X., Song, X., Shu, L. & Li, Z. The Digital Twin inMedicine: A Key totheFutureofHealthcare? FrontMed [Lausanne] 9, 907066 [2022].
[33] Lopez-Minguez, J. R., Martinez-Caceres, G., Gonzalez-Fernandez, R., Nogales-Asensio, J. M. & Millan-Nunez, V. Applications designed to successfully implant in challenging left atrial appendage occlusion cases: a new tool for the interventional cardiologist. Int. J. Cardiovasc. Imag. 37, 2749–2751 [2021].
[34] Zhou, C. et al. Virtual patients for mechanical ventilation in the intensive care unit. Comput. Methods Prog. Biomed. 199, 105912 [2021].
[35] Suzuki T, Takao H, Rapaka S, et al. Rupture risk of small unruptured intracranial aneurysms in Japanese adults. Stroke 2020; 51: 641–643. PMID: 31813355.
[36] Cydar Medical. Surgical augmented intelligence. [Internet] 2022. Available from: https://www.cydarmedical.com [accessed 3 Oct 2022].
[37] Golse N, Joly F, Combari P, et al. Predicting the risk of posthepatectomy portal hypertension using a digital twin: a clinical proof of concept. J Hepatol 2021; 74: 661–669. PMID: 33212089.
[38] Ryu WHA, Dharampal N, Mostafa AE, et al. Systematic review of patient-specific surgical simulation: toward advancing medical education. J Surg Educ 2017; 74: 1028–1038.
[39] Shaker, B., Ahmad, S., Lee, J., Jung, C. & Na, D. In silico methods and tools for drug discovery. Comput Biol. Med 137, 104851 [2021].
[40] Li, X. et al. A dynamic single cell-based framework for digital twins to prioritize disease genes and drug targets.GenomeMed. 14, 48 [2022].
[41] Parrott, A., Umbenhauer, B. & Warshaw, L. Digital Twins Bridging the Physical and Digital. Deloiyye Insights. https://www2.deloitte.com/us/en/insights/focus/tech-trends/2020/digital-twin-applicationsbridging-the-physical-anddigital.html [2020].
[42] Rifaioglu, A. S. et al. Recent applications of deep learning and machine intelligence on in silico drug discovery: methods, tools and databases. Brief. Bioinform 20, 1878–1912 [2019].
[43] Erol, T., Mendi, A. F. & Doğan, D. Digital Transformation Revolution with Digital Twin Technology 2020 4th International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies [ISMSIT], 1–7, https://doi.org/10.1109/ISMSIT50672.2020.9254288 [Istanbul,Turkey, 2020].

clinical trials- The efficacy arm in silico. Biochim Biophys. Acta Rev. Cancer 1876, 188572 [2021].
[60] Fisher, C. K. et al. Machine learning for comprehensive forecasting of Alzheimer's Disease progression. Sci. Rep. 9, 13622 [2019].
[61] Le, T., Su, S. & Shahriyari, L. Investigating Optimal Chemotherapy Options for Osteosarcoma Patients through a Mathematical Model. Cells 10 https://doi.org/10.3390/cells10082009 [2021].
[62] Badano, A. et al. Evaluation of Digital Breast Tomosynthesis as Replacement of Full-Field Digital Mammography Using an In Silico Imaging Trial. JAMA Netw. Open 1, e185474 [2018].
[63] Zhang J, Cunningham J, Brown J, Gatenby R. Evolution-based mathematical models significantly prolong response to abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer and identify strategies to further improve outcomes. eLife 2022; 11: e76284.
[64] Nimri R, Battelino T, Laffel LM, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. Nat Med 2020; 26: 1380–84.
[65] Shamanna P, Saboo B, Damodharan S, et al. Reducing HbA1c in type 2 diabetes using digital twin technology-enabled precision nutrition: a retrospective analysis. Diabetes Ther 2020; 11: 2703–14.
[66] Iacobucci G. NHS to trial "artificial pancreas" for patients with type 1 diabetes. BMJ 2021; 373: n1538.
[67] Area I, Fernández FJ, Nieto JJ, Tojo FAF. Concept and solution of digital twin based on a Stieltjes differential equation. Math Methods Appl Sci 2022; 45: 7451–65.
[68] Madry,A.,Makelov,A.,Schmidt,L.,Tsipras,D.,and Vladu,A.[2017].To wards deep learning models resistant to adversarial attacks. Preprint at arXiv. https://doi.org/10.48550/arXiv.1706.06083.
[69] Ghaffari Laleh, N., Truhn, D., Veldhuizen, G.P., Han, T., van Treeck, M., Buelow, R.D., Langer, R., Dislich, B., Boor, P., Schulz, V., and Kather, J.N. [2022]. Adversarial attacks and adversarial robustness in computa tional pathology. Nat. Commun. 13, 5711. https://doi.org/10.1038/s41467-022-33266-0.
[70] Lu,Y.,Huang,X.,Zhang,K.,Maharjan,S.,andZhang ,Y.[2021].Commu nication-efficient federated learning and permissioned blockchain for digital twin edge networks. IEEE Internet Things J. 8, 2276–2288. https://doi.org/10.1109/JIOT.2020.3015772.
[71] Dayan, I., Roth, H.R., Zhong, A., Harouni, A., Gentili, A., Abidin, A.Z., Liu, A., Costa, A.B., Wood, B.J., Tsai, C.-S., et al. [2021]. Federated learning for predicting clinical outcomes in patients with COVID-19. Nat. Med. 27, 1735–
[44] He X, Qiu Y, Lai X, et al. Towards a shape-performance integrated digital twin for lumbar spine analysis. Digital Twin 2021; 1: 8.
[45] Hernigou P, Safar A, Hernigou J, et al. Subtalar axis determined by combining digital twins and artificial intelligence: influence of the orientation of this axis for hindfoot compensation of varus and valgus knees. Int Orthop 2022; 46[5]: 999–1007.
[46] Aubert, K. et al. Development of Digital Twins to Optimize Trauma Surgery and Postoperative Management. A Case Study Focusing on Tibial Plateau Fracture. Front. Bioeng. Biotechnol. 9, 722275 [2021].
[47] Ahmadian, H. et al. A digital twin for simulating the vertebroplasty procedure and its impact on mechanical stability of vertebra in cancer patients. Int J. Numer. Method. Biomed. Eng. 38, e3600 [2022].
[48] Ahmadian, H. et al. Toward an artificial intelligence-assisted framework for reconstructing the digital twin of vertebra and predicting its fracture response. Int J. Numer Method Biomed. Eng. 38, e3601 [2022].
[49] Vashistha, V. et al. Molecular-Guided Off-Label Targeted Therapy in a Large-Scale Precision Oncology Program. JCO Precis. Oncol. 7, e2200518 [2023].
[50] Wu, C. et al. Integrating mechanism-based modeling with biomedical imaging to build practical digital twins for clinical oncology. Biophys. Rev. [Melville] 3, 021304 [2022].
[51] Tardini, E. et al. Optimal Treatment Selection in Sequential Systemic and Locoregional Therapy of Oropharyngeal Squamous Carcinomas: Deep Q-Learning With a Patient-Physician Digital Twin Dyad. J. Med .Internet Res. 24, e29455 [2022].
[52] Ai, M. B. Mind Bank AI https://mindbank.ai/ [2022].
[53] Babylon Health https://www.emed.com/uk [2023].
[54] Twin, I. D. IBM Digital Twin https://www.ibm.com/products/maximo/predictive-maintenance?cm_sp=ibmdev-_-developer-articles-_-product [2023].
[55] DigiTwin. Medical Augmented Intelligence and DigiTwin https://www.mai.ai/digitwin/ [2022].
[56] Beiwe, B. http://beiwe.wpengine.com [2023].
[57] Mindlamp. Mindlamp http://docs.lamp.digital [2023].
[58] Unger,J.M.,Vaidya,R.,Hershman,D.L.,Minasian,L .M.&Fleury,M. E. Systematic Review and Meta-Analysis of the Magnitude of Structural, Clinical, and Physician and Patient Barriers to Cancer Clinical Trial Participation. J. Natl. Cancer Inst. 111, 245–255 [2019].
[59] Kolla, L., Gruber, F. K., Khalid, O., Hill, C. & Parikh, R. B. The case for AI-driven cancer

1743. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01506-3.
[72] Kaissis, G., Ziller, A., Passerat-Palmbach, J., Ryffel, T., Usynin, D., Trask, A., Lima, I., Mancuso, J., Jungmann, F., Steinborn, M.-M., et al. [2021]. End-to-end privacy preserving deep learning on multi-institutional med ical imaging. Nat. Mach. Intell. 3, 473–484. https://doi.org/10.1038/ s42256-021-00337-8.
[73] Ginsburg, G.S., Picard, R.W., and Friend, S.H. [2024]. Key Issues as Wearable Digital Health Technologies Enter Clinical Care. N. Engl. J. Med. 390, 1118–1127. https://doi.org/10.1056/NEJMra2307160.
[74] Bruynseels,K.,SantonideSio,F.&vandenHoven,J. DigitalTwinsin Health Care: Ethical Implications of an Emerging Engineering Paradigm. Front. Genet. 9, 31 [2018].
[75] Chikwetu, L., Miao, Y., Woldetensae, M.K., Bell, D., Goldenholz, D.M., andDunn,J.[2023]. Doesdeidentification of data from wearable devices give us a false sense of security? A systematic review. Lancet. Digit. Health 5, e239–e247. https://doi.org/10.1016/S2589-7500[22]00234-5.
[76] Warnat-Herresthal, S., Schultze, H., Shastry, K.L., Manamohan, S., Mu kherjee, S., Garg, V., Sarveswara,R.,H€ andler, K.,Pickkers,P., Aziz, N.A., et al. [2021]. Swarm learning for decentralized and confidential clinical machine learning. Nature 594, 265–270. https://doi.org/10.1038/ s41586-021-03583-3.
[77] Li, L., Gu, F., Li, H., Guo, J., and Gu, X. [2021]. Digital twin bionics: a biological evolution-based digital twin approach for rapid product devel opment. IEEE Access 9, 121507–121521. https://doi.org/10.1109/AC CESS.2021.3108218.
[78] Dilsizian, S.E., and Siegel, E.L. [2014]. Artificial intelligence in medicine and cardiac imaging: harnessing big data and advanced computing to provide personalized medical diagnosis and treatment. Curr. Cardiol. Rep. 16, 441–448. https://doi.org/10.1007/s11886-013-0441-8.
[79] Sullivan, M.D., Edlund, M.J., Fan, M.-Y., DeVries, A., Braden, J.B., and Martin, B.C. [2010]. Risks for possible and probable opioid misuse among recipients of chronic opioid therapy in commercial and medicaid insurance plans: The TROUP Study. Pain 150, 332–339. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.020.
[80] Emani,P.S., Warrell, J., Anticevic, A., Bekiranov, S., Gandal, M., McCon nell, M.J., Sapiro, G., Aspuru-Guzik, A., Baker, J.T., Bastiani, M., et al. [2021]. Quantum computing at the frontiers of biological sciences. Nat. Methods 18, 701–709. https://doi.org/10.1038/s41592-020-01004-3.
[81] Pereira B, Chen CT, Goyal L, et al. Cell-free DNA captures tumor heterogeneity and driver alterations in rapid autopsies with pre-treated metastatic cancer. Nat Commun 2021; 12: 3199.
[82] Gorzynski JE, Goenka SD, Shafin K, et al. Ultrarapid nanopore genome sequencing in a critical care setting. N Engl J Med 2022; 386: 700–02.
[83] Bhattarai-Kline S, Lear SK, Fishman CB, et al. Recording gene expression order in DNA by CRISPR addition of retron barcodes. Nature 2022; 608: 217–25.
[84] Primakov SP, Ibrahim A, van Timmeren JE, et al. Automated detection and segmentation of non-small cell lung cancer computed tomography images. Nat Commun 2022; 13: 3423.
[85] Wang SY, Tseng B, Hernandez-Boussard T. Deep learning approaches for predicting glaucoma progression using electronic health records and natural language processing. Ophthalmol Sci 2022; 2: 100127.
[86] Zhou M, Leung A, Echegaray S, et al. Non-small cell lung cancer radiogenomics map identifies relationships between molecular and imaging phenotypes with prognostic implications. Radiology 2018; 286: 307–15.
[87] Gevaert O, Echegaray S, Khuong A, et al. Predictive radiogenomics modeling of EGFR mutation status in lung cancer. Sci Rep 2017; 7: 41674.
[88] Omenn GS, Magis AT, Price ND, Hood L. Personal dense dynamic data clouds connect systems biomedicine to scientific wellness. Methods Mol Biol 2022; 2486: 315–34.
[89] Li R, Roy A, Bice N, et al. Managing tumor changes during radiotherapy using a deep learning model. Med Phys 2021; 48: 5152–64.
[90] Singhal K, Tu T, Gottweis J, et al. Towards expert-level medical question answering with large language models. arXiv 2023; published online Dec 2. http://arxiv.org/abs/2305.09617 [preprint].
[91] Alkaissi H, McFarlane SI. Artificial hallucinations in ChatGPT: implications in scientific writing. Cureus 2023; 15: e35179.
[92] Plevris V, Papazafeiropoulos G, Rios AJ. Chatbots put to the test in math and logic problems: a preliminary comparison and assessment of ChatGPT-3.5, ChatGPT-4, and Google Bard. AI 2023; 4: 949–69.
[93] Wolfram S. ChatGPT gets its “wolfram superpowers”! March 23, 2023. https://writings.stephenwolfram.com/2023/03/chatgpt-gets its-wolfram-superpowers/ [accessed Aug 26, 2023].
[94] Schramowski, P., Stammer, W., Teso, S., Brugger, A., Herbert, F., Shao, X., Luigs, H.-G., Mahlein, A.-K., and Kersting, K. [2020]. Making deep neural networks right for the right scientific reasons by interacting with their explanations.

Nat. Mach. Intell. 2, 476–486. https://doi.org/10.1038/s42256-020-0212-3.

[95] Prosperi,M.,Guo,Y.,Sperrin,M.,Koopman,J.S.,Min,J.S.,He,X., Rich, S., Wang, M., Buchan, I.E., and Bian, J. [2020]. Causal inference and counterfactual prediction in machine learning for actionable healthcare. Nat. Mach. Intell. 2, 369–375. https://doi.org/10.1038/ s42256-020-0197-y.

[96] Madry,A.,Makelov,A.,Schmidt,L.,Tsipras,D.,and Vladu,A.[2017].To wards deep learning models resistant to adversarial attacks. Preprint at arXiv. https://doi.org/10.48550/arXiv.1706.06083.

[97] Han, T., Nebelung, S., Pedersoli, F., Zimmermann, M., Schulze-Hagen, M., Ho, M., Haarburger, C., Kiessling, F., Kuhl, C., Schulz, V., and Truhn, D. [2021]. Advancing diagnostic performance and clinical usability of neural networks via adversarial training and dual batch normalization. Nat. Commun. 12, 4315. https://doi.org/10.1038/s41467-021-24464-3.

[98] Zhu, J.-Y., Park, T., Isola, P., and Efros, A.A. [2017]. Unpaired image-to image translation using cycle-consistent adversarial networks. In Pro ceedings of the IEEE international conference on computer vision, pp. 2223–2232.

[99] Isola, P., Zhu, J.-Y., Zhou, T., and Efros, A.A. [2017]. Image-to-image translation with conditional adversarial networks. In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition, pp. 1125–1134.

[100] Zhang, H., Goodfellow, I., Metaxas, D., and Odena, A. [2019]. Self-atten tion generative adversarial networks. In International conference on ma chine learning [PMLR], pp. 7354–7363.

[101] Parisi, G.I., Kemker, R., Part, J.L., Kanan, C., and Wermter, S. [2019]. Continual lifelong learning with neural networks: A review. Neural Network. 113, 54–71. https://doi.org/10.1016/j.neunet.2019.01.012.

[102] Karani, N., Chaitanya, K., Baumgartner, C., and Konukoglu, E. [2018]. A lifelong learning approach to brain MR segmentation across scanners andprotocols. In International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention [Cham: Springer International Pub lishing], pp. 476–484.

[103] Baweja, C., Glocker, B., and Kamnitsas, K. [2018]. Towards continual learning in medical imaging. Preprint at arXiv. https://doi.org/10.48550/ arXiv.1811.02496.

[104] Kudithipudi, D., Aguilar-Simon, M., Babb, J., Bazhenov, M., Blackiston, D., Bongard, J., Brna, A.P., Chakravarthi Raja, S., Cheney, N., Clune, J., et al. [2022]. Biological underpinnings for lifelong learning machines. Nat. Mach. Intell. 4, 196–210. https://doi.org/10.1038/s42256-022 00452-0.

[105] Salgia R, Mambetsariev I, Hewelt B, et al. Modeling small cell lung cancer [SCLC] biology through deterministic and stochastic mathematical models. Oncotarget 2018; 9: 26226–42.

[106] Nathwani D. Antimicrobial stewardship: from principles to practice. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, 2018.

[107] Zhang J, Cunningham J, Brown J, Gatenby R. Evolution-based mathematical models significantly prolong response to abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer and identify strategies to further improve outcomes. eLife 2022; 11: e76284.

[108] Chen RTQ, Rubanova Y, Bettencourt J, Duvenaud D. Neural ordinary differential equations. arXiv 2019; published online Dec 14. http://arxiv.org/abs/1806.07366 [preprint].

[109] Kanji CR, Nyabadza G, Nhachi C, Masimirembwa C. Pharmacokinetics of tamoxifen and its major metabolites and the effect of the African ancestry specific CYP2D6*17 variant on the formation of the active metabolite, endoxifen. J Pers Med 2023; 13: 272.

[110] Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. CPIC® Guideline for tamoxifen based on CYP2D6 genotype. January, 2018. https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-tamoxifen-based on-cyp2d6-genotype/ [accessed Dec 4, 2024].

[111] Jorfi, M., D'Avanzo, C., Kim, D.Y., and Irimia, D. [2018]. Three-Dimen sional Models of the Human Brain Development and Diseases. Adv. Healthcare Mater. 7, 1700723. https://doi.org/10.1002/adhm. 201700723.

[112] Digital twins for health: a scoping review

[113] El-Din, H. E., & Amged, S. [2025]. Smart and Secure Healthcare with Digital Twins: A Deep Dive into Blockchain, Federated Learning, and Future Innovations. Algorithms, 18[7], 401.

[114] Han, Y., Li, Y., Li, Y., Yang, B., & Cao, L. [2023]. Digital twinning for smart hospital operations: Framework and proof of concept. Technology in Society, 74, 102317.

[115] Jiang, F., Xie, H., Gandla, S. R., & Fei, S. [2025]. Transforming Hospital HVAC Design with BIM and Digital Twins: Addressing Real-Time Use Changes. Sustainability, 17[8], 3312.