



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Υπολογιστικές Μέθοδοι Παρακολούθησης και
Διαχείρισης Ασθενών με Νευρολογικές Παθήσεις

Διδακτορική διατριβή
Κωνσταντίνος Τσιούρης

Αθήνα, Μάρτιος 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Υπολογιστικές Μέθοδοι Παρακολούθησης και Διαχείρισης Ασθενών με Νευρολογικές Παθήσεις

Διδακτορική διατριβή
Κωνσταντίνος Τσιούρης

Συμβουλευτική Επιτροπή:

Επιβλέπων Καθηγητής Δημήτριος Διονύσιος Κουτσούρης (ΕΜΠ)

Καθηγητής Δημήτριος Ι. Φωτιάδης (Παν/μιο Ιωαννίνων)

Καθηγητής Γεώργιος Ματσόπουλος (ΕΜΠ)

Εγκρίθηκε από την επταμελή επιτροπή: 9/3/2020

.....
Δημήτριος Δ. Κουτσούρης
Επιβλέπων Καθηγητής
ΕΜΠ

.....
Δημήτριος Ι. Φωτιάδης
Καθηγητής Παν/μιο
Ιωαννίνων

.....
Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Παναγιώτης Τσανάκας
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Σπυρίδων Κονιτσιώτης
Καθηγητής - Παν/μιο
Ιωαννίνων

.....
Θεμιστοκλής Έξαρχος
Επικ. Καθηγητής Ιόνιο
Παν/μιο

.....
Παναγιώτης Μπαμίδης
Αναπλ. Καθηγητής ΑΠΘ

*«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από τη Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και
Μηχανικών Υπολογιστών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου δεν υποδηλώνει αποδοχή
των γνώμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2»*

Κωνσταντίνος Τσιούρης

Διδάκτωρ Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Κωνσταντίνος Τσιούρης, 2020.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Περίληψη

Η παρούσα διδακτορική διατριβή επικεντρώνεται στην ανάπτυξη υπολογιστικών μεθόδων για την καλύτερη διαχείριση ασθενών που πάσχουν από επιληψία ή νόσο Parkinson, δύο από τις πιο συνήθεις νευρολογικές παθήσεις. Για τη διαχείριση ασθενών που πάσχουν από επιληψία, προτείνονται μεθοδολογίες που βασίζονται στην ανάλυση του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (ΗΕΓ), για την αυτόματη ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων και την έγκαιρη πρόβλεψη της εμφάνισής τους. Αναπτύχθηκαν καινοτόμες μεθοδολογίες αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων οι οποίες σχεδιάστηκαν να λειτουργούν χωρίς επίβλεψη, με κριτήρια ανίχνευσης που βασίζονται στη διαθέσιμη ιατρική γνώση, αντί στην εκπαίδευση με προ-αξιολογημένα δεδομένα. Οι προτεινόμενες μεθοδολογίες αποτελούν τις πρώτες υλοποιήσεις αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων χωρίς επίβλεψη ή εκπαίδευση, και αξιολογήθηκαν με ανοιχτά δεδομένα ΗΕΓ από μεγάλες βάσεις δεδομένων. Η μεθοδολογία πρόβλεψης κρίσεων εισάγει αλγορίθμους βαθιάς μάθησης στην ανάλυση του προκριτικού ΗΕΓ, καθώς χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το μοντέλο δικτύων Long Short-Term Memory (LSTM) για την αναγνώριση και ταξινόμηση προκριτικών προτύπων στο ΗΕΓ των ασθενών, μέσα από ένα ευρύ σύνολο χαρακτηριστικών που εξάγονται από το ΗΕΓ μέσω της ανάλυσης στο πεδίο του χρόνου και της συχνότητας, τη συσχέτιση μεταξύ των καναλιών και των πιο γνωστών μετρικών από τη θεωρία των Γράφων. Για τη διαχείριση των ασθενών με νόσο Parkinson, εξάγονται προγνωστικοί παράγοντες που δηλώνουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson, ή την εμφάνιση πρώιμων γνωστικών διαταραχών, χρησιμοποιώντας τεχνικές εξόρυξης και αλγορίθμους μηχανικής μάθησης. Η μεθοδολογία βασίζεται σε πολυπαραμετρικές αξιολογήσεις των αρχικών συμπτωμάτων από περίπου 600 χαρακτηριστικά, τα οποία προέρχονται από ανοιχτά δεδομένα. Επίσης, αναπτύσσονται συστήματα υποστήριξης απόφασης που βοηθούν στην αξιολόγηση της κατάστασης των ασθενών και την καλύτερη παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου με βάση τα στάδια της κλίμακας Hoehn & Yahr. Το προτεινόμενο σύστημα αποτελεί την πρώτη προσέγγιση σε αυτόν τον τομέα που βασίζεται σε αλγορίθμους μηχανικής μάθησης για την ανάλυση των κινητικών συμπτωμάτων των ασθενών με νόσο Parkinson και την αντιστοίχισή τους στα πέντε στάδια της κλίμακας Hoehn & Yahr.

Λέξεις Κλειδιά

Επιληψία, Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων, Ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων, Δίκτυα βαθιάς μάθησης, Νόσος Parkinson, Προγνωστικοί παράγοντες, Συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων

Abstract

This thesis focuses on developing computational methods to improve management and monitoring of patients suffering from epilepsy or Parkinson's disease (PD), two of the most common neurological disorders. In the case of epilepsy various methodologies were designed to perform electroencephalogram (EEG) analysis for automatic detection of epileptic seizures and the timely prediction of their occurrence, respectively. Innovative methodologies have been developed focusing on unsupervised seizure detection criteria, utilizing the available medical knowledge instead of relying on pre-evaluated EEG data for training. The proposed methodologies are the first implementations for unsupervised seizure detection that were developed without any apriori information or training and evaluated with open EEG data from big datasets. The proposed epileptic seizure prediction methodology introduces deep learning algorithms in the analysis of preictal EEG signals, using for the first time Long Short-Term Memory (LSTM) network models for seizure prediction, in order to identify and classify preictal patterns in patients' EEG and alarm for incoming seizures. A broad set of features is extracted from small EEG segments using time and frequency domain analysis, signal correlation analysis between the different EEG channels and the most popular metrics from Graph theory. For the management of PD patients, a model to extract prognostic factors indicating high risk of developing rapid symptoms progression or the occurrence of early cognitive decline in PD patients, using data mining techniques and machine learning algorithms. The methodology is based on multiparametric evaluations of the initial symptoms at the early stages of the disease, using an extensive set of about 600 baseline evaluation features from an open database. A Decision Support System (DSS) was also developed to assist clinicians while assessing the current status of patients with PD using the Hoehn & Yahr scale and improve progression monitoring in PD. The proposed DSS system is the first such approach in this field based on machine learning algorithms, which are used to analyze the motor symptoms of PD patients in order to accurately categorize them into the five stages of the Hoehn & Yahr scale.

Keywords

Epilepsy, Electroencephalogram; Seizure prediction; Seizure detection; Deep learning algorithms; Parkinson's disease; Prognostic factors; Clinical decision support systems

Ευχαριστίες

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη στήριξη που μου παρείχαν όλα αυτά τα χρόνια, βοηθώντας με υλικά και προπαντός ηθικά για να φτάσω να γράφω αυτά τα λόγια ολοκληρώνοντας τη διδακτορική μου διατριβή. Το μεγαλύτερο μέρος της μέχρι τώρα πορείας μου δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς τη δική τους συμπαράσταση.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντά μου κ. Δημήτριο-Διονύσιο Κουτσούρη Καθηγητή ΕΠΜ για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε ξεκινώντας την εκπόνηση της διατριβής, αλλά και για την άριστη καθοδήγηση. Ιδιαίτερης σημασίας ήταν και η συμβολή και υποστήριξη που έλαβα από τον κ. Δημήτριο Ι. Φωτιάδη, Καθηγητή του Τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών του Παν/μίου Ιωαννίνων, με τον οποίο είχα την τύχη να συνεργαστώ στενά καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής μου. Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή ΕΜΠ κ. Γεώργιο Ματσόπουλο, για τις χρήσιμες συμβουλές και την ουσιαστική συμβολή του ως μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και σε όλα τα μέλη της επταμελούς επιτροπής, τον Καθηγητή ΕΜΠ κ. Παναγιώτη Τσανάκα, τον Καθηγητή Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων κ. Σπυρίδων Κονιτσιώτη, τον Επίκουρο Καθηγητή του Ιονίου Παν/μίου κ. Θεμιστοκλή Έξαρχο και τον Αναπληρωτή Καθηγητή του ΑΠΘ κ. Παναγιώτη Μπαμίδα για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την υποδειγματική συνεργασία.

Εν συνεχεία, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του ΕΜΠ και την ομάδα από τη Μονάδα Ιατρικής Τεχνολογίας και Ευφύων Πληροφοριακών Συστημάτων του Παν/μίου Ιωαννίνων για τις ατέλειωτες ώρες επιστημονικής συνεργασίας, αλλά και της ανθρώπινης καθημερινής συμβίωσης. Επίσης, είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στους υπεύθυνους των δύο εργαστηρίων κ. Κουτσούρη και κ. Φωτιάδη, για τη ευκαιρία που μου δώσανε να εργαστώ σε αρκετά ευρωπαϊκά και εθνικά ερευνητικά προγράμματα κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής μου.

Τέλος, θέλω εγκάρδια να ευχαριστήσω όλους όσους δεν αναφέρω ονομαστικά, καθώς αυτό που μετράει περισσότερο είναι πως το ξέρουν αυτοί όπως και εγώ.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	1
1.1 Ανατομία εγκεφάλου	2
1.2 Δομή και λειτουργία νευρικών κυττάρων.....	10
1.3 Επιληψία και επιληπτικά σύνδρομα	22
1.3.1 Επιληπτικές κρίσεις	23
1.3.2 Παθοφυσιολογία επιληψιών	26
1.3.3 Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα	30
1.3.4 Ο ρόλος του ΗΕΓ στην επιληψία	33
1.3.5 Διάγνωση και πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων	37
1.4 Νόσος Parkinson.....	39
1.4.1 Κλινική εικόνα	40
1.4.2 Παθοφυσιολογία νόσου Parkinson	43
1.4.3 Αιτιολογία – Παθογένεια	51
1.4.4 Εξέλιξη της νόσου Parkinson	54
1.5 Σκοπός διδακτορικής διατριβής.....	60
1.6 Συνεισφορά διδακτορικής διατριβής.....	62
Κεφάλαιο 2. Ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων χωρίς επίβλεψη.....	67
2.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση	68
2.1.1 Ανίχνευση κρίσεων με μηχανική μάθηση	68
2.1.2 Ανίχνευση κρίσεων με κανόνες.....	69
2.2 Ανίχνευση κρίσεων βάσει ρυθμικής δραστηριότητας	72
2.2.1 Ιατρικό υπόβαθρο μεθοδολογίας	73
2.2.2 Ανάλυση φάσματος σημάτων ΗΕΓ	74
2.2.3 Συνθήκες ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων.....	78
2.2.4 Κατάταξη τμημάτων	81
2.2.5 Επιλογή τμημάτων για επικύρωση	82
2.2.6 Αποτελέσματα αξιολόγησης	85
2.3 Ανίχνευση κρίσεων βάσει ρυθμικής δραστηριότητας και αιχμών σήματος ΗΕΓ	107
2.3.1 Ιατρικό υπόβαθρο μεθοδολογίας	108
2.3.2 Προεπεξεργασία – Ανάλυση φάσματος – Συνθήκες ανίχνευσης κρίσεων.....	109
2.3.3 Εκτίμηση απόκλισης του δυναμικού ΗΕΓ.....	110
2.3.4 Ανίχνευση αιχμών - αιχμηρών κυμάτων	111
2.3.5 Χωρική κατανομή ενεργών καναλιών ΗΕΓ	113

2.3.6 Αποτελέσματα αξιολόγησης – Βάση δεδομένων CHB-MIT	115
2.3.7 Αποτελέσματα αξιολόγησης – Βάση δεδομένων TUSZ v1.2.0.....	117
2.4 Μοντέλο εξειδικευμένων υποσυστημάτων ανίχνευσης – Επιληπτικές αφαιρέσεις..	119
2.4.1 Ιατρικό υπόβαθρο μεθοδολογίας	120
2.4.2 Ανάλυση φάσματος σημάτων ΗΕΓ	121
2.4.3 Ανάλυση συσχέτισης σημάτων ΗΕΓ	123
2.4.4 Χωρική κατανομή ενεργών καναλιών ΗΕΓ	128
2.4.5 Αποτελέσματα αξιολόγησης – Βάση δεδομένων TUSZ v1.5.0.....	129
2.5 Συζήτηση.....	133
2.5.1 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία	138
Κεφάλαιο 3. Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων	143
3.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση	144
3.1.1 Πρόβλεψη κρίσεων με κανόνες	144
3.1.2 Πρόβλεψη κρίσεων με μηχανική μάθηση	145
3.1.3 Πρόβλεψη κρίσεων με αλγορίθμους βαθιάς μάθησης	147
3.2 Μοντέλο πρόβλεψης κρίσεων με αλγορίθμους βαθιάς μηχανικής μάθησης.....	149
3.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών	151
3.3.1 Χαρακτηριστικά στο πεδίο του χρόνου.....	151
3.3.2 Χαρακτηριστικά στο πεδίο της συχνότητας.....	152
3.3.3 Συσχέτιση μεταξύ καναλιών και αυτό-συσχέτιση.....	154
3.3.4 Χαρακτηριστικά θεωρίας γράφων	155
3.4 Πρόβλεψη κρίσεων με μοντέλα Long Short-Term Memory (LSTM)	158
3.4.1 Λειτουργία των δικτύων LSTM.....	159
3.4.2 Αρχιτεκτονική του δικτύου LSTM.....	162
3.4.3 Αξιολόγηση με επιφανειακές καταγραφές	165
3.4.4 Καθορισμός βέλτιστης αρχιτεκτονικής LSTM	167
3.5 Αποτελέσματα αξιολόγησης - Βάση δεδομένων CHB-MIT	173
3.5.1 Αξιολόγηση του μήκους ακολουθίας εισόδου.....	174
3.5.2 Αξιολόγηση με προκαθορισμένο μήκος αλληλουχίας εισόδου	177
3.6 Σύγκριση με απλούς αλγορίθμους μηχανικής μάθησης.....	179
3.7 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία	183
Κεφάλαιο 4. Συστήματα υποστήριξης απόφασης για την αξιολόγηση ασθενών με νόσο Parkinson.....	187
4.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση	189
4.2 Υποστήριξη απόφασης κατηγοριοποίησης ασθενών στην κλίμακα Hoehn & Yahr ...	190
4.2.1 Σχεδιασμός συστήματος υποστήριξης απόφασης.....	191

4.2.2 Εξαγωγή χαρακτηριστικών	193
4.2.3 Επιλογή χαρακτηριστικών	194
4.2.4 Αλγόριθμοι ταξινόμησης	195
4.3 Αξιολόγηση με τη βάση δεδομένων PPMI	196
4.3.1 Αποτελέσματα	197
4.4 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία	202
Κεφάλαιο 5. Εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων εξέλιξης νόσου Parkinson	205
5.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση	207
5.2 Δείκτες εξέλιξης της νόσου Parkinson.....	210
5.3 Εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων ταχείας εξέλιξης της νόσου Parkinson.....	213
5.3.1 Εξαγωγή χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης.....	214
5.3.2 Εκτίμηση ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson	220
5.3.3 Κατηγοριοποίηση ασθενών	224
5.3.4 Επιλογή χαρακτηριστικών και ταξινόμηση	228
5.3.5 Αποτελέσματα αξιολόγησης – βάση δεδομένων PPMI	233
5.3.6 Συζήτηση αποτελεσμάτων	247
5.4 Εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων πρώιμης γνωστικής εξασθένησης.....	252
5.4.1 Εξαγωγή χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης.....	252
5.4.2 Κατηγοριοποίηση ασθενών	253
5.4.3 Επιλογή χαρακτηριστικών και ταξινόμηση	255
5.4.4 Αποτελέσματα αξιολόγησης – Βάση δεδομένων PPMI	258
5.4.5 Συζήτηση αποτελεσμάτων	262
5.5 Ανάλυση προγνωστικών παραγόντων	263
Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα - Μελλοντική εργασία	271
Παράρτημα Α. Αποτελέσματα αξιολόγησης για την εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων με τον αλγόριθμο Naïve Bayes.....	275
A.1 Αξιολόγηση κλάσης ταχείας εξέλιξης με ενιαία κλάση λοιπών ασθενών	275
A.2 Αξιολόγηση κλάσης ταχείας εξέλιξης με επιμέρους ρυθμούς εξέλιξης	278
Παράρτημα Β. Προκαταρκτική μελέτη - Εξαγωγή προγνωστικών παραγόντων	285
B.1 Αλγόριθμοι επιλογής χαρακτηριστικών και ταξινόμησης	285
B.2 Αξιολόγηση με τη βάση δεδομένων PPMI.....	286
B.2.1 Αποτελέσματα.....	288
Παράρτημα Γ. Προκαταρκτική μελέτη - Κανόνες πρόγνωσης ταχείας εξέλιξης	293
Βιβλιογραφία	295
Δημοσιεύσεις συγγραφέα.....	315

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. Έσω όψη και ανατομία ανθρώπινου εγκεφάλου [2].	3
Σχήμα 2. Η τομή των δύο ημισφαιρίων αποκαλύπτει την εσωτερική κατανομή των νευρικών κυττάρων σε φαιά και λευκή ουσία [4].	4
Σχήμα 3. Κατανομή του εγκεφαλικού φλοιού κάθε ημισφαιρίου σε λοβούς [6].	5
Σχήμα 4. Μορφολογία διαφόρων νευρικών κυττάρων [7]. Τα βασικά δομικά χαρακτηριστικά όλων είναι το κυτταρικό σώμα, ο άξονας και οι δενδρίτες.	11
Σχήμα 5. Λειτουργική αναπαράσταση της αντλίας νατρίου-καλίου [4]. Τα ιόντα νατρίου (Na^+) μεταφέρονται από το εσωτερικό του νευρώνα στον έξω χώρο ενώ τα ιόντα καλίου (K^+) ακολουθούν την αντίθετη διαδρομή.	13
Σχήμα 6. Το δυναμικό ενέργειας στην κυτταρική μεμβράνη του νευρώνα. Στη φάση εκπόλωσης ανοίγουν τα κανάλια νατρίου και στη φάση επαναπόλωσης τα κανάλια καλίου.	15
Σχήμα 7. Διάδοση δυναμικού ενέργειας κατά μήκος του νευρικού άξονα. Τα κανάλια νατρίου (Na^+) και καλίου (K^+) ενεργοποιούνται από την εκπόλωση του αμέσως προηγούμενου τμήματος με αποτέλεσμα η εκπόλωση να διαδίδεται προς την άκρη του άξονα [7].	17
Σχήμα 8. Μόνωση νευρικών αξόνων με διαδοχικά στρώματα μεμβράνης (έλυτρα μυελίνης) ολιγοδενδρόγλοιων κυττάρων [4].	18
Σχήμα 9. Διάδοση δυναμικού ενέργειας σε μυελομένους νευρικούς άξονες. Η ταχύτητα διάδοσης αυξάνεται καθώς η διέγερση μεταδίδεται ταχύτερα από κόμβο σε κόμβο [7].	18
Σχήμα 10. Δομή και λειτουργία (Α) ηλεκτρικών και (Β) χημικών συνάψεων [7]. Στις ηλεκτρικές συνάψεις τα ιόντα (κόκκινες σφαίρες) διαχέονται από τον έναν νευρώνα στον άλλον. Στις χημικές συνάψεις η επικοινωνία γίνεται με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (πράσινες σφαίρες).	20
Σχήμα 11. (Α) Το κέλυφος και ο κερκοφόρος πυρήνας του ραβδωτού σώματος και η θέση τους στο εσωτερικό του εγκεφάλου. (Β) Απεικόνιση της τομής του εγκεφάλου (διακεκομμένη γραμμή) όπου φαίνονται οι πυρήνες των βασικών γαγγλίων και του	

μέσου εγκεφάλου που συμμετέχουν στον κινητικό βρόγχο [4].	44
Σχήμα 12. Η άμεση οδός του κινητικού βρόγχου που έχει σκοπό την ευόδωση των κινήσεων αυξάνοντας τη διέγερση στους νευρώνες του κινητικού φλοιού [84].	45
Σχήμα 13. Η έμμεση οδός του κινητικού βρόγχου που έχει σκοπό την αναστολή των κινήσεων μειώνοντας τη διέγερση στους νευρώνες του κινητικού φλοιού [84].	46
Σχήμα 14. Η επίδραση της ντοπαμίνης (Α) και της ακετυλοχολίνης (Β) στη λειτουργία του κινητικού βρόγχου και τη μικρορύθμιση της διέγερσης του κινητικού φλοιού [84].	47
Σχήμα 15. Στα αριστερά υγιείς νευρώνες στην περιοχή της μέλαινας ουσίας υψηλή συγκέντρωση νευρομελανίνης (καφέ χρώμα) παραπροϊόν της σύνθεσης ντοπαμίνης. Στα δεξιά φαίνεται η περιοχή της μέλαινας ουσίας σε ασθενή με νόσο Parkinson, με έναν μόνο νευρώνα που περιέχει δύο σωμάτια Lewy (σημειώνονται με βέλη) και χαμηλή συγκέντρωση νευρομελανίνης, ενδεικτική της περιορισμένης σύνθεσης ντοπαμίνης [6].	49
Σχήμα 16. Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου ανάλυσης των σημάτων (Α) ανά κανάλι του ΗΕΓ και (Β) βάσει του συνολικού ισοδύναμου φάσματος όλων των καναλιών.	76
Σχήμα 17. (Α) Αλλαγή στην κατανομή ενέργειας ανά ρυθμό λόγω κρίσης. (Β) Ενεργοποίηση των συνθηκών ανίχνευσης.	80
Σχήμα 18. Εμβαδόν μέτρησης της διαφοράς ενέργειας μεταξύ των ρυθμών α και δ ή θ όσο η συνθήκη 4 παραμένει ενεργή.	82
Σχήμα 19. Συνεισφορά κάθε συνθήκης στην ανίχνευση κρίσεων ανά περίπτωση της βάσης CHB-MIT. Ανάλυση ΗΕΓ με συνολικό ισοδύναμο φάσμα.	92
Σχήμα 20. Αξιολόγηση όλων των πιθανών συνδυασμών των προτεινόμενων συνθηκών ανίχνευσης κρίσεων με τη βάση CHB-MIT.	93
Σχήμα 21. Συνεισφορά κάθε συνθήκης στην ανίχνευση κρίσεων ανά περίπτωση της βάσης CHB-MIT. Ανάλυση ΗΕΓ ανά κανάλι καταγραφής.	96
Σχήμα 22. Κατανομή επιλεγμένων τμημάτων ανά συνθήκη ανίχνευσης κρίσεων για τη βάση δεδομένων TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ με συνολικό ισοδύναμο φάσμα.	103

Σχήμα 23. Κατανομή επιλεγμένων τμημάτων ανά συνθήκη ανίχνευσης κρίσεων για τη βάση δεδομένων TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ ανά κανάλι καταγραφής.	106
Σχήμα 24. Διαγραμματική απεικόνιση των βημάτων ανάλυσης και επεξεργασίας του ΗΕΓ με την προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης κρίσεων.	107
Σχήμα 25. Προεπεξεργασία και ανάλυση φάσματος και εφαρμογή συνθηκών ανίχνευσης επιληπτικής δραστηριότητας ανά κανάλι του σήματος ΗΕΓ.	110
Σχήμα 26. Μεταβολή της τυπικής απόκλισης του δυναμικού του σήματος ΗΕΓ κατά την έναρξη και διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης. Το σημείο έναρξης και λήξης της κρίσης σημειώνεται με διακεκομμένες γραμμές. Το παράθυρο αναφοράς διάρκειας 15 δευτερολέπτων πριν την κρίση σημειώνεται επίσης.	111
Σχήμα 27. Ανάλυση στο πεδίο του χρόνου για την ανίχνευση αιχμών και αιχμηρών κυμάτων στο ΗΕΓ. A =Πλάτος κορυφής αιχμής/κύματος, D =Διάρκεια αιχμής/κύματος.	112
Σχήμα 28. Μετατροπή του 3D μοντέλου τοποθέτησης ηλεκτροδίων σε 2D αναπαράσταση πίνακα (πάνω). Έλεγχος της σχετικής θέσης των ενεργών καναλιών για την επικύρωση της επιληπτικής δραστηριότητας (κάτω).	114
Σχήμα 29. Απεικόνιση μιας τυπικής κυματομορφής του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης αφαίρεσης. Η επαναλαμβανόμενη εμφάνιση του συμπλέγματος αιχμής-κύματος σημειώνεται με διακεκομμένες γραμμές.	123
Σχήμα 30. (Α) Απεικόνιση μιας τυπικής κυματομορφής του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια επιληπτικής κρίσης αφαίρεσης. (Β) Διάγραμμα αυτό-συσχέτισης του σήματος (Α). Το επαναλαμβανόμενο σύμπλεγμα αιχμής-κύματος διάρκειας T εντοπίζεται στο διάγραμμα αυτό-συσχέτισης ως κορυφή μετά από κάθε μετατόπιση d	125
Σχήμα 31. Περικοπή των άκρων του αρχικού τμήματος ΗΕΓ κατά $F_s/10$ ώστε να προσεγγιστούν τα πραγματικά όρια της κρίσης (διακεκομμένες γραμμές) κατά την ανάλυση αυτό-συσχέτισης.	127
Σχήμα 32. (Α) Μετατροπή του 3D μοντέλου Temporal Central Parasagittal (TCP) τοποθέτησης ηλεκτροδίων σε 2D αναπαράσταση πίνακα. (Β) Έλεγχος σχετικής θέσης ενεργών καναλιών για την επικύρωση της επιληπτικής δραστηριότητας.	128

Σχήμα 33. Τα βασικά στάδια της μεθοδολογίας πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων.	149
Σχήμα 34. Απεικόνιση του διακριτού μετασχηματισμού 3 επιπέδων με Wavelets.	154
Σχήμα 35. Αρχιτεκτονική ενός αναδρομικού νευρωνικού δικτύου (Recurrent Neural Network, RNN) [211].	158
Σχήμα 36. Διασυνδεδεμένα κύτταρα μνήμης ενός δικτύου LSTM [214]. x_t : τιμή εισόδου δικτύου, c_t : διάυλος κατάστασης κυττάρων μνήμης, h_t : διάυλος κατάστασης κρυφού επιπέδου, πύλη εισόδου (input gate) i_t , πύλη λήθης (forget gate) f_t , πύλη εξόδου (output gate) o_t .	160
Σχήμα 37. Οι προτεινόμενες αρχιτεκτονικές του δικτύου LSTM για την πρόβλεψη των κρίσεων.	163
Σχήμα 38. Υπολογιστικό κόστος του αλγορίθμου <i>Adam</i> συγκριτικά με αντίστοιχους αλγόριθμους βελτιστοποίησης [217].	164
Σχήμα 39. Η επίδραση του μήκους ακολουθίας στη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης για τις 3 προτεινόμενες αρχιτεκτονικές LSTM.	168
Σχήμα 40. Σύγκριση του προτεινόμενου μοντέλου με και χωρίς την εξαγωγή χαρακτηριστικών πριν την ταξινόμηση των τμημάτων με το δίκτυο LSTM.	172
Σχήμα 41. Μεταβολή της μέσης τιμής του FPR από όλες τις περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT καθώς αυξάνεται το μήκος αλληλουχίας.	178
Σχήμα 42. Μεταβολή της μέσης ευαισθησίας (αριστερά) και της ειδικότητας (δεξιά) από όλες τις περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT καθώς αυξάνεται το μήκος αλληλουχίας.	179
Σχήμα 43. Σύγκριση της μέσης ευαισθησίας και ειδικότητας μεταξύ των ταξινομητών LSTM, DT, RIPPER και SVM για διάρκεια προκριτικής περιόδου στα 15 και 30 λεπτά.	181
Σχήμα 44. Σύγκριση της μέσης ευαισθησίας και ειδικότητας μεταξύ των ταξινομητών LSTM, DT, RIPPER και SVM για διάρκεια προκριτικής περιόδου στα 60 και 120 λεπτά.	182

Σχήμα 45. Μεταβολή της μέσης ευαισθησίας και ειδικότητας των ταξινομητών LSTM, DT, RIPPER και SVM με την αύξηση της προκριτικής περιόδου.	183
Σχήμα 46. Το σύστημα υποστήριξης απόφασης για την κατηγοριοποίηση ασθενών με PD στην κλίμακα Yoehn & Yahr.	192
Σχήμα 47. Ρυθμός εξέλιξης της νόσου Parkinson στα πρώτα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση σε 2 ασθενείς της βάσης PPMI. Ενώ αρχικά εμφανίζουν παρόμοια συνολική αξιολόγηση, η πορεία τους μετά είναι πολύ διαφορετική (Ασθενής 1 σταθερή κατάσταση, Ασθενής 2 ταχεία εξέλιξη συμπτωμάτων).....	206
Σχήμα 48. Διαγραμματική αναπαράσταση της προτεινόμενης μεθοδολογίας εξόρυξης προγνωστικών παραγόντων από τα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson.	214
Σχήμα 49. Εκτίμηση της ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson βάσει της μεταβολής της συνολικής βαθμολογίας των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS ανά επίσκεψη. Παραδείγματα από 4 ασθενείς της βάσης δεδομένων PPMI.....	222
Σχήμα 50. Κατηγοριοποίηση ασθενών με βάση την ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων. Διαχωρισμός σε 5 ή 10 τμήματα για αξιολόγηση με το άνω 20% και 10% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι τιμές στα αριστερά κάθε τμήματος δηλώνουν τον μέσο ρυθμό μεταβολής της βαθμολογίας των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS (βαθμοί/έτος). RP=κλάση ταχύτερης εξέλιξης, N=συνολικός αριθμός ασθενών, n_1 - n_{10} = αριθμός ασθενών ανά τμήμα.	225
Σχήμα 51. Μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS (βαθμοί/έτος) μεταξύ των διαδοχικών υποομάδων για (Α) τον διαχωρισμό 5 τμημάτων, και (Β) των διαχωρισμό 10 τμημάτων.	226
Σχήμα 52. Γραφική αναπαράσταση της προτεινόμενης μεθοδολογίας επιλογής των χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών που προσφέρουν καλύτερη ακρίβεια ταξινόμησης στις αντίστοιχες κλάσεις εξέλιξης.....	231
Σχήμα 53. Σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας με την προκαταρκτική μελέτη. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν τη βελτίωση της απόδοσης ταξινόμησης με την	

επέκταση των χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών που περιλαμβάνονται στην ανάλυση και επιλογή χαρακτηριστικών.	250
Σχήμα 54. Οι καμπύλες ROC και ROC-AUC για την απόδοση διαχωρισμού της κλάσης των ασθενών ταχείας εξέλιξης σε όλα τα επιμέρους πειράματα αξιολόγησης χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο RIPPER.	251
Σχήμα 55. Επίδραση του αριθμού των χαρακτηριστικών που επιλέγονται κατά την εκπαίδευση στη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης (μέση τιμή).	260
Σχήμα 56. Αναπαράσταση της μεθοδολογίας εξόρυξης προγνωστικών παραγόντων ταχύτερης εξέλιξης της νόσου Parkinson από τα αρχικά στάδια μετά τη διάγνωση.	285
Σχήμα 57. Εξισορρόπηση των κλάσεων πριν την επιλογή χαρακτηριστικών και την ταξινόμηση.	286
Σχήμα 58. Συνολική ακρίβεια ταξινόμησης μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν την ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων ως προς τον υπόλοιπο πληθυσμό της βάσης δεδομένων PPMI.	289

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Συγκεντρώσεις των βασικών ιόντων εντός και εκτός των νευρώνων [8].	12
Πίνακας 2. Η αναθεωρημένη έκδοση της κλίμακας Hoehn & Yahr [129].	56
Πίνακας 3. Ετήσιος ρυθμός επιδείνωσης συμπτωμάτων της νόσου Parkinson σε ασθενείς χωρίς φαρμακευτική αγωγή με βάση τη μεταβολή της βαθμολογίας της κλίμακας UPDRS (συνολική και Τμήμα III κινητικών συμπτωμάτων μόνο).	59
Πίνακας 4. Η βάση δεδομένων CHB-MIT Scalp EEG Database. Φύλο: Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια καταγραφών=Συνολική διάρκεια καταγραφών, Ω=Ώρες, Λ=Λεπτά, Δ= Δευτερόλεπτα, Διάρκεια κρίσεων=Άθροισμα διάρκειας όλων των κρίσεων.	87
Πίνακας 5. Αποτελέσματα ανίχνευσης κρίσεων με τη βάση δεδομένων CHB-MIT για τις τέσσερις μεθόδους επιλογής τμημάτων SSM I, II, III και IV και διαφορετικά όρια διάρκειας επιλεγμένων τμημάτων στο 3%, 5% και 7% της διάρκειας του ΗΕΓ ανά περίπτωση. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας το συνολικό ισοδύναμο φάσμα.	90
Πίνακας 6. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων CHB-MIT για τις τέσσερις μεθόδους επιλογής τμημάτων SSM I, II, III και IV. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας κάθε κανάλι ανεξάρτητα. Όριο επιλεγμένων τμημάτων για οπτική αξιολόγηση στο 5% της διάρκειας του ΗΕΓ ανά περίπτωση. Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.	95
Πίνακας 7. Σύνολο δεδομένων αξιολόγησης από τη βάση TUSZ v1.2.0. Φύλο: Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια καταγραφών=Συνολική διάρκεια καταγραφών.	99
Πίνακας 8. Αποτελέσματα αξιολόγησης με δεδομένα από τη βάση TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας το συνολικό ισοδύναμο φάσμα. Όριο τμημάτων οπτικού ελέγχου 5%. Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε δευτερόλεπτα, Sens=Ευαισθησία, FD/h= Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.	100
Πίνακας 9. Αποτελέσματα αξιολόγησης με καταγραφές που περιέχουν πολλαπλές κρίσεις από το σύνολο δεδομένων TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας το συνολικό ισοδύναμο φάσμα. Όριο τμημάτων οπτικού ελέγχου 5%. Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος	

ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.	102
Πίνακας 10. Αποτελέσματα αξιολόγησης με δεδομένα από τη βάση TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας κάθε κανάλι ανεξάρτητα. Όριο τμημάτων οπτικού ελέγχου 5%. Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε δευτερόλεπτα, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.	104
Πίνακας 11. Αποτελέσματα αξιολόγησης με καταγραφές που περιέχουν πολλαπλές κρίσεις από το σύνολο δεδομένων TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας κάθε κανάλι ανεξάρτητα. Όριο τμημάτων οπτικού ελέγχου 5%. Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.	105
Πίνακας 12. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων CHB-MIT. Φύλο: Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε ώρες, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.	116
Πίνακας 13. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων TUSZ v1.2.0. Φύλο: Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε ώρες, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.	118
Πίνακας 14. Περιεχόμενα της βάσης δεδομένων TUB EEG Seizure Corpus (TUSZ) v1.5.0.....	130
Πίνακας 15. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων TUSZ v1.5.0. Φύλο: Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε ώρες, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.	131
Πίνακας 16. Ανάλυση χρονικής επικάλυψης μεταξύ των επιλεγμένων τμημάτων και της πραγματικής διάρκειας των κρίσεων βάσει αρχείων σχολιασμού των καταγραφών.	133
Πίνακας 17. Σύγκριση των μεθοδολογιών με τη διεθνή βιβλιογραφία. Sens=Ευαισθησία, FDR=Ρυθμός λανθασμένων ανιχνεύσεων/ώρα ΗΕΓ.	139
Πίνακας 18. Τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά ανά πεδίο ανάλυσης για το διαχωρισμό προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων του ΗΕΓ.....	157
Πίνακας 19. Συνολική ακρίβεια ταξινόμησης με και χωρίς ενδιάμεσα επίπεδα	

<i>dropout</i>	170
Πίνακας 20. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση CHB-MIT Scalp EEG. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, FPR=Ρυθμός λάθος προβλέψεων.....	176
Πίνακας 21. Σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας πρόβλεψης κρίσεων με προηγούμενες μελέτες. SVM=Support Vector Machine, CNN=Convolutional Neural Networks, LDA=Linear Discriminant Analysis, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, FPR=ρυθμός λάθος προβλέψεων ανά ώρα καταγραφής.	184
Πίνακας 22. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων PPMI χωρίς την επιλογή χαρακτηριστικών. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, PPV=Θετική προγνωστική αξία, Acc=Ακρίβεια. Ο αριθμός των δειγμάτων κάθε κλάσης σε παρένθεση.	199
Πίνακας 23. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων PPMI με επιλογή χαρακτηριστικών με ανάλυση συσχέτισης (CSF). Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, PPV= Θετική προγνωστική αξία, Acc=Ακρίβεια. Ο αριθμός δειγμάτων κάθε κλάσης σε παρένθεση.	199
Πίνακας 24. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων PPMI με επιλογή χαρακτηριστικών με τη μέθοδο Wrapper. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, PPV=Θετική προγνωστική αξία, Acc=Ακρίβεια. Ο αριθμός των δειγμάτων κάθε κλάσης σε παρένθεση.	200
Πίνακας 25. Σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας με προηγούμενες μελέτες χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων PPMI. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, PPV=Θετική προγνωστική αξία, Acc=Ακρίβεια.	203
Πίνακας 26. Κατάλογος χαρακτηριστικών που εξάγονται από την αρχική αξιολόγηση των ασθενών της ομάδας ‘ <i>De Novo</i> ’ από τη μελέτη PPMI.....	219
Πίνακας 27. Αποτελέσματα ταξινόμησης για την κλάση ταχείας εξέλιξης συμπτωμάτων στα πρώτα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Αξιολόγηση του άνω 20% και 10% προς όλους τους υπόλοιπους ασθενείς ως ενιαία κλάση. Total features selected=Συνολικός αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών, Features per subgroup=Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα,	

Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.	237
Πίνακας 28. Αποτελέσματα ταξινόμησης για την κλάση ταχείας εξέλιξης συμπτωμάτων στα πρώτα 4 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Αξιολόγηση του άνω 20% και 10% προς όλους τους υπόλοιπους ασθενείς ως ενιαία κλάση. Total features selected=Συνολικός αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών, Features per subgroup=Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα, Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.	238
Πίνακας 29. Αποτελέσματα ταξινόμησης κλάσης ταχείας εξέλιξης τις επιμέρους υποομάδες με βραδύτερους ρυθμούς εξέλιξης στα πρώτα 2 και 4 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Διαχωρισμός ασθενών σε 5 και 10 επιμέρους τμήματα. Features selected= Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα, Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.	241
Πίνακας 30. Χαρακτηριστικά ταξινόμησης ανά περίοδο παρακολούθησης και υποομάδα ασθενών με διαχωρισμό 5 τμημάτων. Τα χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν με αλγόριθμο RIPPER.....	243
Πίνακας 31. Χαρακτηριστικά ταξινόμησης ανά περίοδο παρακολούθησης και υποομάδα ασθενών με διαχωρισμό 10 τμημάτων. Τα χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν με τον αλγόριθμο RIPPER.	245
Πίνακας 32. Επίδραση της χρονικής διάρκειας παρακολούθησης ασθενών για τον υπολογισμό της ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων στην τελική ακρίβεια ταξινόμησης όλων των πειραμάτων αξιολόγησης (αλγόριθμος RIPPER).	248
Πίνακας 33. Επίδραση του ποσοστού των ασθενών με ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων που ανατίθεται στην κλάση ταχείας εξέλιξης στην τελική ακρίβεια ταξινόμησης όλων των πειραμάτων αξιολόγησης (αλγόριθμος RIPPER).	249
Πίνακας 34. Αποτελέσματα ταξινόμησης με δέντρα απόφασης και αλγόριθμο AdaBoost της κλάσης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης με όλες τις επιμέρους υποομάδες ασθενών της κλάσης φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας. Σύγκριση με μεθόδους επιλογής χαρακτηριστικών μέσω ανάλυσης συσχετίσεων (CSF) και του αλγορίθμου Wrapper από το Weka API. Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.	260

Πίνακας 35. Τα πιο συχνά επιλεγμένα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών που δηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Η συχνότητα εμφάνισης δηλώνει σε πόσες υποομάδες αξιολόγησης βρέθηκε το κάθε χαρακτηριστικό.261

Πίνακας 36. Κατηγοριοποίηση των πιο συχνά επιλεγμένων χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών με νόσο Parkinson ανάλογα με τη σχετική γενική κατηγορία και κλάση συμπτωμάτων από την οποία προέρχονται.265

Πίνακας 37. Αποτελέσματα ταξινόμησης για την κλάση ταχείας εξέλιξης συμπτωμάτων στα πρώτα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naive Bayes. Αξιολόγηση του άνω 20% και 10% προς όλους τους υπόλοιπους ασθενείς ως ενιαία κλάση. Total features selected=Συνολικός αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών, Features per subgroup=Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα, Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.276

Πίνακας 38. Αποτελέσματα ταξινόμησης για την κλάση ταχείας εξέλιξης συμπτωμάτων στα πρώτα 4 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naive Bayes. Αξιολόγηση του άνω 20% και 10% προς όλους τους υπόλοιπους ασθενείς ως ενιαία κλάση. Total features selected=Συνολικός αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών, Features per subgroup=Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα, Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.277

Πίνακας 39. Επιλεγμένα χαρακτηριστικά ταξινόμησης ανά περίοδο παρακολούθησης και υποομάδα ασθενών ακολουθώντας το διαχωρισμό 5 τμημάτων. Τα χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν με τον αλγόριθμο Naive Bayes.279

Πίνακας 40. Επιλεγμένα χαρακτηριστικά ταξινόμησης ανά περίοδο παρακολούθησης και υποομάδα ασθενών ακολουθώντας το διαχωρισμό 5 τμημάτων. Τα χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν με τον αλγόριθμο Naive Bayes.281

Πίνακας 41. Αποτελέσματα ταξινόμησης θεωρώντας το άνω 5%, 10% και 20% ως κλάση ταχύτερης εξέλιξης. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, Acc=Ακρίβεια.288

Πίνακας 42. Παράγοντες πρόβλεψης ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων κατά τη

διάγνωση της νόσου Parkinson. Η σειρά κατάταξης δηλώνει την προγνωστική αξία.	290
Πίνακας 43. Κανόνες ταξινόμησης του αλγορίθμου RIPPER που δηλώνουν την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson.	294

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1 Ανατομία εγκεφάλου

1.2 Δομή και λειτουργία νευρικών κυττάρων

1.3 Επιληψία και επιληπτικά σύνδρομα

1.4 Νόσος Parkinson

1.5 Σκοπός διδακτορικής διατριβής

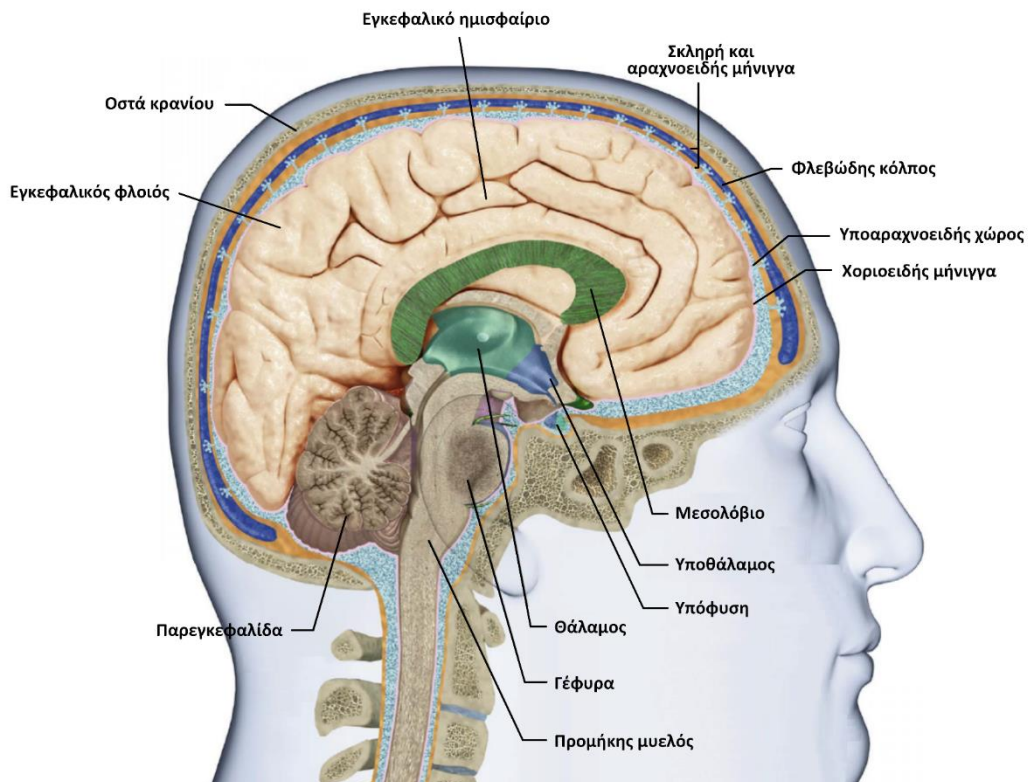
1.6 Συνεισφορά διδακτορικής διατριβής

Ο εγκέφαλος είναι το πιο πολύπλοκο όργανο στο ανθρώπινο σώμα και ίσως το πιο πολύπλοκο, μέχρι σήμερα γνωστό, δημιούργημα στη φύση. Εξελικτικά, ο εγκέφαλος σε όλα τα είδη έχει ως πρωταρχικό στόχο τη διατήρηση ολόκληρου του οργανισμού σε μια βέλτιστη κατάσταση μέσα σε ένα διαρκώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον, προκειμένου να μεγιστοποιηθούν οι πιθανότητες επιβίωσής του. Για να το καταφέρει αυτό, ο εγκέφαλος λαμβάνει συνεχώς πληροφορίες μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος, υπό τη μορφή ηλεκτρικών σημάτων, καταγράφοντας τα ερεθίσματα από όλα τα αισθητήρια όργανα. Αν οι πληροφορίες δεν προσφέρουν κάτι σημαντικό, ή μέσα από αυτές απλώς επιβεβαιώνεται ότι όλα εντός και εκτός οργανισμού παραμένουν ίδια, ο εγκέφαλος τις αφήνει να χαθούν χωρίς να έρχονται στο προσκήνιο. Αν όμως πρόκειται για κάτι καινούριο ή σημαντικό, ο εγκέφαλος δραστηριοποιεί τα κατάλληλα κέντρα για να ανταποκριθεί και καταγράφει μία συνειδητή εμπειρία. Για να εκτελεστούν όλες αυτές οι λειτουργίες, ο εγκέφαλος περιέχει νευρώνες που επικοινωνούν συνεχώς μεταξύ τους ανταλλάσσοντας ηλεκτρικά μηνύματα, δημιουργώντας επιμέρους συμπλέγματα που συνεργάζονται και συνθέτουν πολύπλοκα δίκτυα. Με τη βοήθεια των σύγχρονων τεχνολογιών σάρωσης και απεικόνισης είμαστε πλέον σε θέση να γνωρίζουμε λεπτομερώς τη δομή και την ανατομία του εγκεφάλου, αλλά μόλις τώρα αρχίζουμε να κατανοούμε τη λειτουργία των βασικών δομών του και είμαστε ακόμα μόνο στην αρχή.

Ο μέσος ανθρώπινος εγκέφαλος ενός ενήλικα ζυγίζει περίπου 1,5 κιλά και, σύμφωνα με πρόσφατες αναλύσεις, περιέχει 86 δισεκατομμύρια νευρώνες και ίσο αριθμό μη νευρικών κυττάρων (νευρογλοιακά κύτταρα ή νευρογλοία) [1]. Ο αριθμός των νευρώνων καθορίζεται κυρίως κατά τη βρεφική ηλικία, αλλά οι νευρώνες μεγαλώνουν σε μέγεθος και σχηματίζουν νέες συνδέσεις καθώς ο οργανισμός αναπτύσσεται, με αποτέλεσμα το βάρος του εγκεφάλου να αυξάνεται διαρκώς μετά τη γέννηση, φτάνοντας τη μέγιστη τιμή του κατά την εφηβεία. Μετά την ηλικία των 20 ετών, ο εγκέφαλος συρρικνώνεται, καθώς νευρώνες πεθαίνουν χωρίς να αντικαθίστανται, με αποτέλεσμα η εγκεφαλική μάζα να μειώνεται συνεχώς. Ο εγκέφαλος των ανδρών είναι σταθερά βαρύτερος από τον εγκέφαλο των γυναικών, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, ωστόσο δεν έχει παρατηρηθεί καμία συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του εγκεφάλου ενός ατόμου και της νοημοσύνης του. Αν και αντιπροσωπεύει περίπου το 2% του συνολικού σωματικού βάρους, ο εγκέφαλος καταναλώνει δυσανάλογη ποσότητα ενέργειας για να υποστηρίξει τις λειτουργίες του. Η ενέργεια παρέχεται με τη μορφή γλυκόζης, και η ημερήσια κατανάλωση υπολογίζεται σε περίπου 120 γραμμάρια (420 kcal ή 21% της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων).

1.1 Ανατομία εγκεφάλου

Δεδομένης της μεγάλης αξίας του, ο ανθρώπινος εγκέφαλος περιβάλλεται εξωτερικά από αρκετά προστατευτικά στρώματα με σκοπό τη μέγιστη δυνατή ασφάλεια. Το πρώτο επίπεδο άμυνας βρίσκεται εσωτερικά του δέρματος της κεφαλής και αποτελείται από τα οστά του κρανίου, τα οποία παρέχουν την κύρια προστασία για την αποφυγή τραυματισμών από δυνατά χτυπήματα. Εντός του κρανίου βρίσκονται τρεις προστατευτικοί ιστοί που ονομάζονται μήνιγγες. Από το εξωτερικό προς το εσωτερικό συναντούμε κατά σειρά τη σκληρή μήνιγγα (dura matter), μια ανελαστική μεμβράνη που αποτελείται από δύο στιβάδες ιστών, την αραχνοειδή μήνιγγα (arachnoid), μια ελαστική διαφανής μεμβράνη που περιέχει πολλά από τα μεγαλύτερα αιμοφόρα αγγεία και την χοριοειδή ή μαλακή μήνιγγα (pia matter), η οποία είναι η πλέον εσωτερική ελαστική μεμβράνη που ακουμπά στην εξωτερική στιβάδα του εγκεφάλου. Μεταξύ σκληρής και αραχνοειδούς μήνιγγας βρίσκονται οι φλεβώδεις κόλποι στους οποίους καταλήγει το φλεβικό αίμα του εγκεφάλου πριν



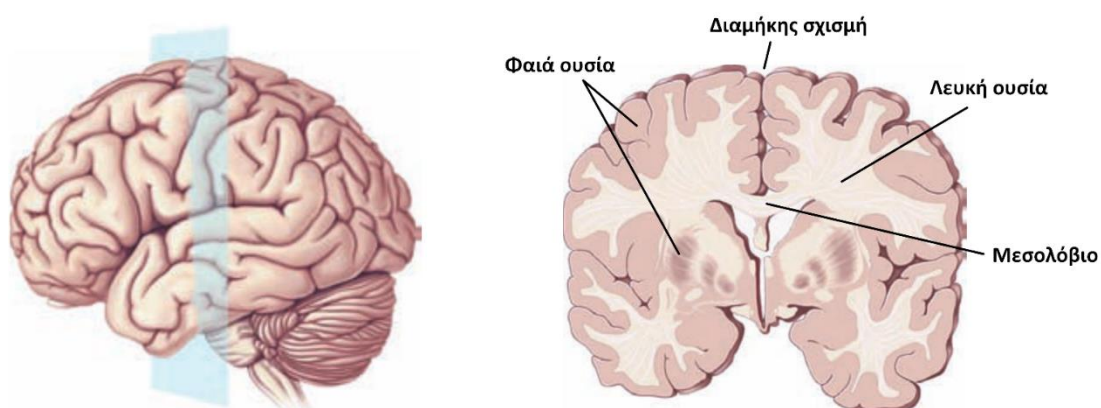
Σχήμα 1. Έσω όψη και ανατομία ανθρώπινου εγκεφάλου [2].

επιστρέψει στην κυκλοφορία του αίματος. Μεταξύ αραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγας βρίσκεται ο υποαραχνοειδής χώρος, μέσα στον οποίο ρέει το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (cerebrospinal fluid, CSF), γύρω από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Πρακτικά ο εγκέφαλος επιπλέει μέσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ώστε να απομονώνεται από την απευθείας επαφή με τα σκληρότερα εξωτερικά τμήματα, με σκοπό την καλύτερη προστασία των νευρικών κυττάρων και των επιφανειακών αγγείων από κραδασμούς και απότομες κινήσεις του κεφαλιού.

Συνεχίζοντας προς το εσωτερικό, εμφανίζεται το πρώτο τμήμα του εγκεφάλου, ο τελικός εγκέφαλος ή τελεγκέφαλος (cerebrum), που αποτελεί και τον μεγαλύτερο ιστό του. Ο τελικός εγκέφαλος συνιστά το 81,8% της συνολικής μάζας του εγκεφάλου (περίπου 1.230 γραμμάρια), αλλά περιέχει μόνο το 19% των συνολικών νευρώνων (περίπου 16,3 δισεκατομμύρια νευρώνες) [3]. Χωρίζεται ανατομικά στη μέση σε δύο συμμετρικά ημισφαίρια, το αριστερό και το δεξί, μέσω της διαμήκου σχισμής που διατρέχει την επιφάνειά του κατά τον πρόσθιο-οπίσθιο άξονα. Τα δύο ημισφαίρια επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω μιας πυκνής ζώνης 200-250 εκατομμύρια νευρικών ινών, που βρίσκεται εσωτερικά στη βάση του εγκεφάλου και ονομάζεται μεσολόβιο

(corpus callosum). Ανατομικά, το αριστερό και το δεξί εγκεφαλικό ημισφαίριο είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια, αλλά όχι ακριβώς ίδια. Λειτουργικά, εμφανίζουν σημαντικές διαφορές, καθώς φαίνεται ότι το αριστερό ημισφαίριο είναι το κυρίαρχο ημισφαίριο στους περισσότερους ανθρώπους και εμπλέκεται περισσότερο στην κατανόηση και παραγωγή λόγου, στην ανάλυση και εκτέλεση λογικών διεργασιών. Αντιθέτως, το δεξί ημισφαίριο φαίνεται να συνεισφέρει περισσότερο στην αισθητηριακή αντίληψη του χώρου και του χρόνου (τι συμβαίνει διαρκώς στο περιβάλλον), στην αναγνώριση προσώπων αλλά και στις δημιουργικές δεξιότητες του ανθρώπου. Επίσης, το κάθε ημισφαίριο δέχεται ερεθίσματα και ελέγχει την κίνηση των μυών της αντίθετης πλευράς του σώματος (το δεξί ημισφαίριο από και προς την αριστερή πλευρά και αντίστροφα).

Θεωρώντας μια κάθετη τομή στη μέση των δύο ημισφαιρίων του εγκεφάλου όπως φαίνεται στο Σχήμα 2, είναι δυνατό να ληφθούν πληροφορίες για τη δομή και την κατανομή των νευρικών κυττάρων στο εσωτερικό τους. Το πλέον εξωτερικό επίπεδο περιμετρικά κάθε ημισφαιρίου ονομάζεται εγκεφαλικός φλοιός (cortex) και περιέχει την φαιά ουσία (gray matter) δηλαδή το σύνολο των σωμάτων των νευρώνων (cell bodies). Το πάχος του φλοιού διαφέρει από περιοχή σε περιοχή, αλλά κυμαίνεται μεταξύ 2-5 χιλιοστά. Τα νευρικά κύτταρα κατανέμονται σε διαφορετικές ομάδες μέσα στον φλοιό αναλόγως με τη μορφή και το σχήμα τους. Οι άξονες που ενώνουν τους νευρώνες αυτούς με όλα τα υπόλοιπα μέρη του σώματος ή με άλλες περιοχές εντός του εγκεφάλου βρίσκονται βαθύτερα στο εσωτερικό των ημισφαιρίων, και χάρη στο λευκό χρώμα της μυελίνης που τους περιβάλλει, η περιοχή αυτή ονομάζεται λευκή

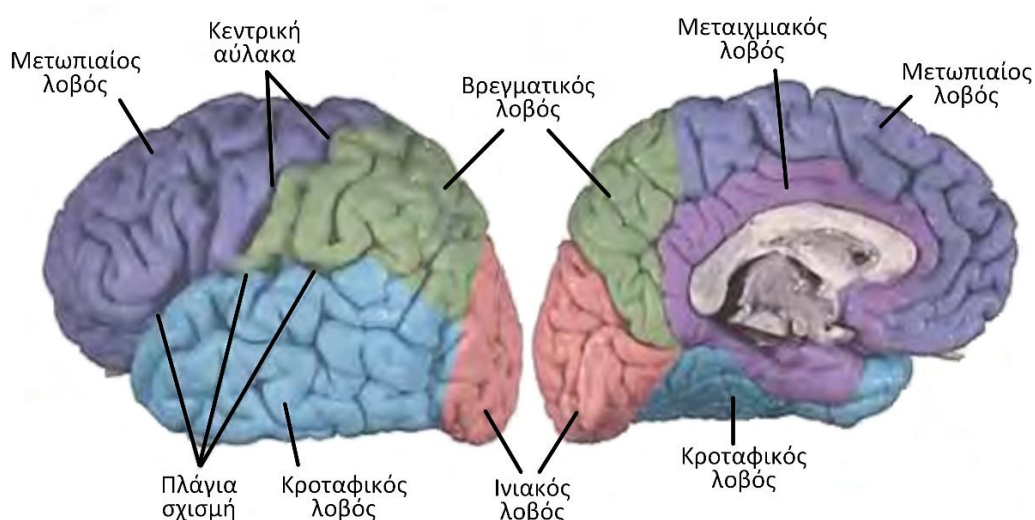


Σχήμα 2. Η τομή των δύο ημισφαιρίων αποκαλύπτει την εσωτερική κατανομή των νευρικών κυττάρων σε φαιά και λευκή ουσία [4].

ουσία. Μεγάλες συγκεντρώσεις νευρικών σωμάτων και, κατ' επέκταση, φαιάς ουσίας συναντώνται και στα εσωτερικά μέρη του εγκεφάλου, όπως στα βασικά γάγγλια, στο θάλαμο και στις δομές του εγκεφαλικού στελέχους.

Θεωρώντας ως σημεία αναφοράς τις μεγαλύτερες σχισμές που εμφανίζονται στην επιφάνεια του εγκεφαλικού φλοιού, αυτός διαχωρίζεται σε πέντε βασικούς λοβούς, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3: τον μετωπιαίο (frontal), το βρεγματικό (parietal), τον κροταφικό (temporal), τον ινιακό (occipital) και τον κεντρικό ή μεταιχμιακό (limbic) λοβό. Ο μετωπιαίος λοβός είναι ο μεγαλύτερος σε όγκο, καταλαμβάνοντας περίπου το 38% κάθε ημισφαιρίου (εύρος 36-43%) και ακολουθούν ο κροταφικός λοβός, καταλαμβάνοντας περίπου το 22% (εύρος 19-24%), ο βρεγματικός λοβός, με περίπου 25% (εύρος 21-28%), ο ινιακός λοβός, με περίπου 9% (εύρος 7-12%) και, τέλος, ο κεντρικός λοβός, με περίπου 4% (εύρος 3,8-4,3%) [5].

Στον μετωπιαίο λοβό εντοπίζονται κυρίως λειτουργίες που σχετίζονται με κινητικές δεξιότητες, την παραγωγή λόγου, ανώτερες πνευματικές διεργασίες και τη συμπεριφορά. Πιο συγκεκριμένα, η προμετωπιαία περιοχή εμπλέκεται στη σκέψη, στο σχεδιασμό, στη λήψη αποφάσεων, στην προσωπικότητα και στο συναίσθημα, ενώ η παραγωγή λόγου εντοπίζεται πλάγια στην περιοχή Broca, συνήθως στο αριστερό ημισφαίριο. Οι περιοχές που εμπλέκονται στην παραγωγή κίνησης διαχωρίζονται στον πρωτοταγή κινητικό φλοιό (primary motor cortex), για τον έλεγχο της εκούσιας κίνησης όλων των μυών, στον προκινητικό φλοιό (premotor cortex), για



Σχήμα 3. Κατανομή του εγκεφαλικού φλοιού κάθε ημισφαιρίου σε λοβούς [6].

την κατεύθυνση και τον προσανατολισμό του σώματος και στον συμπληρωματικό κινητικό φλοιό (supplementary motor cortex), που εμπλέκεται στην εκτέλεση πολύπλοκων ακολουθιών από κινήσεις. Στον βρεγματικό λοβό εντοπίζεται το κατεχοχόν αισθητηριακό κέντρο του εγκεφάλου, όπου πραγματοποιείται η ερμηνεία των σημάτων των αισθητικών νευρώνων από ολόκληρο το σώμα. Όπως και στην κίνηση, τα σήματα φτάνουν από τις αντίθετες πλευρές του σώματος στον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό, ο οποίος ερμηνεύει μεταβολές αφής, πίεσης, θερμοκρασίας, αλλά και το συναίσθημα του πόνου. Στο οπίσθιο τμήμα του βρεγματικού λοβού συνδυάζονται επίσης οι σωματοαισθητικές πληροφορίες με τα οπτικά ερεθίσματα, ώστε να βελτιώνεται η αίσθηση της θέσης μέσα στο χώρο.

Στον κροταφικό λοβό βρίσκεται ο πρωτοταγής ακουστικός φλοιός ο οποίος δέχεται και αναλύει τα ακουστικά ερεθίσματα από τα αυτιά. Σε κοντινή απόσταση πίσω από τον ακουστικό φλοιό βρίσκεται η περιοχή του Wernicke, που εμπλέκεται έντονα στην κατανόηση του λόγου. Επίσης, λόγω της εγγύτητας στις περιοχές του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής στα βασικά γάγγλια, ο κροταφικός λοβός εμπλέκεται στη γενικότερη λειτουργία της μνήμης αλλά και στη λειτουργία πιο σύνθετων διεργασιών, όπως η οπτική μνήμη (π.χ. αναγνώριση μοτίβων και προσώπων) και η λεκτική μνήμη. Ο ινιακός λοβός βρίσκεται στο πίσω μέρος του εγκεφάλου και περιέχει τον πρωτοταγή οπτικό φλοιό, ο οποίος δέχεται και αναλύει οπτικά ερεθίσματα για την αναγνώριση χρωμάτων, σχημάτων, κτλ. Ο ινιακός λοβός στο δεξί ημισφαίριο δέχεται και ερμηνεύει οπτικά σήματα από το αριστερό μάτι, ενώ ο αριστερός λοβός υποστηρίζει τη λειτουργία του δεξιού ματιού αντίστοιχα. Ένα μεγάλο μέρος του φλοιού μεταξύ των οπίσθιων περιοχών του βρεγματικού και κροταφικού λοβού και της εμπρόσθιας περιοχής του ινιακού λοβού, συνεργάζεται για να δώσει στον εγκέφαλο την ικανότητα να επεξεργάζεται ταυτόχρονα παραπάνω από μια αισθήσεις συνδυάζοντας πληροφορίες από τα σωματοαισθητικά, ακουστικά και οπτικά κέντρα των τριών λοβών.

Τέλος, ο κεντρικός λοβός σχηματίζει ένα δακτύλιο που περιλαμβάνει τις περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού γύρω από το μεσολόβιο και τον διάμεσο εγκέφαλο, μαζί με τα κατώτερα εσωτερικά τμήματα των ιστών των τριών γειτονικών του λοβών (μετωπιαίου, βρεγματικού και κροταφικού). Οι νευρώνες του λοβού συνεργάζονται

με τις γειτονικές δομές των βασικών γαγγλίων (ιππόκαμπος και αμυγδαλή) και του διάμεσου εγκεφάλου (θάλαμος και υποθάλαμος) για να συνθέσουν το μεταχιακό σύστημα, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της συμπεριφοράς, της έκφρασης συναισθημάτων, στη δημιουργία και την ανάκτηση νέων αναμνήσεων, στην υποκίνηση του ατόμου και τη δημιουργία κινήτρων.

Ο θάλαμος εντοπίζεται στο πιο κεντρικό σημείο εσωτερικά του εγκεφάλου, κάτω από το μεσολόβιο (Σχήμα 1) και καταλαμβάνει το μεγαλύτερο τμήμα του διάμεσου εγκεφάλου. Ανατομικά, ο θάλαμος αποτελείται από δύο ελλειπτικές μάζες, συμμετρικά, από μια σε κάθε ημισφαίριο, που δεν επικοινωνούν άμεσα μεταξύ τους. Λειτουργικά, ο θάλαμος αποτελεί τον ενδιάμεσο σταθμό αναμετάδοσης και την πύλη εισόδου όλων των σημάτων από τα διάφορα μέρη του σώματος και άλλες υποφλοιϊκές περιοχές του εγκεφάλου, πριν αυτά φτάσουν στα ανώτερα τμήματα του εγκεφαλικού φλοιού. Όλα τα αισθητήρια μονοπάτια από τα μάτια, τα αυτιά και το δέρμα περνούν μέσα από το θάλαμο. Τα μηνύματα από τους κινητικούς φλοιούς του μετωπιαίου λοβού, αναμεταδίδονται επίσης μέσω του θαλάμου. Ο θάλαμος εσωτερικά περιέχει πολλές υποπεριοχές με μεγάλες συγκεντρώσεις φαιάς ουσίας (θαλαμικοί πυρήνες) που εξυπηρετούν τις λειτουργίες του και διαχωρίζονται μεταξύ τους από ίνες λευκής ουσίας.

Ο υποθάλαμος και η υπόφυση είναι οι άλλες δύο βασικές δομές του διάμεσου εγκεφάλου που βρίσκονται, ανατομικά, δίπλα στον θάλαμο (Σχήμα 1) και αποτελούν τον συνδετικό κρίκο μεταξύ νευρικού και ενδοκρινικού συστήματος. Αν και η μάζα του φτάνει μόνο περίπου τα 4 γραμμάρια και ο όγκος του το 0,4% του συνολικού όγκου του εγκεφάλου, ο υποθάλαμος παίζει ζωτικό ρόλο στον έλεγχο της παραγωγής διάφορων ορμονών που επηρεάζουν τα συναισθήματα, τη συμπεριφορά, τις αυτόνομες λειτουργίες (π.χ. ούρηση), τις ενστικτώδεις συμπεριφορές και αντιδράσεις. Στο εσωτερικό του υποθαλάμου υπάρχουν πυρήνες που συσχετίζονται με την ομοιόσταση του οργανισμού και τη ρύθμιση των φυσιολογικών διεργασιών του σώματος, όπως ο μεταβολισμός, η θερμοκρασία, η αίσθηση του κορεσμού και της δίψας, η ρύθμιση του κύκλου ύπνου-αφύπνισης και τα επίπεδα εγρήγορσης μέσω του κιρκάδιου ρυθμού. Τα νευρικά κύτταρα του υποθαλάμου παράγουν ορμόνες οι οποίες μεταφέρονται χαμηλότερα στην υπόφυση (pituitary gland) που αποτελεί τον

κύριο ορμονικό αδένα του εγκεφάλου. Η υπόφυση αναλαμβάνει την παραγωγή και τη διάχυση στην κυκλοφορία του αίματος των ορμονών που ρυθμίζουν τη λειτουργία άλλων ενδοκρινών αδένων του σώματος όπως, ο θυρεοειδής, το πάγκρεας, τα επινεφρίδια, οι ωοθήκες στις γυναίκες και οι όρχεις στους άνδρες. Επίσης, η υπόφυση μπορεί να παράξει ορμόνες που ελέγχουν τη λειτουργία των νεφρών, ρυθμίζοντας κάθε στιγμή την ποσότητα του αίματος και τη συγκέντρωση αλάτων σε αυτό ανάλογα με τα αποθέματα του οργανισμού σε νερό.

Το εγκεφαλικό στέλεχος (Brainstem) είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ του νωτιαίου μυελού και των ανώτερων τμημάτων του εγκεφάλου, καθώς περιέχει πολλαπλά μονοπάτια νευρικών ινών για την ανταλλαγή πληροφοριών, αλλά και πολλές λειτουργικές περιοχές και πυρήνες νευρικών κυττάρων. Το εγκεφαλικό στέλεχος (μαζί με τον διάμεσο εγκέφαλο) περιέχει το 7,8% της συνολικής μάζας του εγκεφάλου, αλλά λιγότερο από το 1% του συνολικού αριθμού των νευρώνων του [3]. Τα ανώτερα τμήματα του στελέχους κατηγοριοποιούνται ως μέσος εγκέφαλος και περιέχουν πολλά από τα κρανιακά νεύρα που χρησιμοποιούνται για την αναμετάδοση των αισθητικών σημάτων της ακοής, της όρασης και της αφής, αλλά και τον συντονισμό των κινήσεων των ματιών, του κεφαλιού και του λαιμού ώστε να ανταποκρινόμαστε σε εξωτερικά ερεθίσματα. Στον μέσο εγκέφαλο, χαμηλότερα, εντοπίζονται επίσης πυρήνες κυττάρων που παράγουν πολλούς από τους χημικούς νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, η μέλαινα ουσία (substantia nigra) συνθέτει τον νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη, η οποία είναι απαραίτητη για την ομαλή εθελούσια κινητική δραστηριότητα. Η μειωμένη παραγωγή της ντοπαμίνης οδηγεί στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson. Η ντοπαμίνη εμπλέκεται επίσης στα δίκτυα ανταμοιβής του εγκεφάλου, και συνεπώς στη δημιουργία εθισμών, ενώ είναι απαραίτητη για την παρακίνηση και τη διατήρηση της προσοχής, στοιχεία απαραίτητα κατά τη διαδικασία της μάθησης. Η σεροτονίνη είναι ένας ακόμα νευροδιαβιβαστής που παράγεται από τους ερυθρούς πυρήνες (dorsal raphe nucleus) που βρίσκονται στο κέντρο του μέσου εγκεφάλου, και επηρεάζει τη δημιουργία καλής διάθεσης και θετικών συναισθημάτων.

Πιο χαμηλά στο εγκεφαλικό στέλεχος εντοπίζεται η περιοχή της γέφυρας (pons), που αποτελεί το σημείο σύνδεσης των διερχόμενων αξόνων από τα εγκεφαλικά

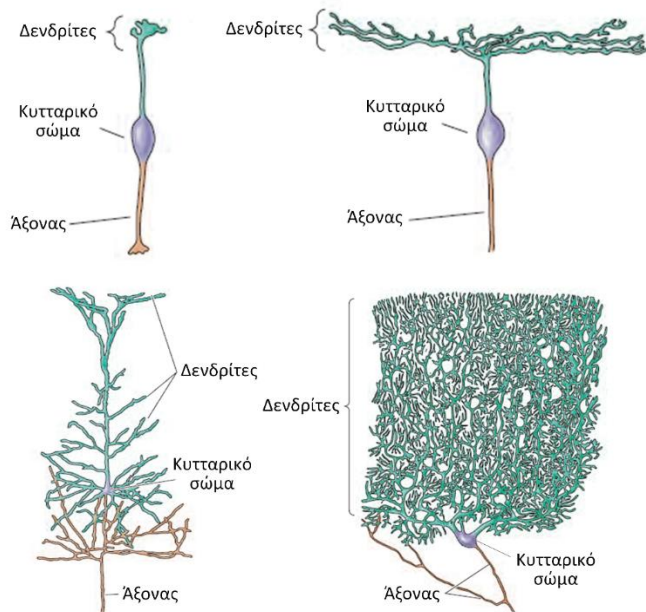
ημισφαίρια με την παρεγκεφαλίδα. Υπολογίζεται ότι το 90% των αξόνων των ινών λευκής ουσίας που διέρχονται από το εγκεφαλικό στέλεχος δημιουργεί συνάψεις με τα νευρικά κύτταρα της γέφυρας. Ανατομικά, η γέφυρα «αγκαλιάζει» περιμετρικά το στέλεχος με σκοπό να αυξηθεί η επιφάνεια επαφής και να επιτρέψει τη δημιουργία περισσότερων συνάψεων. Λειτουργικά, η γέφυρα χρησιμεύει ως ένα τεράστιο δίκτυο συνδέσεων για την ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ παρεγκεφαλίδας και εγκεφαλικού φλοιού. Σε οπίσθια θέση μέσα στους ιστούς της γέφυρας βρίσκεται ο υπομέλας τόπος (locus coeruleus) που συνθέτει την ορμόνη νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη), η οποία βοηθά τον οργανισμό να ανταπεξέρχεται σε οξείες καταστάσεις άγχους ή άμεσου κινδύνου, καθώς και σε περιπτώσεις όπως ο φόβος, οι δυσάρεστες συγκινήσεις, το ψύχος, η πτώση της πίεσης και η υπογλυκαιμία. Ασθενείς με νόσο Parkinson εμφανίζουν πολύ λιγότερα ενεργά κύτταρα στον υπομέλανα τόπο και μειωμένη παραγωγή της ορμόνης. Οι άξονες των διερχόμενων ινών που δεν σταματούν στη γέφυρα, συνεχίζουν κάθετα προς τον προμήκη μυελό (medulla). Στον προμήκη μυελό υπάρχουν πυρήνες νευρικών κυττάρων που ελέγχουν αυτόνομες λειτουργίες όπως, η αναπνοή, ο καρδιακός ρυθμός, οι κινήσεις των τοιχωμάτων των αγγείων και του εντέρου, τα αντανακλαστικά της κατάποσης, του πνιγμού, του εμετού και του βήχα, οι σεξουαλικές λειτουργίες, η αίσθηση της υπνηλίας και της διέγερσης. Το μπροστινό τμήμα του προμήκη μυελού περιέχει νευρικές ίνες που μεταφέρουν τα σήματα από τα κινητικά κέντρα στο υπόλοιπο σώμα. Λίγο πριν τη σύνδεση με το νωτιαίο μυελό οι ίνες των νευρικών αξόνων διασταυρώνονται και αυτό εξηγεί γιατί το κάθε ημισφαίριο ελέγχει και δέχεται αισθητήρια σήματα από την αντίθετη πλευρά του σώματος.

Τέλος, η παρεγκεφαλίδα βρίσκεται στο οπίσθιο μέρος του εγκεφάλου πίσω από το εγκεφαλικό στέλεχος και κάτω από τους ινιακούς λοβούς. Αν και η μάζα της αντιστοιχεί περίπου στο 10% του εγκεφάλου, η περιεκτικότητα σε νευρώνες είναι δυσανάλογα μεγαλύτερη, περιέχοντας παραπάνω από το 80% των νευρώνων του εγκεφάλου [3]. Ανατομικά, ακολουθεί τη συμμετρική οργάνωση του υπόλοιπου εγκεφάλου και μοιάζει αρκετά με τη δομή ενός δέντρου με τον κορμό και τα κλαδιά του να αποτελούνται από ίνες λευκής ουσίας, οι οποίες καταλήγουν σε φυλλοειδείς δομές φαιάς ουσίας περιμετρικά τους. Στη βάση της παρεγκεφαλίδας εντοπίζονται

πυρήνες νευρικών κυττάρων που αναλαμβάνουν την επικοινωνία με τις υπόλοιπες δομές του εγκεφάλου. Η πρωταρχική λειτουργία της παρεγκεφαλίδας είναι η μικρορύθμιση της εκούσιας μυϊκής δραστηριότητας του κορμού και των άκρων, δίνοντας ακρίβεια στην εκτέλεση των κινήσεων, ελέγχοντας τι είχε σχεδιαστεί να γίνει και πώς αυτό εκτελέστηκε στην πραγματικότητα, με σκοπό να μειωθεί το σφάλμα μεταξύ των δύο καταστάσεων. Οι διορθώσεις αυτές μάλιστα αποτυπώνονται στην παρεγκεφαλίδα, επιτρέποντας στο άτομο να γίνεται καλύτερο στην εκτέλεση επαναλαμβανόμενων κινήσεων, μαθαίνοντας να τις εκτελεί ταχύτερα, με λιγότερη προσπάθεια και μεγαλύτερη ακρίβεια (μηχανική μνήμη). Επίσης, η παρεγκεφαλίδα ελέγχει τον μυϊκό τόνο σε όλο το σώμα για τη διατήρηση της στάσης και της ισορροπίας του.

1.2 Δομή και λειτουργία νευρικών κυττάρων

Τα εγκεφαλικά κύτταρα κατατάσσονται σε δύο βασικούς τύπους κυττάρων, τους νευρώνες και τα νευρογλοία. Αν και λιγότεροι σε αριθμό, οι νευρώνες είναι τα πιο σημαντικά κύτταρα αφού εκτελούν το μεγαλύτερο μέρος της επεξεργασίας πληροφοριών στον εγκέφαλο, αντιλαμβάνονται τις αλλαγές στο περιβάλλον μέσα από τις αισθήσεις, μεταδίδουν σήματα σε άλλους νευρώνες και καθορίζουν την απόκριση του σώματος σε κάθε περίπτωση. Τα νευρογλοία κύτταρα θεωρείται ότι συμβάλλουν στην λειτουργία του εγκεφάλου κυρίως με την απομόνωση των νευρώνων, την υποστήριξη των λειτουργιών τους και την παροχή θρεπτικών συστατικών που τους διατηρούν στη ζωή. Αν και, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4, οι νευρώνες μπορούν να πάρουν πολλές μορφές, η τυπική δομή ενός νευρώνα χωρίζεται σε τρία διακριτά μέρη: το κυτταρικό σώμα, που περιέχει τον πυρήνα του κυττάρου, τον άξονα και τους δενδρίτες, που ξεκινούν από το κυτταρικό σώμα και εκτείνονται εξωτερικά. Ο άξονας έχει σχετικά ομοιόμορφη διάμετρο καθ' όλη την έκτασή του, αλλά έντονα μεταβλητό μήκος ανάλογα με τα κύτταρα που καλείται να ενώσει (από μερικά μικρόμετρα μεταξύ γειτονικών νευρώνων του εγκεφάλου μέχρι και άνω του ενός μέτρου από και προς τα άκρα του σώματος). Μπορεί να διακλαδίζεται σε επιμέρους τμήματα με αποτέλεσμα οι άξονες να ενεργούν πρακτικά σαν "καλώδια" που μεταφέρουν τα σήματα των νευρώνων. Αντιθέτως, οι δενδρίτες εκτείνονται σε πολύ μικρό μήκος περιμετρικά του κυτταρικού σώματος, αλλά έχουν



Σχήμα 4. Μορφολογία διαφόρων νευρικών κυττάρων [7]. Τα βασικά δομικά χαρακτηριστικά όλων είναι το κυτταρικό σώμα, ο άξονας και οι δενδρίτες.

πολλές μικρότερες απολήξεις που ενεργούν σαν "κεραίες" και επιτρέπουν στον νευρώνα να λαμβάνει σήματα από άλλους νευρώνες και να αντιδρά στέλνοντας με τη σειρά του σήματα μέσω του άξονα, ανάλογα με την διέγερση που δέχεται.

Το κυτταρικό σώμα έχει σφαιρικό σχήμα με διάμετρο περίπου 20 μm και απαρτίζεται από τα ίδια βασικά συστατικά όπως κάθε ζωικό κύτταρο. Στο κέντρο του εντοπίζεται ο πυρήνας του νευρώνα, με διάμετρο περίπου 5-10 μm , ο οποίος περιέχει το DNA. Έξω από τον πυρήνα, βρίσκεται το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, γνωστό και ως σωματίο Nissl, που αποτελείται από πολλαπλές στρώσεις μεμβρανών και ριβοσώματα. Το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο κυριαρχεί έναντι όλων των υπόλοιπων σωματιδίων εντός του κυτταρικού σώματος, καθώς αποτελεί σημαντικό κέντρο σύνθεσης των απαραίτητων πρωτεϊνών του νευρώνα. Το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο συμπληρώνεται λειτουργικά από το σύστημα Golgi, στο οποίο εκτελείται μεταμεταφραστική χημική επεξεργασία των πρωτεϊνών και ταξινόμηση των πρωτεϊνών που προορίζονται σε διαφορετικά τμήματα του νευρώνα, όπως ο άξονας και οι δενδρίτες. Τα μιτοχόνδρια ολοκληρώνουν τις βασικές κατηγορίες σωματιδίων του κυτταρικού σώματος και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της απαιτούμενης ενέργειας, ώστε να καλύπτονται οι ενεργειακές ανάγκες του νευρώνα.

Οι νευρώνες περιβάλλονται εξωτερικά από την κυτταρική μεμβράνη, η οποία έχει πάχος περίπου 5 nm και περιέχει πολλές πρωτεΐνες. Η μεμβράνη συνθέτει ένα φράγμα μεταξύ του εσωτερικού του νευρώνα και του εξωτερικού χώρου, ενώ οι πρωτεΐνες αναλαμβάνουν τη ρύθμιση της ανταλλαγής ουσιών από το εσωτερικό προς το εξωτερικό και αντίστροφα. Η πρωτεϊνική σύνθεση της μεμβράνης του νευρώνα ποικίλλει από περιοχή σε περιοχή, προσδίδοντας διαφορετικές ιδιότητες στο κυτταρικό σώμα, στους δενδρίτες και στον άξονα. Η λειτουργία των νευρώνων καθορίζεται, εν πολλύς, από τις ιδιότητες της μεμβράνης, εφόσον αυτή προσδίδει στους νευρώνες την δυνατότητα παραγωγής και μεταφοράς ηλεκτρικών σημάτων, τόσο εντός του εγκεφάλου όσο και από και προς ολόκληρο το σώμα.

Το κλειδί για τη λειτουργία των νευρώνων είναι η διαφορά δυναμικού που αναπτύσσεται κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης. Το εσωτερικό της μεμβράνης και του νευρώνα είναι αρνητικά φορτισμένο σε σχέση με το εξωτερικό, διατηρώντας μια σταθερή διαφορά δυναμικού στα -65 mV όσο ο νευρώνας δεν δημιουργεί παλμούς (δηλ. δυναμικό ηρεμίας). Το δυναμικό αυτό εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις ιόντων σε κάθε πλευρά της μεμβράνης. Τα βασικά ιόντα που καθορίζουν την ηλεκτροχημική συμπεριφορά των νευρώνων είναι το κάλιο (K^+), το νάτριο (Na^+), το ασβέστιο (Ca^{2+}) και το χλώριο (Cl^-). Οι συγκεντρώσεις τους εντός και εκτός κυτταρικής μεμβράνης και τα δυναμικά ηρεμίας για το κάθε ένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Τα πιο σημαντικά σημεία από τα στοιχεία του Πίνακα 1 είναι η αυξημένη συγκέντρωση K^+ στο εσωτερικό του νευρώνα και οι αυξημένες συγκεντρώσεις Na^+ και Ca^{2+} στο εξωτερικό του που οδηγούν στο αρνητικό δυναμικό ηρεμίας των περίπου -65 mV (εξίσωση Goldman).

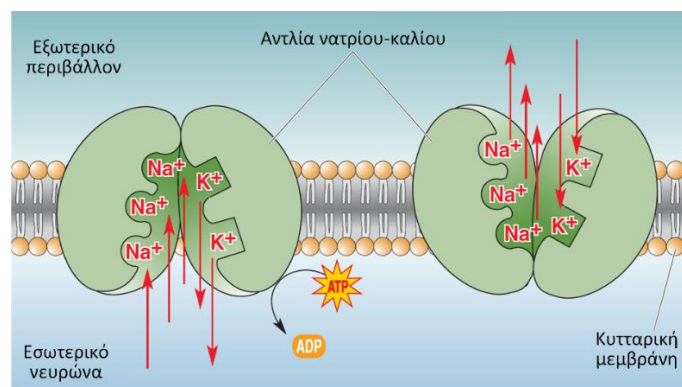
Λόγω του πολύ μικρού πάχους της μεμβράνης, τα ιόντα εντός του νευρώνα αλληλοεπιδρούν ηλεκτροστατικά με τα ελεύθερα ιόντα στην εξωτερική πλευρά. Έτσι, τα αρνητικά φορτία εντός του νευρώνα και τα θετικά φορτία εκτός του νευρώνα

Πίνακας 1. Συγκεντρώσεις των βασικών ιόντων εντός και εκτός των νευρώνων [8].

Ιόντα	Συγκέντρωση εντός νευρώνα (mM)	Συγκέντρωση εκτός νευρώνα (mM)	Αναλογία ιόντων (εντός : εκτός)	Δυναμικό ηρεμίας ιόντων
Κάλιο (K^+)	139	4	35:1	-80 mV
Νάτριο (Na^+)	12	145	1:12	62 mV
Ασβέστιο (Ca^{2+})	<0,0002	1,8	1:10.000	123 mV
Χλώριο (Cl^-)	4	116	1:29	-65 mV

τείνουν να προσελκύονται αμοιβαία προς την κυτταρική μεμβράνη. Η ανταλλαγή των ιόντων γίνεται μέσω καναλιών ιόντων, τα οποία είναι κατασκευασμένα από μόρια πρωτεϊνών και διακόπτουν τη συνέχεια της κυτταρικής μεμβράνης, δημιουργώντας έναν δίαυλο. Τυπικά, ένας λειτουργικός δίαυλος διαμέσου της μεμβράνης απαιτεί της συνεργασία 4-6 παρόμοιων μορίων πρωτεΐνης, ώστε να σχηματιστεί ένας πόρος (διάκενο) μεταξύ τους. Η σύνθεση και η σύσταση της ομάδας των πρωτεϊνών κάθε καναλιού ποικίλλει, καθορίζοντας τη διάμετρο του διαύλου, κάτι που επιτρέπει την επιλεκτικότητα των ιόντων που μπορούν να διέλθουν από κάθε κανάλι ανάλογα με τον τύπο του καναλιού. Προκύπτουν, έτσι, διαφορετικά κανάλια, τα οποία είναι επιλεκτικά διαπερατά στα βασικά ιόντα (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}). Μια πολύ σημαντική ιδιότητα που συναντάται στα περισσότερα κανάλια είναι η ελεγχόμενη λειτουργία τους, με αποτέλεσμα κάθε κανάλι να μπορεί να ανοίγει και να κλείνει, ανάλογα με τις μεταβολές στο τοπικό μικροπεριβάλλον της μεμβράνης.

Εκτός από τα κανάλια ιόντων, σχηματίζονται από διαφορετικές πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης και άλλοι δίαυλοι που ονομάζονται αντλίες ιόντων. Οι αντλίες ιόντων είναι ένζυμα που χρησιμοποιούν την ενέργεια που απελευθερώνεται από τη διάσπαση του μορίου ATP στα μιτοχόνδρια για τη μεταφορά ιόντων από και προς το εσωτερικό του νευρώνα. Οι αντλίες ιόντων είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση των σχετικών συγκεντρώσεων των ιόντων εντός και εκτός νευρώνα στις κατάλληλες τιμές τους (βλ. Πίνακας 1). Δύο αντλίες ιόντων είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην κυτταρική νευροφυσιολογία: η αντλία νατρίου-καλίου και η αντλία ασβεστίου. Η αντλία νατρίου-καλίου είναι ένα ένζυμο που διασπά μόρια ATP παρουσία ιόντων Na^+ στο

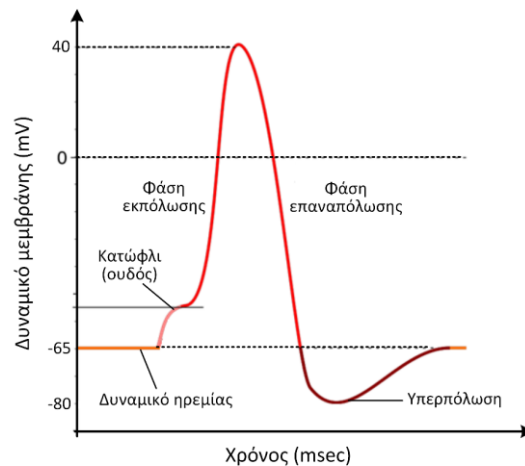


Σχήμα 5. Λειτουργική αναπαράσταση της αντλίας νατρίου-καλίου [4]. Τα ιόντα νατρίου (Na^+) μεταφέρονται από το εσωτερικό του νευρώνα στον έξω χώρο ενώ τα ιόντα καλίου (K^+) ακολουθούν την αντίθετη διαδρομή.

εσωτερικό του νευρώνα. Η χημική ενέργεια που απελευθερώνεται από αυτή τη διάσπαση επιτρέπει στην αντλία να ανταλλάσσει ιόντα Na^+ από το εσωτερικό του νευρώνα με ιόντα K^+ από την εξωτερική πλευρά της μεμβράνης. Η λειτουργία της αντλίας νατρίου-καλίου απεικονίζεται στο Σχήμα 5. Η αντλία νατρίου-καλίου είναι ζωτικής σημασίας για τη λειτουργία των νευρώνων καθώς εξασφαλίζει ότι τα ιόντα K^+ παραμένουν σε μεγαλύτερη συγκέντρωση εντός του νευρώνα και ότι τα ιόντα Na^+ σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο εξωτερικό του. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η λειτουργία της αντλίας ωθεί τα δύο ιόντα διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης αντίθετα ως προς τη φυσιολογική τους τάση διαρροής, δηλαδή προς την πλευρά που και τα δύο έχουν μεγαλύτερες τιμές συγκέντρωσης, με αποτέλεσμα η διαδικασία αυτή να απαιτεί μεγάλη δαπάνη μεταβολικής ενέργειας. Μάλιστα, εκτιμάται ότι η αντλία νατρίου-καλίου είναι υπεύθυνη μέχρι και για το 70% της συνολικής ενέργειας που καταναλώνεται καθημερινά από τους νευρώνες του εγκεφάλου.

Η αντλία ασβεστίου αποτελείται από ένα αντίστοιχο ένζυμο το οποίο μεταφέρει ενεργά, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, ιόντα Ca^{2+} από το εσωτερικό του νευρώνα προς τον εξωκυτταρικό χώρο. Πρόσθετοι μηχανισμοί εντός του νευρώνα μειώνουν περαιτέρω τη συγκέντρωση σε ιόντα Ca^{2+} σε ακόμα χαμηλότερες τιμές (0,0002 mM, Πίνακας 1). Οι αντλίες ιόντων είναι πολύ σημαντικές για τη λειτουργία του νευρώνα, αφού εξασφαλίζουν τη διατήρηση της συγκέντρωσης των ιόντων σε φυσιολογικά επίπεδα. Χωρίς αυτές, δεν θα υπήρχε ούτε το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης, ούτε και η δυνατότητα δημιουργίας του δυναμικού ενέργειας, το οποίο επιτρέπει την ανταλλαγή σημάτων για την επικοινωνία των νευρώνων.

Το δυναμικό ενέργειας αποτελεί μια γρήγορη αναστροφή της κατάστασης ηρεμίας του νευρώνα, έτσι ώστε το εσωτερικό της μεμβράνης να φορτίζεται στιγμιαία θετικά σε σχέση με το εξωτερικό. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 6, το δυναμικό δράσης έχει τη μορφή αιχμής. Ξεκινώντας από την αρχική τιμή του αρνητικού δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης (-65 mV), η διαφορά δυναμικού γίνεται γρήγορα θετική κατά τη φάση ανόδου, σε λιγότερο από 1 msec. Η αλλαγή του δυναμικού και η εμφάνιση του δυναμικού ενέργειας προκαλείται από την ταχεία εκπόλωση της μεμβράνης, με αποτέλεσμα το εσωτερικό του νευρώνα να γίνεται πλέον θετικά φορτισμένο σε σχέση με τον εξωκυτταρικό χώρο. Μόλις το δυναμικό ενέργειας φτάσει στη μέγιστη τιμή του



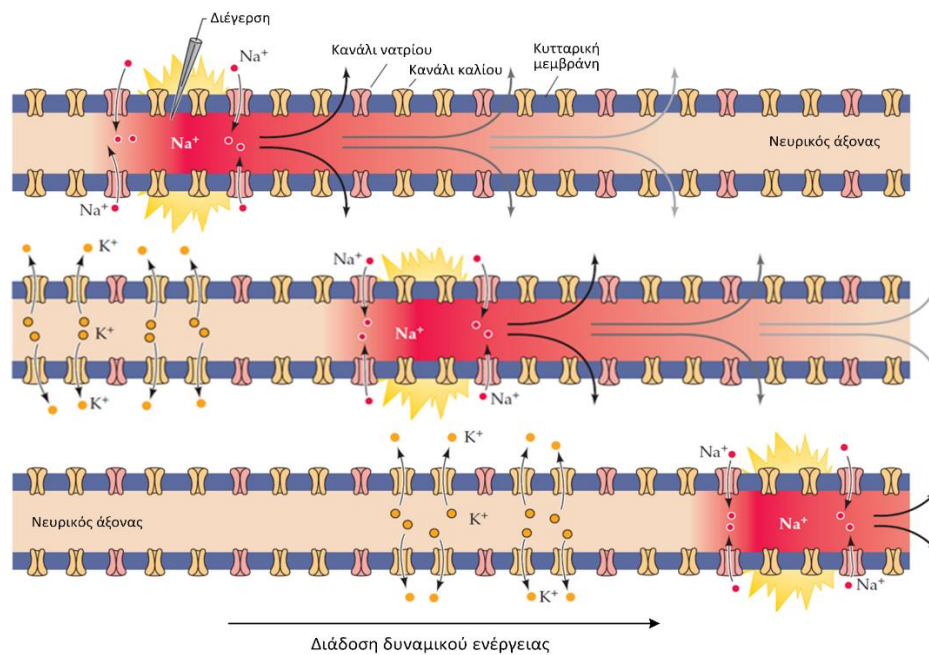
Σχήμα 6. Το δυναμικό ενέργειας στην κυτταρική μεμβράνη του νευρώνα. Στη φάση εκπόλωσης ανοίγουν τα κανάλια νατρίου και στη φάση επαναπόλωσης τα κανάλια καλίου.

(+30-40 mV), ξεκινά η φάση επαναπόλωσης, όπου το δυναμικό μειώνεται εξίσου γρήγορα. Μάλιστα, στο τέλος της φάσης επαναπόλωσης, η μεμβράνη είναι πιο αρνητικά φορτισμένη σε σχέση με το αρχικό δυναμικό ηρεμίας (υπερπόλωση). Το δυναμικό αποκαθίσταται σταδιακά στην τιμή δυναμικού ηρεμίας. Η διάρκεια του κύκλου παραγωγής δυναμικού ενέργειας είναι περίπου 2 msec. Για να δημιουργηθεί ένα δυναμικό ενέργειας, θα πρέπει η αρχική εκπόλωση της μεμβράνης να ξεπεράσει ένα κρίσιμο κατώφλι τάσης, που ονομάζεται ουδός πυροδότησης, αλλιώς ο νευρώνας δεν ενεργοποιείται. Η πυροδότηση του ερεθίσματος εκπόλωσης μπορεί να γίνει με διαφορετικούς τρόπους, ανάλογα με τον τύπο και τη λειτουργία που εξυπηρετεί ο κάθε νευρώνας. Επίσης, όσο ο νευρώνας βρίσκεται σε διαφορά δυναμικού μεγαλύτερη του κατωφλίου πυροδότησης δημιουργεί συνεχώς επαναλαμβανόμενα δυναμικά ενέργειας στον άξονά του και, μάλιστα, με μεγαλύτερη συχνότητα όσο πιο έντονη είναι η εκπόλωση που δέχεται.

Για να εμφανιστεί η εκπόλωση του νευρώνα, ανοίγουν τα κανάλια νατρίου της κυτταρικής μεμβράνης. Το εσωτερικό της μεμβράνης έχει αρνητικό δυναμικό με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλη ελκτική δύναμη στα εξωτερικά θετικά ιόντα Na^+ , τα οποία εισέρχονται προκαλώντας την ταχεία εκπόλωση της μεμβράνης. Επειδή η σχετική αγωγιμότητα της μεμβράνης ευνοεί κατά πολύ τη διάχυση ιόντων Na^+ , το δυναμικό της μεμβράνης γίνεται θετικό και τείνει να πάρει τιμή κοντά στο δυναμικό ηρεμίας του νατρίου (+62 mV, Πίνακας 1), αλλά περιορίζεται σε μια μέγιστη τιμή περίπου στα 40 mV. Μετά από περίπου 1 msec τα κανάλια νατρίου κλείνουν και

ανοίγουν τα κανάλια καλίου (K^+). Στην πραγματικότητα και τα δύο κανάλια δέχονται και αντιδρούν στο ίδιο ερέθισμα για να ανοίξουν, αλλά τα κανάλια καλίου εμφανίζουν σημαντικά καθυστερημένη αντίδραση κατά περίπου 1 msec. Επίσης, τα κανάλια νατρίου δεν μπορούν να ανοίξουν ξανά μέχρι το δυναμικό της μεμβράνης να επιστρέψει σε αρνητικές τιμές, κοντά στο κατώφλι πυροδότησης. Όταν ανοίξουν τα κανάλια καλίου, το εσωτερικό του κυττάρου είναι έντονα θετικά φορτισμένο, με αποτέλεσμα τα ιόντα K^+ να δέχονται μια απωστική δύναμη που τα ωθεί να διαχυθούν από το εσωτερικό του νευρώνα προς τον εξωκυτταρικό χώρο, προκαλώντας έτσι την πτώση του δυναμικού εντός της κυτταρικής μεμβράνης. Επειδή υπάρχει πολύ μικρή αγωγιμότητα νατρίου, το δυναμικό της μεμβράνης επιστρέφει γρήγορα σε αρνητικές τιμές, τείνοντας προς την τιμή του δυναμικού ηρεμίας των ιόντων K^+ (-80 mV) και προκαλώντας την υπερπόλωση, σε σχέση με το δυναμικό ηρεμίας, μέχρις ότου να κλείσουν και τα κανάλια καλίου. Αν και οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις των ιόντων από το άνοιγμα των καναλιών είναι πολύ μικρές, η επίπτωση στο δυναμικό της μεμβράνης είναι πολύ δραστική. Για παράδειγμα, για ένα νευρώνα με διάμετρο 50 μm που περιέχει 100 mM ιόντων K^+ , η μείωση συγκέντρωσης που απαιτείται για μεταβληθεί το δυναμικό από 0 σε -80 mV είναι, περίπου, μόλις 0,00001 mM.

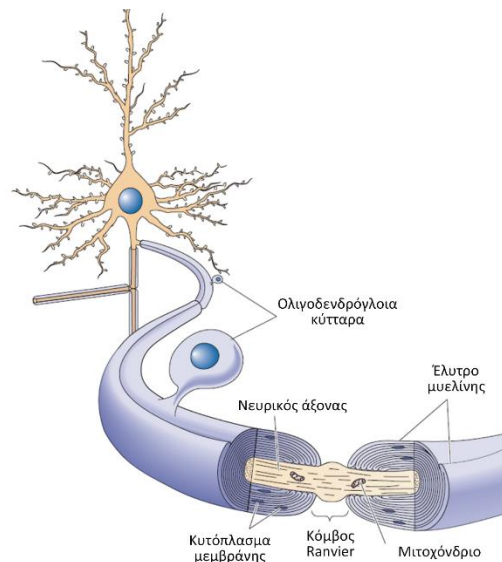
Ο κύκλος ενεργοποίησης και απενεργοποίησης των καναλιών νατρίου-καλίου επηρεάζεται από τα επίπεδα δυναμικού (τασσεοελεγχόμενα κανάλια, voltage-gated channels). Τα κανάλια αυτού του τύπου δράσης εντοπίζονται κυρίως στους νευρικούς άξονες, ώστε να μπορούν να μεταδίδουν το δυναμικό ενέργειας, προκειμένου να μπορεί να γίνει μεταφορά του σήματος προς τις συνάψεις στην άκρη του άξονα. Η μεταφορά του σήματος γίνεται με την πυροδότηση δυναμικών ενέργειας από διαδοχικά τμήματα του άξονα όπως φαίνεται στο Σχήμα 7. Μετά την αρχική διέγερση στην αρχή του άξονα, η τοπική εκπόλωση της μεμβράνης σε αυτό το τμήμα προκαλεί την εκπόλωση στο αμέσως επόμενο, πιο γειτονικό τμήμα της μεμβράνης, αφού το δυναμικό εντός του άξονα αυξάνεται. Όταν το δυναμικό ξεπεράσει το κατώφλι ενεργοποίησης, τα κανάλια νατρίου-καλίου του αμέσως πιο κοντινού τμήματος του άξονα ξεκινούν με τη σειρά τους τον κύκλο ενεργοποίησης και απενεργοποίησης που περιγράφηκε παραπάνω και δημιουργούν ένα νέο δυναμικό ενέργειας. Κατά τον ίδιο τρόπο διεγείρονται σταδιακά όλα τα κανάλια νατρίου-καλίου του άξονα,



Σχήμα 7. Διάδοση δυναμικού ενέργειας κατά μήκος του νευρικού άξονα. Τα κανάλια νατρίου (Na^+) και καλίου (K^+) ενεργοποιούνται από την εκπόλωση του αμέσως προηγούμενου τμήματος με αποτέλεσμα η εκπόλωση να διαδίδεται προς την άκρη του άξονα [7].

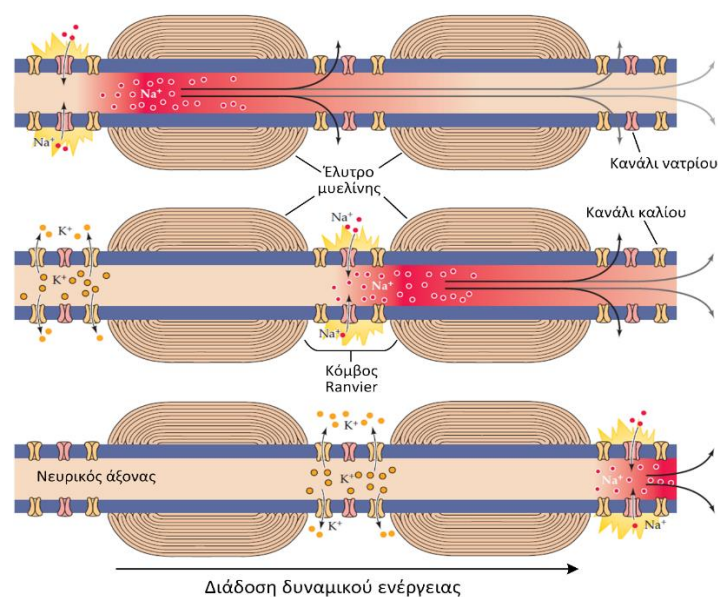
μεταφέροντας το δυναμικό ενέργειας από το ένα άκρο στο άλλο. Το δυναμικό ενέργειας μπορεί να διαδοθεί μόνο προς μια μόνο κατεύθυνση, αφού κάθε τμήμα του άξονα που μόλις πυροδότησε παραμένει αδρανές μέχρι να επαναπολωθεί και να επιστρέψει το δυναμικό του σε αρνητικές τιμές, ώστε τα κανάλια νατρίου να μπορούν να ανοίξουν ξανά. Επειδή τα κανάλια νατρίου και καλίου της κυτταρικής μεμβράνης του άξονα διεγείρεται τμηματικά, παράγονται δυναμικά ενέργειας σε όλο το μήκος του άξονα, με αποτέλεσμα το σήμα της διέγερσης να διαδίδεται χωρίς εξασθένηση, ανεξαρτήτως του μήκους της διαδρομής που καλείται να διανύσει.

Κατά κανόνα, η ταχύτητα διάδοσης του δυναμικού ενέργειας αυξάνεται με την αύξηση της διαμέτρου του νευρικού άξονα, με αποτέλεσμα οι νευρικές οδοί που είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την επιβίωση του οργανισμού να έχουν εξελιχθεί σε άξονες μεγάλης διαμέτρου. Η ταχύτητα διάδοσης του δυναμικού ενέργειας μπορεί επίσης να αυξηθεί με τη μόνωση του άξονα, μέσω ελύτρων μυελίνης. Κάθε έλυτρο μυελίνης αποτελείται από πολλές περιελίξεις λεπτής μεμβράνης, οι οποίες προέρχονται από νευρογλοία κύτταρα (κύτταρα Schwann στο περιφερικό νευρικό σύστημα και ολιγοδενδρόγλοια κύτταρα στα νεύρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού). Όπως φαίνεται στο Σχήμα 8, το περίβλημα μυελίνης δεν εκτείνεται συνεχόμενα κατά



Σχήμα 8. Μόνωση νευρικών αξόνων με διαδοχικά στρώματα μεμβράνης (έλυτρα μυελίνης) ολιγοδενδρόγλοιων κυττάρων [4].

μήκος ολόκληρου του άξονα. Κάθε έλυτρο (ολιγοδενδρόγλοιο κύτταρο) έχει συνήθως μήκος από 0,2 έως 2,0 mm, ανάλογα με το μέγεθος του άξονα, με τους μεγαλύτερους άξονες να έχουν αντίστοιχα και μεγαλύτερα έλυτρα μυελίνης. Τα κενά μεταξύ διαδοχικών ελύτρων μυελίνης ονομάζονται κόμβοι του Ranvier και η αμύελη κυτταρική μεμβράνη σε αυτά τα σημεία εμφανίζει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση σε κανάλια νατρίου και καλίου. Η διαδικασία της μεταφοράς του δυναμικού ενέργειας σε εμμύελους άξονες παρουσιάζεται στο Σχήμα 9. Η παρουσία μυελίνης και η απουσία καναλιών στα τμήματα της μεμβράνης που καλύπτονται εμποδίζει την

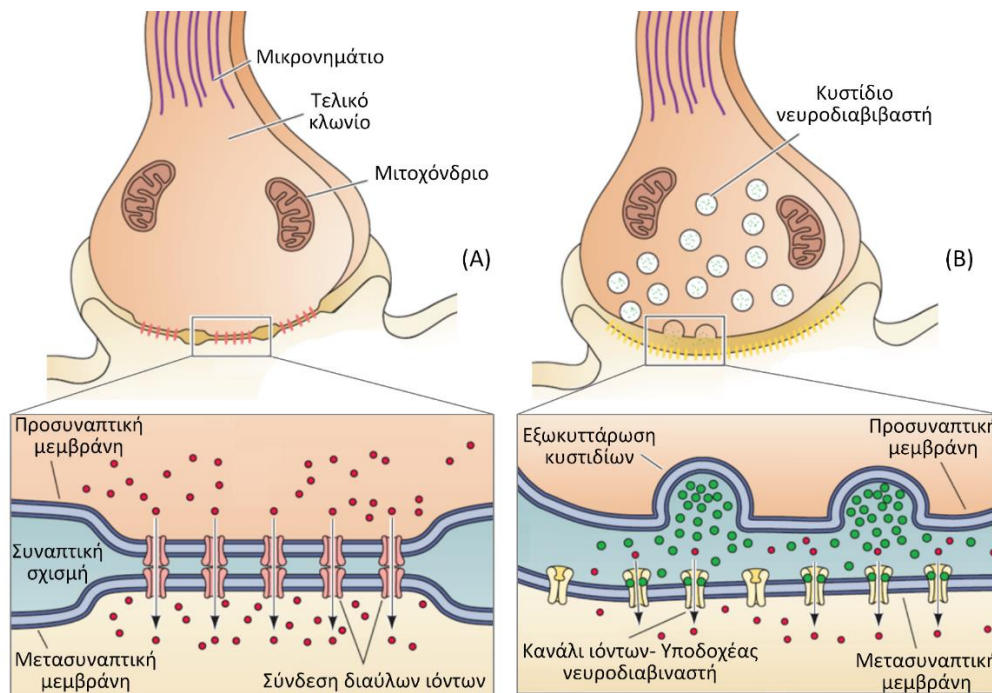


Σχήμα 9. Διάδοση δυναμικού ενέργειας σε μυελομένους νευρικούς άξονες. Η ταχύτητα διάδοσης αυξάνεται καθώς η διέγερση μεταδίδεται ταχύτερα από κόμβο σε κόμβο [7].

τοπική εκπόλωση να διαρρεύσει, με αποτέλεσμα αυτή να ρέει μακρύτερα κατά μήκος του άξονα. Επιπλέον, καθώς τα κανάλια μπορούν να δράσουν μόνο στους αμύελους κόμβους Ranvier, η χρονοβόρα διαδικασία της δημιουργίας του δυναμικού ενέργειας χρειάζεται να εκτελεστεί σε πιο αραιά διαστήματα. Το αποτέλεσμα είναι μια σαφώς καλύτερη ταχύτητα αγωγιμότητας του δυναμικού δράσης, που αυξάνεται από 0,5-10 m/s σε αμύελους άξονες, σε ταχύτητες μέχρι και 150 m/s στους εμμύελους νευρικούς άξονες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αν ολόκληρη η επιφάνεια του άξονα ήταν μονωμένη, δεν θα μπορούσαν να δημιουργηθούν διαδοχικά δυναμικά δράσης και το σήμα θα εξασθενούσε πριν προλάβει να διαδοθεί σε όλο το μήκος του.

Κάθε άξονας καταλήγει σε μια δομή που ονομάζεται τελικό κλωνίο (axon terminal) και τη δημιουργία μιας σύναψης με άλλους νευρώνες. Οι συνάψεις δημιουργούνται συνήθως μεταξύ: τελικών κλωνίων αξόνων και δενδριτών άλλων αξόνων, τελικών κλωνίων αξόνων και κυτταρικού σώματος, και μεταξύ γειτονικών αξόνων στα σημεία που δεν υπάρχει μυελίνη. Η πλευρά της σύναψης από τη μεριά του άξονα ονομάζεται προσυναπτική, ενώ η απέναντι πλευρά μετασυναπτική. Το διάκενο μεταξύ των δύο πλευρών ονομάζεται συναπτική σχισμή. Η επικοινωνία των νευρώνων μέσα από τις συνάψεις ονομάζεται συναπτική μετάδοση, και είναι αυτή που καθιστά δυνατές όλες τις λειτουργικές ιδιότητες του νευρικού συστήματος και του εγκεφάλου. Οι κύριοι τύποι συνάψεων απεικονίζονται στο Σχήμα 10 και διακρίνονται, ανάλογα με το μηχανισμό διάδοσης του σήματος, σε ηλεκτρικές και χημικές.

Στις ηλεκτρικές συνάψεις (Σχήμα 10.A) υπάρχει άμεση σύνδεση μεταξύ των δύο νευρώνων, μέσω διαύλων ιόντων που διασχίζουν το διάκενο της συναπτικής σχισμής. Οι δίαυλοι αποτελούνται από δύο ίδιες ομάδες πρωτεϊνών (κοννεξίνες, μια σε κάθε πλευρά), οι οποίες ευθυγραμμίζονται και δημιουργούν το δίαυλο που επιτρέπει την απευθείας διάχυση ιόντων από τον έναν νευρώνα στον άλλον. Η διάμετρος του διαύλου είναι αρκετά μεγάλη (περίπου 1-2 nm), επιτρέποντας να περάσουν όλα τα σημαντικά ιόντα που καθορίζουν τις ηλεκτρικές ιδιότητες των νευρώνων, αλλά ακόμα και μικρά οργανικά μόρια (π.χ. ATP). Η μετάδοση του σήματος στις ηλεκτρικές συνάψεις είναι πολύ γρήγορη (περίπου 0,1 msec) και, έτσι, ένα δυναμικό δράσης από τον προσυναπτικό νευρώνα, παράγει σχεδόν στιγμιαία ένα αντίστοιχο δυναμικό δράσης στον μετασυναπτικό νευρώνα. Επίσης, η μετάδοση μπορεί να είναι



Σχήμα 10. Δομή και λειτουργία (Α) ηλεκτρικών και (Β) χημικών συνάψεων [7]. Στις ηλεκτρικές συνάψεις τα ιόντα (κόκκινες σφαίρες) διαχέονται από τον έναν νευρώνα στον άλλον. Στις χημικές συνάψεις η επικοινωνία γίνεται με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (πράσινες σφαίρες).

αμφίδρομη, αφού τα ιόντα μπορούν να διαχυθούν μέσω των διαύλων και στις δύο κατευθύνσεις, ανάλογα με το ποια πλευρά της σύναψης μεταφέρει το δυναμικό ενέργειας. Οι ηλεκτρικές συνάψεις συναντώνται κυρίως σε κυκλώματα που είναι κρίσιμα ως προς τον χρόνο αντίδρασης του οργανισμού και είναι πιο συνήθεις σε εξελικτικά κατώτερους οργανισμούς, παρά στον άνθρωπο.

Αντιθέτως, στις χημικές συνάψεις (Σχήμα 10.Β) δεν υπάρχει απευθείας ένωση των νευρών. Το σήμα που φτάνει στο τελικό κλωνίο του άξονα, υπό τη μορφή δυναμικού ενέργειας, μετατρέπεται σε χημικό σήμα το οποίο διασχίζει τη συναπτική σχισμή και ενεργοποιεί ειδικούς υποδοχείς στη μετασυναπτική μεμβράνη, οι οποίοι μετατρέπουν το χημικό σήμα πάλι σε ηλεκτρικό. Το χημικό αυτό σήμα ονομάζεται νευροδιαβιβαστής. Ο συνολικός αριθμός των διαφορετικών νευροδιαβιβαστών που εμπλέκονται στη λειτουργία των νευρώνων δεν είναι ακόμα γνωστός (έχουν εντοπιστεί πάνω από 100). Οι νευρικοί άξονες, συμπεριλαμβανομένου του τελικού κλωνίου, δεν διαθέτουν ριβοσώματα για τη σύνθεση πρωτεϊνών, επομένως, όπως και όλες οι υπόλοιπες πρωτεΐνες του νευρικού συστήματος, οι νευροδιαβιβαστές συντίθενται στο κυτταρικό σώμα του νευρώνα και στη συνέχεια συσκευάζονται σε

κυστίδια και μεταφέρονται στο τελικό κλωνίο μέσω του άξονα. Η διάμετρος κάθε κυστιδίου μπορεί να είναι φτάσει και τα 250 nm. Η έκκριση των νευροδιαβιβαστών στη συναπτική σχισμή προκαλείται από την εισροή ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) μέσω τασεοελεγχόμενων καναλιών. Η αύξηση της συγκέντρωσης ιόντων Ca^{2+} στην προσυναπτική πλευρά της σύναψης προκαλεί την εξωκυττάρωση των κυστιδίων, τα οποία συγχωνεύονται με την κυτταρική μεμβράνη και απελευθερώνουν τα περιεχόμενά τους στη συναπτική σχισμή. Επίσης, ένας νευρώνας μπορεί να συνθέτει δύο ή και περισσότερους νευροδιαβιβαστές τους οποίους και απελευθερώνει σε διαφορετικές χρονικές στιγμές ή και ταυτόχρονα στην έξοδό του.

Οι νευροδιαβιβαστές διαχέονται διαμέσου της συναπτικής σχισμής και δεσμεύονται από αντίστοιχους υποδοχείς της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα. Η δέσμευση του νευροδιαβιβαστή στους υποδοχείς μπορεί να προκαλέσει είτε το άνοιγμα (συνηθέστερα) είτε το κλείσιμο των ιοντικών καναλιών στην μετασυναπτική μεμβράνη. Τα ιοντικά κανάλια που ελέγχονται από νευροδιαβιβαστές δεν παρουσιάζουν τον ίδιο βαθμό επιλεκτικότητας στην διαπερατότητα των ιόντων όπως τα αντίστοιχα τασεοελεγχόμενα κανάλια νατρίου/καλίου που περιγράφηκαν παραπάνω. Για παράδειγμα, τα κανάλια ιόντων που ελέγχονται από το νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη (ACh) είναι διαπερατά τόσο από ιόντα Na^+ όσο και από ιόντα K^+ . Κατά κανόνα όμως, αν τα κανάλια είναι διαπερατά από ιόντα Na^+ , το συνολικό αποτέλεσμα θα είναι το μετασυναπτικό κύτταρο να οδηγηθεί σε εκπόλωση, τείνοντας να φέρει το δυναμικό της μεμβράνης προς το κατώφλι ενεργοποίησης και τη δημιουργία δυναμικών ενέργειας. Όταν η προσυναπτική απελευθέρωση ενός νευροδιαβιβαστή προκαλεί την εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης του νευρώνα που καταλήγει, η δράση αυτή ονομάζεται διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό. Το γλουταμικό οξύ (glutamate) είναι επίσης ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος νευροδιαβιβαστής με διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό.

Εάν τα ιοντικά κανάλια της μετασυναπτικής μεμβράνης είναι διαπερατά από ιόντα Cl^- το αποτέλεσμα της πρόσδεσης του νευροδιαβιβαστή θα είναι η υπερπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα, αφού η διάχυση των ιόντων Cl^- τείνει να φέρει το δυναμικό της μεμβράνης στα -65 mV. Έτσι, η συγκεκριμένη διαδικασία απομακρύνει το δυναμικό της μεμβράνης από το κατώφλι πυροδότησης και τη δημιουργία

δυναμικών ενέργειας και, για αυτό το λόγο, η δράση αυτή ονομάζεται ανασταλτική. Η γλυκίνη (glycine) και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (gamma-aminobutyric acid, GABA) είναι από του πλέον συχνούς νευροδιαβιβαστές με ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό, που περιορίζουν την διάδοση του δυναμικού ενέργειας. Συνολικά λοιπόν, το αν οι μετασυναπτικές δράσεις ενός νευροδιαβιβαστή θα είναι διεγερτικές ή ανασταλτικές, καθορίζεται από την ιοντική διαπερατότητα των καναλιών του υποδοχέα και από τη συγκέντρωση των ιόντων εντός και εκτός του κυττάρου. Αυτός ο ηλεκτρικός-χημικός-ηλεκτρικός μετασχηματισμός του σήματος καθιστά δυνατές πολλές από τις ικανότητες του εγκεφάλου, αλλά, όπως θα φανεί στη συνέχεια, αποτελεί και παράγοντα εμφάνισης πολλών νευρολογικών διαταραχών.

1.3 Επιληψία και επιληπτικά σύνδρομα

Οι πρώτες γνωστές αναφορές σε επιληπτική δραστηριότητα προέρχονται από την αρχαία Βαβυλώνα, μέσα από μια σειρά από 40 πέτρινες πλάκες οι οποίες ανακαλύφθηκαν το 1951-52, και στις οποίες είχαν χαραχθεί ιατρικές παρατηρήσεις και οδηγίες για τις γνωστές ασθένειες της εποχής [9]. Η επιληψία περιγράφεται στην πλάκα υπ' αριθμόν 26, όπου φαίνεται η θεώρηση ότι επρόκειτο για άτομα τα οποία καταλαμβάνονταν από δαιμονικά στοιχεία ή φαντάσματα. Παρά την αδυναμία τους να δικαιολογήσουν τα αίτια των συμπτωμάτων, αυτό που φανερώνει η μετάφραση των κειμένων, και είναι αξιοθαύμαστο για τους αρχαίους Βαβυλώνιους, είναι η ομοιότητα των περιγραφών τους με τις αντίστοιχες μοντέρνες αντιλήψεις περί ψυχωτικών εκδηλώσεων που σχετίζονται με την επιληψία και μοιάζουν με σχιζοφρένεια, περιλαμβάνοντας, μεταξύ άλλων, παρανοϊκές αυταπάτες, οπτικές παραισθήσεις, συναισθηματική αστάθεια (π.χ. έντονες φοβίες, οργή), διαταραχές προσωπικότητας κ.α. [10]. Θα χρειαστούν αρκετά χρόνια μέχρι την εποχή του Ιπποκράτη στην αρχαία Ελλάδα (460-377 π.Χ.), για να συσχετιστούν οι ψυχωτικές και οι επιληπτικές διαταραχές με τον ανθρώπινο εγκέφαλο και να φύγουν από τη σφαίρα επιρροής των πνευματικών δυνάμεων. Από τις αρχές του 20ού αιώνα και έπειτα, οι γνώσεις σχετικά με την επιληψία εμπλουτίστηκαν ραγδαία, χάρη στην ανάπτυξη των κλάδων της νευροεπιστήμης.

Σύμφωνα με αναφορές από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η επιληψία είναι μια χρόνια νευρολογική διαταραχή του εγκεφάλου, που επηρεάζει περίπου 50

εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, καθιστώντας την μία από τις πιο κοινές νευρολογικές παθήσεις. Η επιληψία εκδηλώνεται σε άτομα όλων των ηλικιών, με το 80% αυτών να βρίσκονται σε χώρες με χαμηλό και μέσο βιοτικό επίπεδο. Περίπου το 30% των ασθενών με επιληψία δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με τις διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές, με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη εμφάνιση κρίσεων, ενώ τα τρία τέταρτα των ατόμων με επιληψία που ζουν σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα δεν λαμβάνουν τη θεραπεία που χρειάζονται. Εκτιμάται ότι σε παγκόσμιο επίπεδο, κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται με επιληψία 2,4 εκατομμύρια άνθρωποι, με τις νέες διαγνώσεις να κυμαίνονται μεταξύ 30-50 ανά 100.000 άτομα του γενικού πληθυσμού. Η εκτιμώμενη αναλογία ατόμων με ενεργό επιληψία, οι οποίοι εμφανίζουν συνεχιζόμενες κρίσεις και έχουν την ανάγκη θεραπείας, είναι μεταξύ 4 και 10 ανά 1.000 άτομα του γενικού πληθυσμού, αλλά μπορεί να φτάσει μέχρι και σε υπερδιπλάσιες τιμές, σε χώρες με χαμηλότερο οικονομικό και βιοτικό επίπεδο.

1.3.1 Επιληπτικές κρίσεις

Μία επιληπτική κρίση είναι μία παροξυσμική αλλοίωση της φυσιολογικής δραστηριότητας των νευρώνων του εγκεφάλου, που προκαλείται από υπερβολική, επαναλαμβανόμενη και συγχρονισμένη εκφόρτιση νευρικών κυττάρων. Ο όρος επιληπτική κρίση χρησιμοποιείται για να διακρίνει την επιληψία από κρίσεις που προκαλούνται από παρόμοια, μη φυσιολογική νευρωνική υπερδιέγερση, αλλά δεν έχουν επιληπτική προέλευση, όπως οι ψυχογενείς κρίσεις. Η επιληψία χαρακτηρίζει τη χρόνια κατάσταση κατά την οποία εμφανίζονται επαναλαμβανόμενες, μη προκληθείσες επιληπτικές κρίσεις. Μία επιληπτική κρίση μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελεί το αποτέλεσμα της διατάραξης της φυσιολογικής ισορροπίας μεταξύ των διεγερτικών και των ανασταλτικών μηχανισμών των νευρώνων του εγκεφάλου. Αυτή η ανισορροπία μπορεί να οφείλεται σε αλλοιώσεις σε πολλά επίπεδα της λειτουργίας του εγκεφάλου, από ενδοκυτταρικά και συναπτικά προβλήματα μεταξύ νευρώνων, μέχρι πιο γενικευμένα νευρωνικά κυκλώματα. Οι παράγοντες που μεταβάλλουν την διεγερσιμότητα μπορεί να είναι γενετικοί ή επίκτητοι. Οι νευρώνες στην επιληπτογόνο περιοχή παρουσιάζουν χαμηλότερο κατώφλι διέγερσης, με αποτέλεσμα να μεταβαίνουν ευκολότερα σε κατάσταση υπερδιέγερσης. Οι ευερέθιστοι αυτοί νευρώνες μπορούν να ενεργοποιηθούν εύκολα ακόμα και υπό

φυσιολογικές συνθήκες και καθημερινές καταστάσεις όπως η κόπωση, η έλλειψη ύπνου, το άγχος, ο πυρετός και η δυσκοιλιότητα. Οι αρχικές εστίες επιληπτογόνων νευρώνων διεγείρουν με τη σειρά τους κοντινούς, φυσιολογικούς νευρώνες, οδηγώντας στη διάδοση της επιληπτικής δραστηριότητας σε κοντινές αλλά και πιο μακρυνες περιοχές του εγκεφάλου. Το εύρος της περιοχής διάδοσης καθορίζει την κλινική εικόνα των κρίσεων και την βαρύτητα των συμπτωμάτων τους.

Σε μια προσπάθεια περιορισμού των λάθος διαγνώσεων η Διεθνής Ένωση κατά της Επιληψίας (International League Against Epilepsy, ILAE) συγκρότησε το Δεκέμβριο του 2013 μία ομάδα εργασίας για να διατυπώσει γενικές κατευθυντήριες γραμμές και να προτείνει έναν λειτουργικό ορισμό της επιληψίας, που θα μπορεί να διαχωρίζει τις περισσότερες περιπτώσεις επιληπτικής συμπεριφοράς που συναντώνται στην καθημερινή κλινική πράξη [11]. Με βάση τον ορισμό που προτάθηκε τότε, η επιληψία ορίζεται όταν πληρείται κάποιο από τα παρακάτω κριτήρια:

1. Τουλάχιστον δύο μη προκληθείσες ή αντανακλαστικές κρίσεις που συμβαίνουν σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μεταξύ τους.
2. Μια μη προκληθείσα ή αντανακλαστική κρίση με πιθανότητα εμφάνισης περαιτέρω κρίσεων παρόμοια με το γενικό κίνδυνο υποτροπής (τουλάχιστον 60%) μετά από δύο μη προκληθείσες κρίσεις στα επόμενα 10 χρόνια.
3. Επιτυχής διάγνωση κάποιου επιληπτικού συνδρόμου.

Αντίστοιχα, η επιληψία θεωρείται ότι έχει επιλυθεί σε ασθενείς που πάσχουν από κάποιο επιληπτικό σύνδρομο με περιορισμένο ηλικιακό εύρος όταν η ηλικία τους βρίσκεται εκτός του εύρους αυτού, ή σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν καμία κρίση επί δέκα συνεχή χρόνια, χωρίς να παίρνουν φαρμακευτική αγωγή στα τελευταία πέντε εξ αυτών.

Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες οδηγίες της ILAE [12], οι επιληπτικές κρίσεις διακρίνονται σε:

- κρίσεις με εστιακή έναρξη,
- κρίσεις με γενικευμένη έναρξη,
- κρίσεις με άγνωστο σημείο έναρξης

Όπως είναι εμφανές, ο συγκεκριμένος διαχωρισμός συσχετίζει τις κρίσεις με την

έκταση που καταλαμβάνει η επιληπτογόνος περιοχή στον εγκέφαλο. Στην περίπτωση των εστιακών κρίσεων, η επιληπτική δραστηριότητα προέρχεται από μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου και συνήθως περιορίζεται σε αυτήν καθ' όλη τη διάρκεια της κρίσης. Βέβαια, υπάρχουν και περιπτώσεις κρίσεων (όπως οι τονικοκλονικές) που ξεκινούν από μια συγκεκριμένη περιοχή, αλλά μετατρέπονται σε γενικευμένες καθώς εμπλέκουν γειτονικές περιοχές, ή και απομακρυσμένες, στο ίδιο ή και στο αντίθετο ημισφαίριο του εγκεφάλου, όσο εξελίσσεται η κρίση. Αντιθέτως, στην κατηγορία των κρίσεων με γενικευμένη έναρξη, η επιληπτογόνος περιοχή δεν εντοπίζεται σε ένα μόνο σημείο, καθώς η εμφάνιση της κρίσης είναι το αποτέλεσμα της ταυτόχρονης δυσλειτουργίας πολλαπλών δικτύων του εγκεφάλου. Αυτές οι κρίσεις εμφανίζουν κατά κανόνα πιο έντονα και οφθαλμοφανή συμπτώματα στον ασθενή και, για αυτό το λόγο, είναι πιο εύκολο να γίνουν αντιληπτές από κάποιον εξωτερικό παρατηρητή. Στην περίπτωση που δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί το σημείο έναρξης των κρίσεων ενός ασθενούς, είτε προσωρινά λόγω ανεπάρκειας στοιχείων, είτε λόγω εμφάνισης συμπτωμάτων και δραστηριότητας που δεν έχει αναφερθεί κατά το παρελθόν (νέες μορφές επιληψίας), η ILAE προτείνει την κατηγοριοποίηση σε κρίσεις με άγνωστο σημείο έναρξης [12]. Μια κρίση με άγνωστο σημείο έναρξης μπορεί να ταξινομηθεί μεταγενέστερα σε κάποια από τις δύο παραπάνω κατηγορίες, αν η κλινική εικόνα κατά την παρακολούθηση του ασθενούς δώσει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα των κρίσεων.

Οι εστιακές κρίσεις με τη σειρά τους διακρίνονται σε επιμέρους κατηγορίες που περιλαμβάνουν κρίσεις:

- με διατήρηση της αντίληψης,
- με απώλεια αντίληψης,
- με κινητικά συμπτώματα κατά την έναρξη,
- χωρίς κινητικά συμπτώματα κατά την έναρξη, και
- που εξελίσσονται σε αμφίπλευρες τονικοκλονικές.

Οι γενικευμένες κρίσεις με τη σειρά τους διακρίνονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το αν ο ασθενής εκδηλώνει κινητικά συμπτώματα (π.χ. σύσφιξη μυών ή απώλεια ελέγχου, ξαφνικά τινάγματα) ή απώλεια της αντίληψης που μπορεί να συνοδεύεται και από την εμφάνιση αυτοματισμών στο πρόσωπο (αφαιρέσεις).

1.3.2 Παθοφυσιολογία επιληψιών

Σε επίπεδο λειτουργίας νευρώνων, τα βασικά χαρακτηριστικά που εντοπίζονται σε ασθενείς με επιληψία είναι η υπερδιεγερσιμότητα, δηλαδή η ανεξέλεγκτη δημιουργία πολλαπλών εκφορτίσεων ως απάντηση ενός νευρώνα σε κάποιο ερέθισμα, και ο υπερσυγχρονισμός, όπου πολλαπλοί γειτονικοί νευρώνες συντονίζονται και δημιουργούν ταυτόχρονα τέτοια επαναλαμβανόμενα δυναμικά ενέργειας. Τα αίτια που οδηγούν τους νευρώνες σε αυτές τις καταστάσεις, και συνεπώς στην εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων, είναι τόσο ευρεία και πολυσύνθετα όσο και η εκδήλωση των ίδιων των κρίσεων. Αναλόγως με την πιθανή προέλευση των κρίσεων, η επιληψία χωρίζεται σε ιδιοπαθής (ή γενετική) και δευτερεύουσα (ή συμπτωματική), με επίκτητα αίτια.

Στην πρώτη κατηγορία των ιδιοπαθών επιληψιών τα ακριβή αίτια είναι δύσκολο να εντοπισθούν, καθώς διαφορετικοί παράγοντες ενδέχεται να συμμετέχουν στη διαδικασία της επιληπτογένεσης. Οι ιδιοπαθείς επιληψίες είναι και πιο κοινές, εφόσον περίπου το 60% των ασθενών με επιληψία κατατάσσεται σε αυτήν την κατηγορία. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, ο γονιδιακός παράγοντας φαίνεται να έχει καθοριστικό ρόλο, με τους ασθενείς να έχουν αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση καταστάσεων υπερδιεγερσιμότητας και υπερσυγχρονισμού. Οι γενετικές παθολογίες που οδηγούν σε επιληψία μπορούν να εμφανιστούν οπουδήποτε, είτε σε επίπεδο νευρωνικών κυκλωμάτων (π.χ. μη φυσιολογική διασύνδεση λόγω δυσπλασιών στο φλοιό) είτε σε επίπεδο υποδοχέα (π.χ. διαταραχές στις υπομονάδες των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών), ή λόγω μη φυσιολογικής λειτουργίας των διαφόρων ιονικών διαύλων (Na^+ , Ca^{+2} , K^+ και Cl^-) [13]. Για παράδειγμα, το 70-80% των ασθενών που πάσχουν από το επιληπτικό σύνδρομο Dravet, μία σπάνια μορφή επιληψίας που εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας έως 18 μηνών [14], φέρουν μια μετάλλαξη, κυρίως σποραδική, στο γονίδιο *SCN1A*, η οποία προκαλεί δυσλειτουργία στους διαύλους νατρίου, ενισχύοντας την υπόθεση ότι οι επιληψίες είναι πράγματι ασθένειες των διαύλων ιόντων (καναλοπάθειες) [15].

Συνολικά, περισσότερα από 80 γονίδια έχουν ταξινομηθεί ως γονίδια επιληψίας, αφού μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια προκαλούν την εμφάνιση επιληψίας ή συνδρόμων με την επιληψία ως κύριο σύμπτωμα. Μεταλλάξεις έχουν επίσης

εντοπιστεί σε περισσότερα από 70 γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη του εγκεφάλου και οδηγούν σε γενικευμένες δυσπλασίες που εκφράζονται με επιληπτικό φαινότυπο [16]. Το φάσμα της επιληψίας που προκαλείται από γονιδιακές μεταλλάξεις καλύπτει πάνω από 20 επιληπτικούς φαινότυπους, ενώ στους μισούς από αυτούς εμφανίζονται περισσότερα από ένα αιτιολογικά γονίδια, συμβάλλοντας στη δημιουργία μιας προβληματικής κατάστασης κατά την κυτταρική διέγερση. Τα πιο κοινά γονίδια επιληψίας είναι τα γονίδια που σχετίζονται με τους διαύλου ιόντων (28 γονίδια επιληψίας), επιβεβαιώνοντας τον σημαντικό τους ρόλο στην εμφάνιση επιληπτικής δραστηριότητας. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά οδηγούν σε διάφορες επιληψίες με φαινότυπους που κυμαίνονται από ήπια συμπτώματα, έως και συμπτώματα πολύ σοβαρής μορφής. Οι μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα ή ρυθμιστές ενζύμων κατατάσσονται ως η δεύτερη αιτία (25 γονίδια) και προκαλούν, κυρίως, σοβαρές μορφές επιληψίας, ενώ άλλα 24 γονίδια που οδηγούν σε δυσπλασίες, συνδέονται με ένζυμα ή ρυθμιστές ενζύμων. Τα υπόλοιπα γονίδια εμπλέκονται στη μεταφορά ουσιών, στην πρόσδεση των υποδοχέων, στη σύσταση της κυτταρικής μεμβράνης, στη μεταγωγή ηλεκτρικών σημάτων, στη δέσμευση νουκλεϊκού οξέος και σε άλλες άγνωστες λειτουργίες.

Στην κατηγορία των δευτερευουσών επιληψιών κατατάσσονται τα επιληπτικά σύνδρομα με επίκτητα και γνωστά αίτια, τα οποία αποδίδονται κυρίως σε: (α) τραυματισμούς του κεφαλιού κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου, (β) ανάπτυξη όγκων στον εγκέφαλο, (γ) εγκεφαλικά επεισόδια, όπου εμποδίζεται ή περιορίζεται η αιμάτωση του εγκεφάλου, (δ) λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα), (ε) εγκεφαλικές βλάβες από προγεννητικούς ή περιγεννητικούς τραυματισμούς, ή (στ) ορισμένες κατηγορίες επίκτητων γενετικών μεταλλάξεων, που οδηγούν σε μια σειρά αλλαγών στις κυτταρικές, μοριακές και φυσιολογικές ιδιότητες των νευρώνων.

Η μετατραυματική επιληψία προέχεται μετά από τραυματική εγκεφαλική βλάβη, η οποία μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε φάση της ζωής του ατόμου και εκφράζεται με επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις. Υπολογίζεται ότι περίπου το 5% του συνόλου των επιληψιών στο γενικό πληθυσμό των ασθενών οφείλεται σε μετά-τραυματική επιληψία [17]. Μετά τον τραυματισμό ακολουθεί μια λανθάνουσα

περίοδος που μπορεί να διαρκέσει από εβδομάδες μέχρι και χρόνια, κατά την οποία ο εγκέφαλος υφίσταται μοριακές και κυτταρικές μεταβολές που αυξάνουν την διεγερσιμότητά του. Στην περίπτωση τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης με ρήξη του κρανίου ή λόγω διείσδυσης αντικειμένου, εμφανίζονται συνήθως ουλές στον εγκεφαλικό φλοιό και διακοπή της συνέχειας των εγκεφαλικών ιστών που συνοδεύονται από ισχαιμία, αιμορραγία και ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο μετά-τραυματικής επιληψίας, που μπορεί να φτάσει μέχρι και το 50%. Σε περιπτώσεις μη διάτρησης του κρανίου, εμφανίζονται εστιακές κακώσεις και ενδοκρανιακές αιμορραγίες που προκαλούν νευραξονικές βλάβες, διάτμηση των αξόνων, διάχυτο οίδημα και ισχαιμία. Οι περισσότεροι τραυματισμοί εντοπίζονται σε περιοχές μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας και, ιδιαίτερα, στους μετωπιαίους και κροταφικούς λοβούς. Ο μηχανισμός της επιληπτογένεσης φαίνεται να σχετίζεται με τις τοξικές επιδράσεις των προϊόντων διάσπασης της αιμοσφαιρίνης στη φυσιολογική νευρωνική λειτουργία. Η πιθανότητα εμφάνισης μετατραυματικής επιληψίας σε αυτές τις περιπτώσεις περιορίζεται στο 30% [18]. Η κλινική εκδήλωση των κρίσεων είναι εξαιρετικά μεταβλητή και εξαρτάται από τις εμπλεκόμενες περιοχές του φλοιού.

Μια σημαντική αιτία που οδηγεί σε επιληψία, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερες ηλικίες, είναι η ύπαρξη όγκου στον εγκέφαλο του ασθενούς. Οι πρωτογενείς όγκοι αναπτύσσονται αρχικά στον εγκέφαλο και μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις. Μπορούν να προκύψουν σε διάφορους τύπους εγκεφαλικών κυττάρων και σε οποιοδήποτε μέρος του εγκεφάλου, αλλά είναι συνηθέστεροι στα εμπρός δυο τρίτα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Η ανάπτυξη όγκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή η μετάσταση αυτών στον εγκέφαλο, συνοδεύεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων σε ένα ποσοστό ασθενών μεταξύ 30-70% [19]. Η θέση στην οποία αναπτύσσεται ο όγκος επηρεάζει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης επιληπτικής δραστηριότητας. Επιφανειακοί όγκοι και όγκοι στον εγκεφαλικό φλοιό έχουν την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κρίσεων, συγκριτικά με βαθύτερους όγκους σε εσωτερικές δομές του εγκεφάλου, ενώ βλάβες που περιορίζονται εξ ολοκλήρου εντός της λευκής ουσίας είναι σπάνια επιληπτογενείς [20]. Όγκοι που εντοπίζονται στον φλοιό των ινιακών λοβών συνοδεύονται επίσης από απουσία κρίσεων, ενώ όλοι οι υπόλοιποι εγκεφαλικοί λοβοί έχουν πιθανότητα εμφάνισης κρίσεων πάνω από 60% [19]. Το

περιβάλλον γύρω από τους όγκους του εγκεφάλου είναι πολύ διαφορετικό σε σχέση με αντίστοιχους φυσιολογικούς εγκεφαλικούς ιστούς, καθώς χαρακτηρίζεται από αλλοιωμένο βιοχημικό και ορμονικό προφίλ, χαοτική, μη ισορροπημένη αγγειακή οργάνωση και ανώμαλη κυτταρική δομή, ειδικά στα γλοιακά κύτταρα. Αυτές οι αλλαγές φαίνεται ότι επηρεάζουν διάφορους μηχανισμούς και οδηγούν σε μεταβολική ανισορροπία, μεταβολές στο pH, διαταραχές στην σύνθεση αμινοξέων, δυσλειτουργία των υποδοχέων και της ανοσολογικής δραστηριότητας, παράγοντες που δρουν συσσωρευτικά για την επιληπτογένεση στην περιοχή του όγκου [21].

Τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι η πιο συχνή αιτία εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων σε ηλικιωμένους ασθενείς. Περίπου το 11% των ασθενών με εγκεφαλικές αγγειακές νόσους θα εμφανίσει επιληπτική δραστηριότητα στα πρώτα χρόνια μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο [22]. Η πιθανότητα εμφάνισης κρίσεων σχετίζεται με την σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου, με τα αιμορραγικά εγκεφαλικά να παρουσιάζουν ελαφρώς μεγαλύτερη πιθανότητα σε σχέση με τα ισχαιμικά [23]. Οι επιληπτικές κρίσεις μετά από αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια θεωρείται ότι οφείλονται σε ερεθισμούς που προκαλούνται από παραπροϊόντα μεταβολισμού του αίματος. Η ακριβής παθοφυσιολογία είναι δεν είναι σαφής, αλλά η εναπόθεση αιμοσιδηρίνης στην ισχαιμική περιοχή φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο [24]. Στα ισχαιμικά επεισόδια, η ισχαιμία και η υποξία οδηγούν σε δυσλειτουργία της αντλίας νατρίου και στην εισροή Na^+ , αυξάνοντας την αποπόλωση των νευρικών κυττάρων. Όταν η αποπόλωση φτάσει σε ένα συγκεκριμένο κατώφλι, ενεργοποιούνται τα κανάλια ασβεστίου και μια γρήγορη εισροή Ca^{+2} μπορεί να προκαλέσει συνεχείς εκφορτίσεις, που οδηγούν εντέλει σε επιληπτική δραστηριότητα. Οι νευρώνες του περιβάλλοντα χώρου μπορούν επίσης να προκαλέσουν παρόμοιες εκφορτίσεις, λόγω υπερβολικής διέγερσης που προκαλείται από αύξηση των επιπέδων γλουταμικού οξέος (glutamate), εξαιτίας της μειωμένης παροχής αίματος [25].

Τέλος, οι επιληψίες που οφείλονται σε περιγεννητικούς παράγοντες, όπως οι τραυματισμοί κατά τη διάρκεια του τοκετού ή η περιγεννητική ασφυξία, αλλά και σε λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορούν να ελεγχθούν και να προληφθούν. Στις αναπτυγμένες χώρες, η πρόοδος της μαιευτικής και η εφαρμογή προληπτικών μέσων, όπως ο εμβολιασμός ενάντια σε επικίνδυνες λοιμώξεις, έχουν

καταφέρει να περιορίσουν την πιθανότητα αυτών των επιληπτικών αιτίων. Δεν ισχύει το ίδιο όμως για τις αναπτυσσόμενες περιοχές του πλανήτη, κάτι που μπορεί να εξηγήσει σε μεγάλο βαθμό και την μεγαλύτερη συχνότητα της νόσου σε χώρες με χαμηλότερο βιοτικό επίπεδο, με βάση τα επιδημιολογικά στοιχεία [26].

1.3.3 Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) ορίζεται ως η γραφική αναπαράσταση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, αποτυπώνοντας την κυματομορφή του μετρούμενου ηλεκτρικού δυναμικού σε αναλογική (απλό χαρτί) ή ψηφιακή (οθόνη υπολογιστή) μορφή. Τα δυναμικά αυτά εμφανίζονται κατά την εκπόλωση των νευρώνων του εγκεφάλου για την παραγωγή και μεταφορά ηλεκτρικών σημάτων. Ο όρος ηλεκτροεγκεφαλογράφημα χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1929 από τον Γερμανό ψυχίατρο Hans Berger, στον οποίο αποδίδονται και οι πρώτες καταγραφές της ηλεκτρικής δραστηριότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου [27]. Ο Berger ήταν ο πρώτος που παρατήρησε και διατύπωσε μεταβολές που εμφανίζονται στο ΗΕΓ, όταν ο εγκέφαλος βρίσκεται σε διαφορετικές φάσεις εγρήγορσης, όπως την εμφάνιση ρυθμικής δραστηριότητας όταν ο άνθρωπος είναι σε κατάσταση ηρεμίας και με τα μάτια κλειστά. Στην αρχή, οι ιδέες του δεν έγιναν ευρέως αποδεκτές από την ακαδημαϊκή κοινότητα, βάζοντας τον Berger στο περιθώριο. Χρειάστηκαν άλλα 5 χρόνια μέχρι παρόμοιες μελέτες να επαληθεύσουν τους ισχυρισμούς του [28]. Η αξία του ΗΕΓ σε κλινικές εφαρμογές δεν άργησε να φανεί, καθώς το 1936, ο W. Gray Walter έδειξε τις παθολογικές επιπτώσεις που προκαλούνται στην ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου λόγω της ανάπτυξης όγκων. Από τότε το ΗΕΓ βρίσκεται συνεχώς στο προσκήνιο τόσο ως διαγνωστικό εργαλείο στην κλινική πράξη, όσο και στην ιατρική έρευνα γύρω από τις νευρολογικές παθήσεις.

Μέσα από τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας με τη χρήση του ΗΕΓ, έγινε σαφές ότι καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου ο εγκέφαλος βρίσκεται συνεχώς σε λειτουργία, αφού οι νευρώνες δεν σταματούν ποτέ να παράγουν ηλεκτρικά σήματα. Όταν ένας ικανός αριθμός από νευρώνες ενεργοποιείται ταυτόχρονα, το παραγόμενο δυναμικό μπορεί να καταγραφεί από την εξωτερική επιφάνεια του κεφαλιού μέσω ηλεκτροδίων και, αφού ενισχυθεί, να απεικονιστεί για περαιτέρω ανάλυση και μελέτη. Λόγω του μικρού μεγέθους και της μεγάλης

πυκνότητας των νευρώνων στον ανθρώπινο εγκέφαλο, σε κάθε ηλεκτρόδιο φτάνουν δυναμικά από εκατομμύρια νευρώνες, οι οποίοι ενεργοποιούνται ακανόνιστα και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, δίνοντας στο ΗΕΓ, εκ πρώτης όψης, μια χαώδη μορφή. Μεγάλες ομάδες νευρώνων όμως δύνανται να ενεργοποιηθούν ταυτόχρονα κατά την εκτέλεση λειτουργιών, όπως η σκέψη, η όραση, η ακοή, η κίνηση των άκρων του σώματος, κ.α. Τέτοιες ενεργοποιήσεις νευρώνων, που μπορούν να διαχωριστούν από την παραμένουσα δραστηριότητα στο ΗΕΓ, παράγουν συνήθως συγκεκριμένα πρότυπα, τα οποία οργανώνονται σε ομάδες ανάλογα με τα συχνοτικά τους περιεχόμενα και αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως ρυθμοί. Ωστόσο, ακόμα και σε αυτές τις περιπτώσεις το σήμα αποτελεί ένα μείγμα από αρκετές διαφορετικές βασικές συχνότητες από γειτονικές περιοχές του ηλεκτροδίου, οι οποίες αναμιγνύονται με έναν εξαιρετικά πολύπλοκο τρόπο. Οι πιο βασικοί από τους ρυθμούς που έχουν προταθεί αναλύονται συνοπτικά παρακάτω.

Δέλτα ρυθμός (delta, ≤ 3 Hz): Η εγκεφαλική δραστηριότητα που εντάσσεται στον δέλτα ρυθμό αποτελείται από αργές κυματομορφές με συχνότητες 1-3 Hz και μεγάλο πλάτος. Οι πρώτες αναφορές δραστηριότητας δέλτα ρυθμού έγιναν ήδη από το 1936 από τον W. Gray Walter, ο οποίος έδειξε ότι ο δέλτα ρυθμός εμφανίζεται εστιακά σε ασθενείς με εγκεφαλικούς όγκους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο δέλτα ρυθμός εμφανίζεται στο ΗΕΓ μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου – εκτός από την κατάσταση ύπνου με γρήγορη κίνηση των ματιών (Rapid Eye Movement, REM). Αντιθέτως, η παρουσία δέλτα ρυθμού όταν το άτομο είναι ξάγρυπνο και σε εγρήγορση θεωρείται φυσιολογική μόνο όταν εμφανίζεται με μικρή συχνότητα και μόνο σε νεογνά και παιδιά μέχρι την εφηβική ηλικία. Η συχνή εμφάνιση κυματομορφών δέλτα ρυθμού σε ενήλικες αποτελεί σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις (εκτός του ύπνου) ένδειξη εγκεφαλικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα όταν η δραστηριότητα είναι πολύ έντονη [29]. Η μελέτη του δέλτα ρυθμού έχει ως κύριο πεδίο εφαρμογής την ανάλυση ύπνου για τη διάγνωση διαταραχών [30] και την ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων, αφού πολλά από τα επιληπτικά σύνδρομα μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση ηλεκτρικής δραστηριότητας δέλτα ρυθμού [31-33].

Θήτα ρυθμός (theta, 4-7 Hz): Οι ταλαντώσεις της μετρούμενης ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου στο εύρος συχνοτήτων 4-7 Hz υπάγονται στον θήτα

ρυθμό. Σε σχέση με το δέλτα ρυθμό, το πλάτος της ηλεκτρικής δραστηριότητας είναι μικρότερο. Διάχυτη θήτα δραστηριότητα είναι φυσιολογική και πολύ πιο έντονη στο ΗΕΓ κατά την παιδική ηλικία και περιορίζεται κατά την ενηλικίωση. Στους ενήλικες, οι συχνότητες αυτές γίνονται πιο εμφανείς στον μετωπιαίο λοβό κατά την εκτέλεση πνευματικών λειτουργιών. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η θήτα δραστηριότητα συνδέεται γενικά με διαδικασίες του εγκεφάλου που υποκρύπτουν ψυχικό φόρτο ή εργασίες μνήμης [34]. Επίσης, ο θήτα ρυθμός μπορεί να καταγραφεί σε ολόκληρη την επιφάνεια του φλοιού, υποδεικνύοντας ότι παράγεται από ένα ευρύ δίκτυο νευρώνων που περιλαμβάνει τις προμετωπιαίες περιοχές, το βρεγματικό λοβό και τους μέσους χρονικούς λοβούς, δηλαδή περιοχές του εγκεφάλου που συνδέονται με λειτουργίες γνωστικής επεξεργασίας και μνήμης [35, 36]. Γενικότερα, ο θήτα ρυθμός δεν αποτελεί σημάδι ύπαρξης εγκεφαλικών δυσλειτουργιών, εκτός από περιπτώσεις έντονης εστιακής θήτα δραστηριότητας σε κάποια περιοχή του εγκεφάλου ή περιπτώσεις εντονότερης δραστηριότητας μόνο στο ένα από τα δύο ημισφαίρια. Κατά κύριο λόγο, ο θήτα ρυθμός μελετάται στο ΗΕΓ κατά την ανάλυση λειτουργικών διαδικασιών του εγκεφάλου, ενώ εμφανίζεται και σε ορισμένους τύπους επιληπτικών συνδρόμων [31-33].

Άλφα ρυθμός (alpha, 8-13 Hz): Ο άλφα ρυθμός περιλαμβάνει τη ρυθμική δραστηριότητα μεταξύ 8-13 Hz, και ήταν η πρώτη εγκεφαλική δραστηριότητα που παρατηρήθηκε στις καταγραφές του Hans Berger, ήδη από το 1929. Αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας άλφα ρυθμού είναι εμφανή στις οπίσθιες περιοχές του εγκεφάλου, κατά τη διάρκεια της ψυχικής και σωματικής χαλάρωσης με τα μάτια κλειστά. Ο άλφα ρυθμός εξασθενεί όταν ο εγκέφαλος βγαίνει από την κατάσταση ηρεμίας και καλείται να εκτελέσει πνευματικές και σωματικές λειτουργίες ή να αντιδράσει σε κάποιο ερέθισμα, όπου κυριαρχεί ο θήτα ρυθμός. Κυματομορφές άλφα ρυθμού έχουν επίσης συσχετιστεί με διαδικασίες που αντικατοπτρίζουν λειτουργίες αισθήσεων, κίνησης και μνήμης [36]. Επίσης, λόγω της έντονης εμφάνισης της άλφα δραστηριότητας σε κατάσταση συγκέντρωσης, ο εν λόγω ρυθμός χρησιμοποιείται σε μελέτες για την αξιολόγηση της κατάστασης εγρήγορσης του ατόμου [37], ενώ εκφάνσεις γρήγορης άλφα δραστηριότητας μπορούν να καταγραφούν και κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων [31-33].

Βήτα ρυθμός (beta, 14-30 Hz): Η ρυθμική δραστηριότητα με συχνότητα κυματομορφής ΗΕΓ μεταξύ 14-30 Hz εντάσσεται στο βήτα ρυθμό. Συνήθως, η δραστηριότητα αυτή είναι πιο εμφανής στις εμπρόσθιες περιοχές του εγκεφάλου, αν και μπορεί να είναι και πιο διάχυτη. Αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα προς το εύρος του βήτα ρυθμού έχουν συσχετιστεί με την προετοιμασία πριν την εκτέλεση μιας πραγματικής ή φανταστικής κίνησης [38]. Επίσης, σημαντική αύξηση του βήτα ρυθμού εμφανίζεται στο ΗΕΓ με τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής για την αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης σε ασθενείς με Parkinson's [39]. Σε ότι αφορά κλινικά ευρήματα για την επιληψία, ο ρυθμός αυτός έχει μικρότερη διαγνωστική αξία από ότι η δραστηριότητα με χαμηλότερα συχνοτικά περιεχόμενα [31-33].

Γάμα ρυθμός (gamma, >30 Hz): Αποτελεί την πλέον γρήγορη εγκεφαλική δραστηριότητα που καταγράφεται στο ΗΕΓ με συχνότητα μεγαλύτερη των 30 Hz. Έχει γενικά ακαθόριστα ανώτατα όρια και μπορεί να εμφανιστεί με υποδιαιρέσεις σε επιμέρους φάσματα (π.χ. γάμα₁: 30-80 Hz, γάμα₂: >80 Hz), καθώς περιλαμβάνει το σύνολο των υψηλότερων συχνοτήτων μέχρι και τη συχνότητα Nyquist. Ο ρόλος της δραστηριότητας γάμα ρυθμού στο ΗΕΓ είναι ακόμη υπό μελέτη, διότι δεν είναι ξεκάθαρο πού παράγεται και σε τι χρησιμεύει, ή αν πρόκειται για δραστηριότητα που εμφανίζεται απλά ως παραπροϊόν ενεργοποίησης νευρωνικών δικτύων [40]. Μελέτες έχουν δείξει ότι γάμα δραστηριότητα παράγεται από δίκτυα του αισθητηριακού φλοιού ως αντίδραση σε ερεθίσματα αλλά και δίκτυα που είναι υπεύθυνα για γνωσιακές λειτουργίες, την αντιληπτική ικανότητα, τη μνήμη και τη διατήρηση της προσοχής [41, 42]. Κλινικά συμπτώματα ενεργοποίησης γάμα ρυθμού έχουν παρατηρηθεί κυρίως σε νευρολογικές διαταραχές όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η σχιζοφρένεια και λιγότερο στην επιληψία [43].

1.3.4 Ο ρόλος του ΗΕΓ στην επιληψία

Η κλινική διάγνωση της επιληψίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις περιγραφές των κρίσεων από τους ίδιους του ασθενείς ή από αυτόπτες μάρτυρες, με αποτέλεσμα η ασθένεια να μπορεί σε πολλές περιπτώσεις να διαγνωστεί αξιόπιστα μόνο από το φαινότυπο των κρίσεων. Οι περιγραφές αυτές όμως, μπορεί σε μεγάλο βαθμό να είναι αναξιόπιστες ή ελλιπείς. Για αυτό το λόγο, το ΗΕΓ έχει κεντρικό ρόλο τόσο κατά τη διάγνωση, αφού ευρήματα επιληπτικής δραστηριότητας στο ΗΕΓ είναι σχεδόν

πάντα καταληκτικά για τη διάγνωση, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με την απουσία οποιασδήποτε άλλης ένδειξης εγκεφαλικής νόσου. Επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών στους οποίους ακόμη και η ακριβής περιγραφή των κρίσεων αφήνει αμφιβολίες σχετικά με την ταξινόμησή τους (ειδικά στις εστιακές κρίσεις) και τον προσδιορισμό του επιληπτικού συνδρόμου ή ακόμα και για το αν πρόκειται για κρίσεις επιληπτικής προέλευσης ή όχι. Τέλος, το ΗΕΓ μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό των λανθασμένων διαγνώσεων, καθώς εάν δείξει αρνητικά ευρήματα, τα οποία αποκλείουν το σύνδρομο που υποδηλώνει η κλινική εικόνα του ασθενούς και οι περιγραφές των κρίσεων, η διάγνωση της επιληψίας θα πρέπει να επανεξεταστεί. Εξαιτίας των παραπάνω, το ΗΕΓ καθιερώθηκε ως το κύριο μέσο για τη διάγνωση και διαχείριση επιληπτικών ασθενών. Εκτός όμως από τη διαγνωστική του αξία, ένας εξίσου βασικός λόγος για τον οποίο καθιερώθηκε το ΗΕΓ, παρά την αξιοσημείωτη πρόοδο των απεικονιστικών τεχνικών τα τελευταία χρόνια [44], είναι το ότι αποτελεί τον πιο οικονομικό τρόπο για να την παρακολουθήση ασθενών σε μεγάλα χρονικά διαστήματα, ώστε να καταγραφούν σημάδια μη φυσιολογικής δραστηριότητας.

Η καταγραφή ενός σύντομου ΗΕΓ αποτελεί συνήθως την πρώτη εξέταση που πραγματοποιείται μετά τη λήψη του ιατρικού ιστορικού και των περιγραφών των κρίσεων από τον ίδιο τον ασθενή ή άτομα του περιβάλλοντός του. Αυτές οι σύντομες καταγραφές έχουν διάρκεια 20-30 λεπτά και για αυτό το λόγο είναι σπάνιο να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα, εφόσον, στις περισσότερες περιπτώσεις, οι κρίσεις δεν έχουν μεγάλη συχνότητα εμφάνισης. Λόγω της περιορισμένης διάρκειας των καταγραφών, το ΗΕΓ είναι πιο πιθανό να μην περιέχει καθόλου κλινικά ευρήματα ή αυτά να μην συνδέονται με επιληπτικά σύνδρομα. Ακόμα και αν το ΗΕΓ περιέχει εκφορτίσεις και κυματομορφές γνωστές ως Interictal Epileptiform Discharges (IEDs), οι οποίες είναι εμφανείς στις μεσοκριτικές περιόδους (το διάστημα μεταξύ δύο κρίσεων), αυτές δεν είναι καταληκτικές για τη διάγνωση επιληψίας. Από μια μελέτη σε 13.658 ενήλικες ηλικίας 17-25 χρονών, μόνο 66 (δηλ. 0,5%) εμφάνισαν IEDs σε καταγραφές ρουτίνας. Οι 43 εξ αυτών συνέχισαν να εξετάζονται μέχρι και 29 χρόνια μετά την αρχική εμφάνιση και μόνο ένας διαγνώστηκε τελικά με επιληψία [45]. Σε παιδιά ηλικίας μέχρι 15 ετών, μάλιστα, το ποσοστό εμφάνισης IEDs σε καταγραφές ρουτίνας είναι ελαφρώς μεγαλύτερο, φτάνοντας το 1,9-3,5% [46-48]. Ακόμα και σε

περιπτώσεις ασθενών με διαγνωσμένη επιληψία, έχει φανεί ότι οι σύντομες καταγραφές ΗΕΓ μπορεί να είναι καθαρές σε ποσοστό που φτάνει μέχρι και το 50% [49]. Επιπλέον, περίπου το 2% των ασθενών εμφανίζουν IEDs λόγω λοιπών νευρολογικών παθήσεων, εκτός της επιληψίας.

Για αυτό και συστήνεται πλέον η περιοδική επανάληψη της εξέτασης, για να αυξηθούν οι πιθανότητες καταγραφής επιληπτικής δραστηριότητας ή, εναλλακτικά, η παρακολούθηση των ασθενών με συνεχή καταγραφή ΗΕΓ, διάρκειας από αρκετές ώρες μέχρι και μερικές ημέρες. Με τις συνεχείς καταγραφές αυξάνεται η πιθανότητα να καταγραφούν τόσο επιληπτόμορφες κυματομορφές όσο και κάποια κρίση. Χάρη στο χαμηλό κόστος του εξοπλισμού καταγραφής ΗΕΓ και το συνεχώς μειούμενο κόστος των μονάδων αποθήκευσης, οι συνεχείς καταγραφές προτείνονται πλέον ως το πιο κατάλληλο μέσο για να αντιμετωπιστούν δύσκολες περιπτώσεις, όπου τα συμπτώματα και η κλινική εικόνα καθιστούν αμφιλεγόμενη την επιληπτική αιτιότητα των επεισοδίων. Σε πολλές περιπτώσεις το ΗΕΓ συνδυάζεται και με την ταυτόχρονη καταγραφή βίντεο, δίνοντας τη δυνατότητα να αντιστοιχιστούν τα ευρήματα του ΗΕΓ με τη συμπεριφορά που εμφανίζει ο ασθενής εκείνη τη χρονική στιγμή.

Περιπτώσεις που δικαιολογούν την εκτέλεση συνεχών καταγραφών πριν τη διάγνωση της επιληψίας σχετίζονται κυρίως με το διαχωρισμό των επιληπτικών επεισοδίων από παρόμοια συμπτώματα μη επιληπτικής προέλευσης, όπως οι ψυχογενείς κρίσεις, η συγκοπή, η υπνική άπνοια, η ναρκοληψία, κ.α. Το ΗΕΓ κατά τη διάρκεια τέτοιων επεισοδίων παρουσιάζει βασικές διαφορές που είναι ικανές να δηλώσουν την επιληπτική ή μη προέλευση των κρίσεων και να οδηγήσουν στην τελική διάγνωση [50]. Οι συνεχείς καταγραφές έχουν πεδίο εφαρμογής και σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει αμφιβολία για την ακριβή διάγνωση του τύπου της επιληψίας ή του επιληπτικού συνδρόμου, αφού πολλές φορές ο μόνος τρόπος διαχωρισμού είναι μέσω της αποτύπωσης μιας πραγματικής κρίσης. Η κατηγοριοποίηση αυτή είναι τις περισσότερες φορές απαραίτητη για τον ορισμό της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Επίσης, οι συνεχείς καταγραφές αποτελούν ένα πολύ καλό μέσο αξιολόγησης της συχνότητας εμφάνισης των κρίσεων, καθώς σε ορισμένους τύπους κρίσεων, τόσο ο ίδιος ο ασθενής, όσο και όσοι βρίσκονται γύρω του, ενδέχεται να μην μπορούν να αντιληφθούν την έναρξη ενός επεισοδίου. Το πρόβλημα γίνεται

εντονότερο τη νύχτα και, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η γνώση της συχνότητας των κρίσεων είναι πολύ χρήσιμη για τη διαχείριση της νόσου και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής. Σε περιπτώσεις ασθενών όπου οι κρίσεις παραμένουν παρά τη φαρμακευτική αγωγή, οι συνεχείς καταγραφές μαζί με τις απεικονιστικές τεχνικές, χρησιμοποιούνται προκειμένου να αξιολογηθεί η δυνατότητα χειρουργικής αντιμετώπισης. Τέλος, δεν μπορεί ποτέ να αποκλειστεί η πιθανότητα εμφάνισης νέων μορφών επιληπτικής δραστηριότητας που δεν έχει προηγουμένως καταγραφεί, κάτι που παρουσιάζει έντονο ενδιαφέρον από ερευνητικής πλευράς.

Συνοπτικά λοιπόν, η συνεισφορά του ΗΕΓ στη διαχείριση των ασθενών με επιληψία (διαγνωσμένη ή όχι) συνοψίζεται στα παρακάτω:

- Παρέχει στοιχεία που συμβάλλουν στην τελική διάγνωση της επιληψίας.
- Βοηθάει στον διαχωρισμό των επιληπτικών συνδρόμων και την κατηγοριοποίηση του τύπου και της συχνότητας των κρίσεων.
- Μειώνει τον αριθμό των λάθος ταξινομήσεων, αποκλείοντας συγκεκριμένα επιληπτικά σύνδρομα, όταν τα αναμενόμενα πρότυπά τους λείπουν από το ΗΕΓ του ασθενούς.
- Διαχωρίζει τις κρίσεις που έχουν επιληπτική προέλευση από παρόμοια ψυχωτικά επεισόδια.
- Παρέχει ενδείξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής, για τον περιορισμό των κρίσεων και των επιληπτόμορφων κυματομορφών στις μεσοκρινικές περιόδους.
- Χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση της επίλυσης της επιληψίας και στον υπολογισμό του κινδύνου επανεμφάνισης των κρίσεων μετά τη λήξη της φαρμακευτικής αγωγής.
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων.
- Βοηθάει στη διάγνωση νέων επιληπτικών προτύπων που δεν έχουν προηγουμένως καταγραφεί.
- Έχει πολύ χαμηλότερο κόστος και καλύτερη χρονική ανάλυση σε σχέση με απεικονιστικές τεχνικές, επιτρέποντας παράλληλα τη συνεχή καταγραφή εκτός νοσοκομειακού περιβάλλοντος με φορητά μέσα.

1.3.5 Διάγνωση και πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων

Το πρόβλημα με την εκτέλεση συνεχών καταγραφών ΗΕΓ είναι ότι απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό για την αξιολόγησή τους, με αποτέλεσμα οι καταγραφές αυτές να πραγματοποιούνται συνήθως μόνο σε εξειδικευμένες νευρολογικές κλινικές και κέντρα επιληψίας. Επιπλέον, η διαδικασία της οπτικής αξιολόγησης του ΗΕΓ είναι πολύ χρονοβόρα και κουραστική, καθώς απαιτεί μεγάλη προσοχή και συγκέντρωση καθ' όλη τη διάρκεια της αξιολόγησης, ώστε να διακριθούν τα σημεία όπου εμφανίζεται επιληπτική δραστηριότητα από κυματομορφές που οφείλονται σε φυσιολογική εγκεφαλική δραστηριότητα ή θόρυβο. Επίσης, η διαδικασία της αξιολόγησης του ΗΕΓ για την ανίχνευση επιληπτικής δραστηριότητας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις γνώσεις και την εμπειρία του αξιολογητή [51]. Μάλιστα, σε μελέτες όπου διαφορετικοί αξιολογητές κλήθηκαν να αξιολογήσουν ανεξάρτητα τα ίδια σήματα από καταγραφές ΗΕΓ, παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις ως προς το πού εντόπιζαν την επιληπτική δραστηριότητα (κανάλια του ΗΕΓ), τον αριθμό των κρίσεων που αναγνώριζαν, αλλά και τον προσδιορισμό του τύπου των κρίσεων για την τελική διάγνωση [52, 53]. Ο ανθρώπινος παράγοντας και η υποκειμενικότητα που εμπεριέχεται στην αξιολόγηση, είναι δύο σημαντικοί λόγοι που οδηγούν σε λανθασμένες γνωματεύσεις ασθενών.

Σε μια προσπάθεια να μεταφερθεί το βάρος της οπτικής αξιολόγησης του ΗΕΓ σε υπολογιστικά συστήματα, προτάθηκαν αρκετές μεθοδολογίες αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων [54]. Η αυτοματοποίηση της αξιολόγησης του ΗΕΓ βασίζεται κυρίως στη χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης ή στην εξαγωγή κανόνων ανίχνευσης που προσομοιώνουν την ανθρώπινη κρίση. Τα συστήματα αυτά αναπτύσσονται ως βοηθητικά εργαλεία για να επιταχύνουν τη διαδικασία της αξιολόγησης από το εξειδικευμένο προσωπικό ή για να υποβοηθήσουν αξιολογητές με περιορισμένη εμπειρία στην ανίχνευση κρίσεων. Ο σκοπός τους είναι να εντοπιστούν τα τμήματα του ΗΕΓ που είναι πιο πιθανό να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα, και να τα παρουσιάσουν στον αξιολογητή, ο οποίος θα κάνει την τελική εκτίμηση. Κατά αυτό τον τρόπο, ο ρόλος του ιατρικού προσωπικού παραμένει ουσιαστικός και καθοριστικός στη διαδικασία της αξιολόγησης, αλλά ο χρόνος που απαιτείται για την αξιολόγηση συνεχών, πολύωρων καταγραφών μπορεί να μειωθεί

σημαντικά, εφόσον δεν είναι πλέον απαραίτητος ο οπτικός έλεγχος όλων των σημάτων του ΗΕΓ, από την αρχή μέχρι το τέλος της καταγραφής. Τέτοια συστήματα θα πρέπει να συνδυάζουν μεγάλη ευαισθησία στην ανίχνευση κρίσεων, προκειμένου να εντοπίζουν το σύνολο των επιληπτικών κρίσεων που περιέχονται σε κάθε καταγραφή ΗΕΓ, αλλά και μεγάλη ειδικότητα, ώστε να μπορούν να τις διαχωρίζουν από φυσιολογική εγκεφαλική δραστηριότητα με παρόμοιες εκφάνσεις στο ΗΕΓ ή από σήματα που εμπεριέχουν αλλοιωμένα χαρακτηριστικά λόγω θορύβου.

Σε ορισμένους τύπους επιληψιών, οι ασθενείς είναι σε θέση να αισθάνονται μια επερχόμενη κρίση, σε διάστημα από μερικά δευτερόλεπτα μέχρι και αρκετά λεπτά πριν, εκφράζοντας συνήθως ότι νιώθουν περίεργες αισθήσεις ή συναισθήματα, τα οποία βιβλιογραφικά καλούνται αύρες. Αν και αρχικά το φαινόμενο αποδιδόταν μόνο σε περιπτώσεις εστιακών κρίσεων, έχει πλέον αποδειχτεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που πάσχουν από γενικευμένες κρίσεις εμφανίζει παρόμοιες συμπεριφορές πριν την έναρξη μιας κρίσης [55]. Οι περιγραφές αυτές των ασθενών έθεσαν τις βάσεις για την ανάπτυξη της θεώρησης ότι υπάρχουν κρίσιμα στάδια και αλληλουχίες γεγονότων πριν την εμφάνιση μιας επιληπτικής κρίσης, όπου η εγκεφαλική δραστηριότητα μεταβάλλεται, βάζοντας τον εγκέφαλο σε τροχιά κρίσης. Δεδομένου ότι οι ασθενείς αισθάνονται και βιώνουν διάφορα συμπτώματα, οι αλλαγές αυτές στην ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου θα πρέπει να αποτυπώνονται, σε κάποιο βαθμό, και στο ΗΕΓ πριν από την κρίση. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη ενός νέου κλάδου που βασίζεται στην ανάλυση των τμημάτων του ΗΕΓ αμέσως πριν τις κρίσεις, με σκοπό την ανίχνευση αλλαγών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλεφθεί έγκαιρα η εμφάνιση μίας επερχόμενης κρίσης. Χάρη στη πολύ καλή χρονική τους ανάλυση, οι συνεχείς καταγραφές ΗΕΓ αποτελούν την κύρια πηγή δεδομένων για την αξιολόγηση της προκριτικής δραστηριότητας του εγκεφάλου [56], ενώ και η ανάλυση του καρδιακού ρυθμού πριν τις κρίσεις φαίνεται ότι παρέχει επίσης δυνατότητα έγκαιρης πρόβλεψής τους [57].

Η αξιόπιστη πρόβλεψη κάθε κρίσης θα αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο, ιδιαίτερα για την διαχείριση ασθενών που δεν καλύπτονται αποτελεσματικά από τις διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές. Εκτός του ότι θα μπορούν να ενημερώνουν τον ασθενή ή/και τους συνοδούς του, ώστε να είναι προετοιμασμένοι για την επερχόμενη

κρίση, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο ατυχήματος, η έγκαιρη πρόβλεψη επιτρέπει και την ενεργοποίηση μηχανισμών που μπορούν να περιορίσουν τα συμπτώματά τους ή ακόμα και να αποτρέψουν εντελώς την εμφάνισή τους, χρησιμοποιώντας εμφυτεύσιμες συσκευές ηλεκτρικής διέγερσης [58, 59]. Ωστόσο, παρά τη μεγάλη προσπάθεια που έχει γίνει στον τομέα της πρόβλεψης των κρίσεων για αρκετές δεκαετίες και τα αρχικά, ελπιδοφόρα ευρήματα [60], η έρευνα δεν έχει ακόμη παρουσιάσει απτά αποδεικτικά στοιχεία, σχετικά με την ακριβή διάρκεια της προκριτικής περιόδου, τα ακριβή προκριτικά πρότυπα ή τις αλλαγές που δηλώνουν τη μετάβαση στην προκριτική περίοδο. Σημαντικοί παράγοντες για αυτό, είναι η μεγάλη πολυπλοκότητα των επιληπτικών συνδρόμων και οι διαφορές που παρατηρούνται από ασθενή σε ασθενή, οι οποίες καθιστούν ακόμα πιο δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, τα οποία να μπορούν να γενικευτούν επαρκώς σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών. Το ερευνητικό ενδιαφέρον για την πρόβλεψη των επιληπτικών κρίσεων έχει αναζωπυρωθεί τα τελευταία χρόνια χάρη στην ανάπτυξη νέων αλγορίθμων μηχανικής μάθησης, οι οποίοι χρησιμοποιούν δίκτυα βαθιάς εκμάθησης για την ανάλυση των σημάτων του ΗΕΓ. Η αρχιτεκτονική τους, επιτρέπει την καλύτερη αξιολόγηση πολλαπλών τμημάτων του ΗΕΓ και την αναζήτηση πολύπλοκων συσχετίσεων μεταξύ των διαφορετικών καναλιών και υποκρυπτόμενων προκριτικών χαρακτηριστικών και μοτίβων.

1.4 Νόσος Parkinson

Η νόσος Parkinson αποτελεί τη δεύτερη συνηθέστερη εκφυλιστική διαταραχή του νευρικού συστήματος, μετά την νόσο Alzheimer, επηρεάζοντας περίπου το 0,3% του πληθυσμού [61]. Η ονομασία της νόσου προέρχεται από τον James Parkinson, ο οποίος ήταν ο πρώτος που μελέτησε συστηματικά ασθενείς και την περιέγραψε το 1817 με τον όρο «τρομώδης παράλυση» (shaking palsy) [62]. Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι η εμφάνιση της νόσου σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών είναι σπάνια, αλλά η πιθανότητα εμφάνισης αυξάνεται σημαντικά σε μεγαλύτερες ηλικίες, με τον αριθμό των ασθενών στο γενικό πληθυσμό να διπλασιάζεται σε κάθε δεκαετία μετά τα 60 χρόνια [63]. Επίσης, οι άνδρες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου. Η νόσος Parkinson είναι μια χρόνια και, προς το παρόν, χωρίς θεραπεία ασθένεια, αλλά χάρη στην πρόοδο των διαθέσιμων φαρμακευτικών

αγωγών, το προσδόκιμο ζωής των ασθενών μπορεί να διατηρηθεί σε παρόμοια επίπεδα με το γενικό πληθυσμό [64].

1.4.1 Κλινική εικόνα

Λόγω των πιο εμφανών κινητικών συμπτωμάτων, τα οποία ήταν και τα πρώτα που περιγράφηκαν, η νόσος Parkinson εντάσσεται στην κατηγορία των κινητικών διαταραχών, με κυρίαρχα συμπτώματα τη μειωμένη κινητικότητα και τον τόμο (tremor) στα άκρα. Στα αρχικά στάδια της νόσου, οι κινητικές επιπλοκές είναι συνήθως μικρής έντασης και περιορίζονται σε μια πλευρά του σώματος υπό τη μορφή τρόμου, κυρίως, σε κατάσταση ηρεμίας. Μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφανίζει μειωμένη στατική ισορροπία, διαταραχές στη βάδιση και δυσκαμψία, αντί συμπτωμάτων τρόμου κατά τη διάγνωση [65]. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, η βαρύτητα των αρχικών συμπτωμάτων αυξάνεται, τα συμπτώματα εξαπλώνονται σε ολόκληρο το σώμα και το πρόσωπο, και νέα συμπτώματα εμφανίζονται προοδευτικά.

Οι ασθενείς εμφανίζουν δυσχέρεια τόσο κατά την έναρξη εκούσιας κίνησης, όσο και στη διατήρηση της κίνησης μετά την έναρξη, ενώ συμπτώματα τρόμου, εκτός από την κατάσταση ηρεμίας, μπορεί να εμφανιστούν και κατά την διάρκεια της κίνησης. Επιπροσθέτως, εμφανίζονται συμπτώματα δυσκαμψίας, με την παθητική κίνηση των άκρων να δυσχεραίνει λόγω της ύπαρξης μυϊκού τόνου. Η δυσκαμψία γίνεται ιδιαίτερα εμφανής όταν πραγματοποιείται εκούσια κίνηση στο άκρο της αντίθετης από την εξεταζόμενη πλευρά του σώματος. Η βάδιση γίνεται με πιο μικρά βήματα και μειωμένη ταχύτητα, ενώ αρκετοί εμφανίζουν επεισόδια παγώματος κατά το βάδισμα ή την αλλαγή φοράς. Η στάση του σώματος γίνεται πιο κυρτή και παρουσιάζονται φαινόμενα αστάθειας και μειωμένη ικανότητα διορθωτικών αντανεκλαστικών, που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο πτώσης. Η ομιλία των ασθενών γίνεται ακατανόητη, εξαιτίας προβλημάτων άρθρωσης ή μειωμένης έντασης της φωνής, δυσκολεύοντας την επικοινωνία. Ακόμη, μειώνεται σημαντικά η εκφραστικότητα του προσώπου, διότι επηρεάζεται και ο έλεγχος των μυών του προσώπου. Τα αντανεκλαστικά κατάποσης εξασθενούν, οδηγώντας σε συγκέντρωση υπερβολικής ποσότητας σάλιου στο στόμα και σιελόρροια, κατά τη διάρκεια του ύπνου αλλά και μέσα στην ημέρα.

Σε ό,τι αφορά τις καθημερινές δραστηριότητες και την ποιότητα ζωής, στα πρώτα στάδια οι ασθενείς είναι, σχεδόν, πλήρως ανεξάρτητοι, καθώς προβλήματα ενδέχεται

να εμφανιστούν μόνο στην εκτέλεση κινήσεων που απαιτούν μεγάλη ακρίβεια, όπως το κούμπωμα κουμπιών, το δέσιμο των κορδονιών των παπουτσιών και η γραφή. Με την πάροδο του χρόνου όμως, εμφανίζεται αυξανόμενη κινητική αναπηρία, η οποία οδηγεί σε απώλεια της ανεξαρτησίας, με τους ασθενείς να χρειάζονται συνεχώς βοήθεια στις περισσότερες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως η σίτιση, η προσωπική υγιεινή, το ντύσιμο και η μετακίνηση εντός ή εκτός σπιτιού (π.χ. περιστροφή στο κρεβάτι, έγερση από καθιστή θέση και περπάτημα). Ο στόχος των φαρμακευτικών αγωγών είναι η ενίσχυση των επιπέδων της ντοπαμίνης, κάτι που γίνεται πιο εύκολα με τη χορήγηση της ένωσης «λεβοντόπα» (L-Dopa), μιας κατεχολαμίνης η οποία παράγεται φυσιολογικά στον εγκέφαλο κατά τον μεταβολισμό του αμινοξέος τυροσίνη και αποτελεί πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση της ντοπαμίνης. Η λεβοντόπα ενισχύει τη σύνθεση ντοπαμίνης στους εναπομείναντες νευρώνες στη μέλαινα ουσία, ανακουφίζοντας έτσι πολλά από τα κινητικά συμπτώματα. Ωστόσο, η αγωγή δεν μεταβάλλει την εξελικτική πορεία της νόσου ούτε τον εκφυλισμό των νευρώνων, με αποτέλεσμα να απαιτούνται σταδιακά μεγαλύτερες ημερήσιες δόσεις, που καταλήγουν να προκαλούν παρενέργειες όπως, η υπερδιέγερση των κινητικών δικτύων, η εμφάνιση συνεχών ακούσιων ρυθμικών κινήσεων (χορείες) και επίπονων δυστονιών, ενισχύοντας το βαθμό αναπηρίας του ασθενούς. Επιπλέον, σε πολλούς ασθενείς εμφανίζονται χρονικά διαστήματα μέσα στη μέρα όπου δεν καλύπτονται από την αγωγή και εκδηλώνουν έντονα κινητικά συμπτώματα, διαχωρίζοντας την ημερήσια λειτουργικότητά τους σε καταστάσεις που αναφέρονται ως “ON” (καλή κινητικότητα) και “OFF” (κακή κινητικότητα).

Οι μη κινητικές διαταραχές αποτελούν τη 2^η σημαντική κατηγορία συμπτωμάτων της νόσου Parkinson. Αρχικά, και υπό την απουσία συμπτωματικών φαρμακευτικών αγωγών, βρίσκονταν στο περιθώριο, αφού επισκιάζονταν από τη σοβαρότητα και την γρήγορη εξέλιξη των κινητικών συμπτωμάτων. Η στροφή στην έρευνα των μη κινητικών συμπτωμάτων έγινε με την εμφάνιση της λεβοντόπα και τον καλύτερο έλεγχο των κινητικών συμπτωμάτων, καθώς φάνηκε πλέον ότι αφορούν ένα εξίσου μεγάλο ποσοστό των ασθενών. Τα μη κινητικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν πολύ πριν τα αντίστοιχα κινητικά, επιτρέποντας έγκαιρη διάγνωση [66, 67], ενώ συνδέονται και με την εξέλιξη της νόσου και είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν. Οι

βασικές κατηγορίες μη κινητικών συμπτωμάτων που συναντώνται στη νόσο Parkinson περιλαμβάνουν: γνωστικές διαταραχές και προβλήματα μνήμης, ψυχικές διαταραχές και προβλήματα συμπεριφοράς, διαταραχές ύπνου, οσφρητική δυσλειτουργία και διαταραχές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Οι γνωστικές δυσλειτουργίες αποτελούν τα πιο κοινά μη κινητικά συμπτώματα, με την ήπια γνωστική εξασθένηση (δηλ. μειωμένη γνωστική ικανότητα για δεδομένη ηλικία, αλλά χωρίς να επηρεάζεται ουσιαστικά η λειτουργική δραστηριότητα) να εμφανίζεται κατά μέσο όρο στο 26,7% των ασθενών (εύρος 18,9–38,2%) κατά τα αρχικά στάδια [68], ενώ παρόμοια ποσοστά βρέθηκαν ακόμα και κατά τη διάγνωση της νόσου, με τις σημαντικότερες ελλείψεις να εντοπίζονται στη μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες [69]. Οι ασθενείς με ήπια γνωστική εξασθένηση παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ταχύτερη μετάπτωσης σε άνοια [70], ενώ, στο σύνολό τους, οι ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Parkinson έχουν, μεσοσταθμικά, μέχρι και 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης άνοιας συγκριτικά με σταθμισμένων ηλικιακά γενικό πληθυσμό [71].

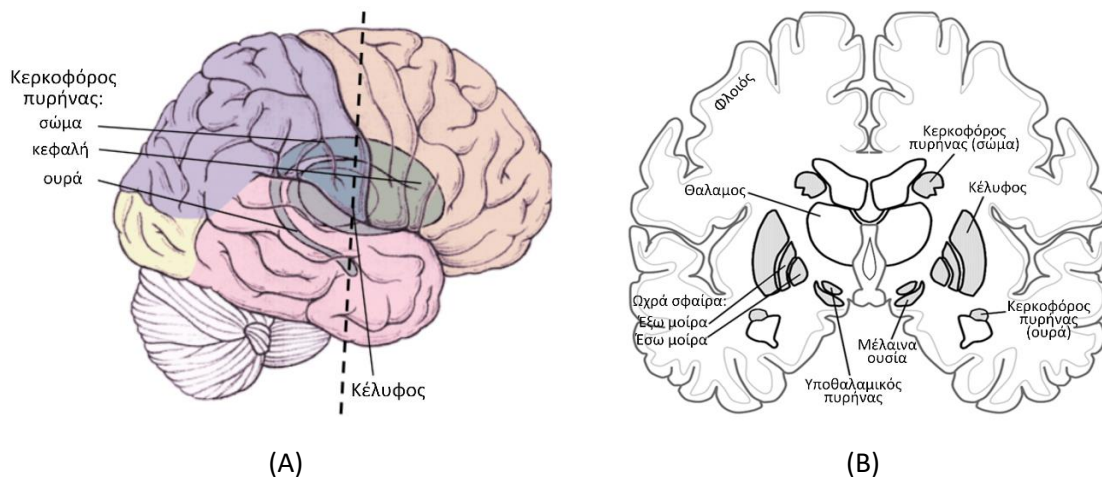
Οι συνηθέστερες εκφάνσεις ψυχικών και συναισθηματικών διαταραχών περιέχουν συμπτώματα κατάθλιψης, άγχους και απάθειας. Ανεξάρτητες μελέτες, σε διαφορετικές ομάδες ασθενών, έδειξαν ότι το 14-17,6% εμφάνισε κλινικά συμπτώματα κατάθλιψης, το 20,1-30,6% εμφάνισε συμπτώματα άγχους και το 17-18,95% απάθεια [72-74]. Συγκριτικά με σταθμισμένο πληθυσμό υγείων ατόμων μάλιστα, η συχνότητα εμφάνισης όλων των συμπτωμάτων είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,001$). Η εμφάνιση ψυχώσεων στους ασθενείς είναι επίσης πολύ πιθανή, και εκφράζεται συνήθως μέσα από συμπτώματα παραισθήσεων (παρερμηνείες του πραγματικού ερεθίσματος) και ψευδαισθήσεων (αυθόρμητες λανθασμένες οπτικές, ακουστικές ή οσφρητικές αισθήσεις). Τέτοια συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως μετά από χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής που βασίζεται στη λεβοντόπα επηρεάζοντας περίπου το 20% των ασθενών. Το ποσοστό αυξάνεται μέχρι το 70% σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου [75, 76]. Πιο ήπια συμπτώματα μπορούν να εμφανιστούν και κατά τη διάγνωση της νόσου, ή ακόμα και πριν την εμφάνιση κινητικών συμπτωμάτων [77]. Η τελευταία κατηγορία ψυχικών διαταραχών περιλαμβάνει την εμφάνιση έντονων παθολογικών παρορμήσεων και

αδυναμία αυτοελέγχου (π.χ. υπερβολικός τζόγος, αγορές, σεξουαλικές ορμές, κατανάλωση φαγητού). Τέτοια συμπτώματα συνδέονται άμεσα με το σύνδρομο ντοπαμινεργικής απορρύθμισης και εμφανίζονται στο 17% των ασθενών, μετά τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής που βασίζεται σε αγωνιστές ντοπαμίνης [78].

Οι διαταραχές ύπνου είναι ακόμα μία μεγάλη κατηγορία συνήθων, μη κινητικών διαταραχών της νόσου Parkinson και χωρίζονται σε προβλήματα ύπνου (ειδικά κατά τη φάση REM) και συμπτώματα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Τα περισσότερα προβλήματα ύπνου οφείλονται σε έντονα ή δυσάρεστα όνειρα και στον παραμένοντα μυϊκό τόνο κατά τη διάρκειά του ύπνου, με αποτέλεσμα την απότομη κίνηση των άκρων που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε τραυματισμό του συντρόφου ή και του ίδιου του ασθενούς. Η υπερβολική υπνηλία είναι πιο πιθανή συγκριτικά με την εμφάνιση προβλημάτων ύπνου, επηρεάζοντας το 43% των ασθενών έναντι 27%, αντίστοιχα, ενώ και τα δύο σχετίζονται με τη λήξη φαρμακευτικών αγωγών [79]. Τέλος, οι διαταραχές των λειτουργιών του αυτόνομου νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως, γαστρεντερολογική δυσλειτουργία, ορθοστατική υπόταση, ουρολογικά προβλήματα, δυσκοιλιότητα, εφίδρωση και στυτική ανικανότητα στους άντρες. Εμφανίζονται σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών και επηρεάζουν, κατά κύριο λόγο, την ποιότητα ζωής τους [80, 81], με εξαίρεση την ορθοστατική υπόταση που μπορεί να προκαλέσει και σωματικές βλάβες, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο για πτώσεις και κατάγματα [82].

1.4.2 Παθοφυσιολογία νόσου Parkinson

Ως κινητική διαταραχή, θα περίμενε κανείς τα συμπτώματα της νόσου Parkinson να σχετίζονται με αλλοιώσεις στους νευρώνες που βρίσκονται στους κινητικούς φλοιούς του μετωπιαίου λοβού και ελέγχουν το σχεδιασμό και την εκτέλεση των κινήσεων. Εντούτοις, τα συμπτώματα οφείλονται στον εκφυλισμό μερικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας (substantia nigra), δύο μικρών νευρικών πυρήνων που ανήκουν ανατομικά στο μέσο εγκέφαλο. Μάλιστα, ο αριθμός αυτών των νευρώνων αντιστοιχεί σε λιγότερο από 5% των συνολικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας [83]. Ο λόγος που μια τόσο μικρή ομάδα νευρώνων μπορεί να επιφέρει τόσο σημαντικές αλλαγές στην κινητικότητα των ασθενών, είναι ότι αποτελούν σημαντικά κέντρα παραγωγής του νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνη, η ποσότητα της οποίας μειώνεται συνεχώς λόγω του



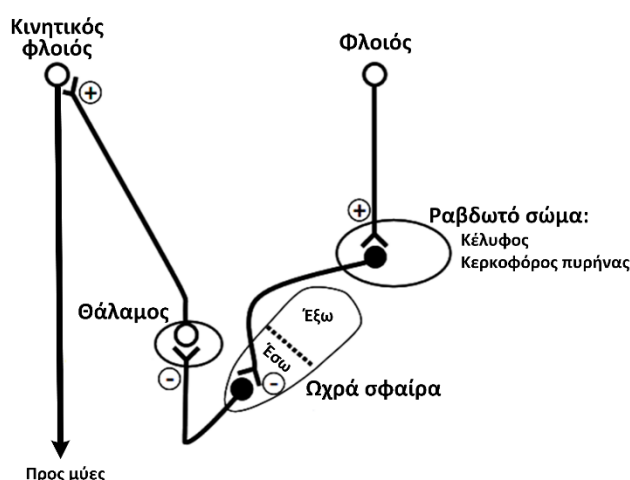
Σχήμα 11. (Α) Το κέλυφος και ο κερκοφόρος πυρήνας του ραβδωτού σώματος και η θέση τους στο εσωτερικό του εγκεφάλου. (Β) Απεικόνιση της τομής του εγκεφάλου (διακεκομμένη γραμμή) όπου φαίνονται οι πυρήνες των βασικών γαγγλίων και του μέσου εγκεφάλου που συμμετέχουν στον κινητικό βρόγχο [4].

εκφυλισμού τους. Οι πυρήνες της μέλαινας ουσίας συνεργάζονται με τους πυρήνες των βασικών γαγγλίων, τον θάλαμο και τους κινητικούς φλοιούς, που παρουσιάζονται στο Σχήμα 11.Β, συνθέτοντας τον κινητικό βρόγχο του εγκεφάλου. Οι νευρώνες του βρόγχου αυτού δεν έχουν απευθείας προβολές στους μύες του σώματος και, επομένως, δεν ελέγχουν απευθείας τις κινήσεις του, αλλά καταλήγουν στους νευρώνες του κινητικού φλοιού. Έτσι, η συμβολή του βρόγχου αυτού είναι κρίσιμη στη μικρορύθμιση της εκούσιας δραστηριότητας των κινητικών νευρώνων του φλοιού, και η ντοπαμίνη είναι ο πιο βασικός ρυθμιστής που διασφαλίζει ότι η κινητικότητα του ατόμου παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα.

Πιο συγκεκριμένα, η ρύθμιση της έναρξης εθελούσιας κίνησης γίνεται μέσω του κινητικού βρόγχου, από δύο διαφορετικές νευρικές οδούς, την άμεση και την έμμεση. Η διαδρομή και των δύο οδών αρχίζει με την είσοδο προβολών νευρώνων από τους κινητικούς φλοιούς που καταλήγουν στο ραβδωτό σώμα (striatum, Σχήμα 11.Α), το οποίο αποτελεί τον κύριο σταθμό εισόδου σημάτων από όλο τον υπόλοιπο εγκέφαλο προς τα βασικά γάγγλια. Οι δύο οδοί έχουν επίσης κοινή έξοδο, μέσω νευρώνων που ξεκινούν από τον θάλαμο και καταλήγουν στον κινητικό φλοιό. Ο κινητικός βρόγχος δέχεται διεγερτική είσοδο σχεδόν από όλες τις περιοχές του φλοιού, εκτός των πρωτοταγών οπτικών και ακουστικών φλοιών, μέσω του γλουταμικού οξέος (διεγερτικός νευροδιαβιβαστής) και οι νευρώνες του βρόγχου μεταφέρουν τη

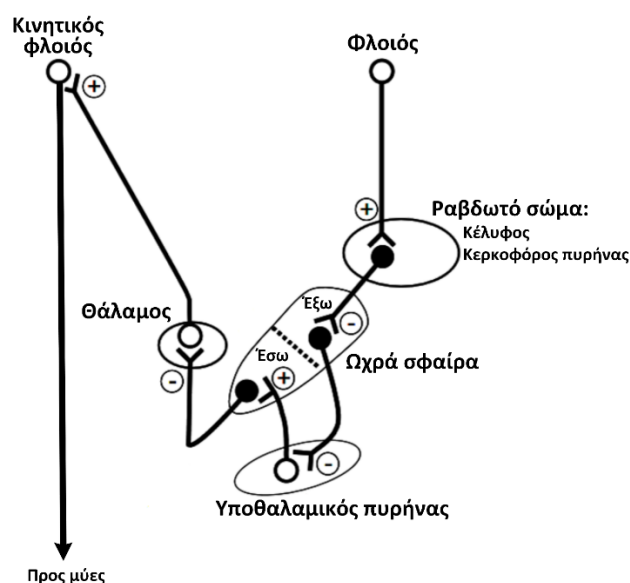
διεγερτική είσοδο από την έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας και μέσω του θαλάμου προς τον κινητικό φλοιό. Ο βρόγχος, συνολικά, έχει ως στόχο την ευόδωση της κινητικής δραστηριότητας του ατόμου, αλλά με προσεκτική μικρορύθμιση για την έναρξη, τον έλεγχο και διατήρηση της εκούσιας κίνησης.

Η άμεση οδός και οι εμπλεκόμενοι νευρικοί πυρήνες απεικονίζονται στο Σχήμα 12. Στην άμεση οδό, οι νευρώνες από το ραβδωτό σώμα προβάλλουν στην έσω ωχρά σφαίρα (internal globus pallidus) και εκεί αλληλοεπιδρούν με νευρώνες που καταλήγουν στον θάλαμο. Οι νευρώνες και στα δύο στάδια χρησιμοποιούν τον νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), που αποτελεί τον κύριο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα η δράση τους να είναι ανασταλτική (σημειώνεται με $\ominus$ στο Σχήμα 12). Επομένως, η αρχική διεγερτική είσοδος από τους νευρώνες του φλοιού (σημειώνεται με $\oplus$ στο Σχήμα 12) ενεργοποιεί τους νευρώνες στο ραβδωτό σώμα, οι οποίοι αυξάνουν την ανασταλτική τους έξοδο, κάτι που οδηγεί σε μείωση της ανασταλτικής ικανότητας των νευρώνων στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας. Δεχόμενοι μειωμένη ανασταλτική δράση από την ωχρά σφαίρα μέσω της φακοειδούς αγκύλης (ansa lenticularis), οι νευρώνες στον θάλαμο έχουν πλέον μικρότερο περιορισμό στη λειτουργία τους, και έτσι, ενισχύεται η διεγερτική τους επίδραση επί των κινητικών νευρώνων στην έξοδό τους. Συνολικά λοιπόν, η διέγερση της άμεσης οδού επιφέρει αύξηση της διέγερσης των νευρώνων του κινητικού φλοιού, διευκολύνοντας την εκτέλεση των κινήσεων.



Σχήμα 12. Η άμεση οδός του κινητικού βρόγχου που έχει σκοπό την ευόδωση των κινήσεων αυξάνοντας τη διέγερση στους νευρώνες του κινητικού φλοιού [84].

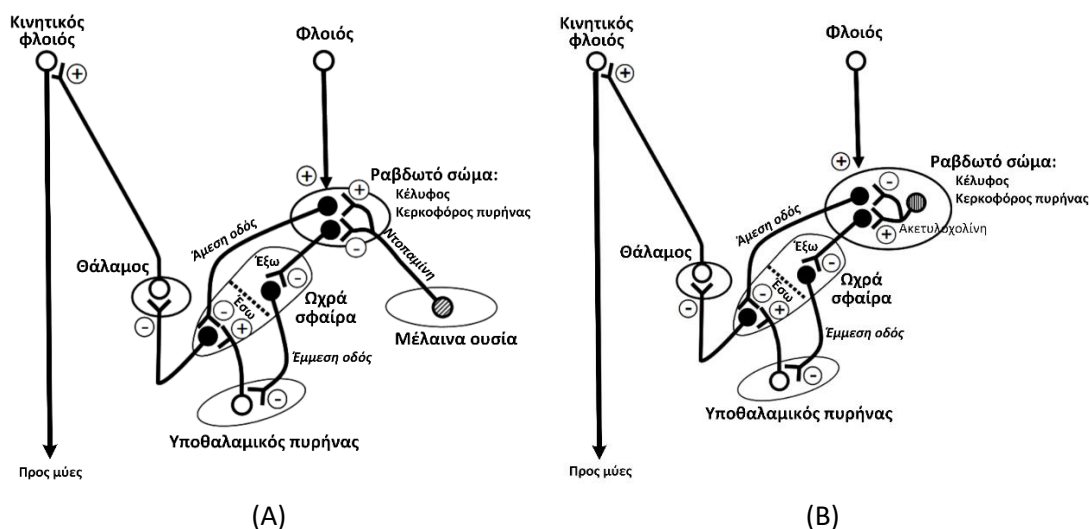
Η έμμεση οδός παρουσιάζεται στο Σχήμα 13. Οι νευρώνες από το ραβδωτό σώμα προβάλλουν αυτή τη φορά στην έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας (external globus pallidus), από εκεί στον υποθαλαμικό πυρήνα (subthalamic nucleus) και επιστρέφουν πίσω στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας, συνεχίζοντας την κοινή διαδρομή με την άμεση οδό προς τον θάλαμο και, τέλος, στον κινητικό φλοιό. Αυτή η παράκαμψη στον υποθαλαμικό πυρήνα είναι πολύ σημαντική, καθώς εισάγει διεγερτική δράση στο ραβδωτό σώμα. Πιο συγκεκριμένα, η αρχική διεγερτική είσοδος ($\oplus$) από τον φλοιό ενεργοποιεί τους νευρώνες στο ραβδωτό σώμα, οι οποίοι αυξάνουν την ανασταλτική τους έξοδο ($\ominus$) στην έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας. Οι νευρώνες στην έξω ωχρά σφαίρα δεχόμενοι την ανασταλτική δράση, αναγκάζονται να περιορίσουν με τη σειρά τους την ανασταλτική έξοδό τους ($\ominus$) στους νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα. Στη συνέχεια, δεχόμενοι μειωμένη ανασταλτική δράση, οι νευρώνες του υποθαλαμικού πυρήνα αυξάνουν τη διεγερτική τους ικανότητα ($\oplus$), ενεργοποιώντας περισσότερο τους νευρώνες στην έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας. Οι τελευταίοι όμως, έχουν ανασταλτική δράση στην έξοδό τους ($\ominus$) και αναγκάζουν τους νευρώνες στον θάλαμο να μειώσουν τη διεγερτική δραστηριότητα στη δική τους έξοδο ($\oplus$), με αποτέλεσμα οι νευρώνες στον κινητικό φλοιό να διεγείρονται λιγότερο. Συνολικά λοιπόν, η έμμεση οδός επιφέρει μείωση της διέγερσης των νευρώνων του κινητικού φλοιού δυσχεραίνοντας την εκτέλεση των κινήσεων. Θα πρέπει να σημειωθεί ακόμη,



Σχήμα 13. Η έμμεση οδός του κινητικού βρόγχου που έχει σκοπό την αναστολή των κινήσεων μειώνοντας τη διέγερση στους νευρώνες του κινητικού φλοιού [84].

ότι ο υποθαλαμικός πυρήνας λαμβάνει και αυτός είσοδο κατευθείαν από τον φλοιό που καταστέλλει την διέγερση των νευρώνων του θαλάμου μέσω της έσω μοίρας βοηθώντας στον έλεγχο και την αποτροπή ακούσιων κινήσεων [85]. Η οδός αυτή (hyperdirect) δεν αποτυπώνεται στα Σχήματα 12 και 13 λόγω πολυπλοκότητας.

Για να γίνει η μικρορύθμιση της διέγερσης που φτάνει στους νευρώνες του κινητικού φλοιού από τον θάλαμο, ο εγκέφαλος βασίζεται σε δύο νευροδιαβιβαστές: την ντοπαμίνη και την ακετυλοχολίνη. Η πρώτη συντίθεται από νευρώνες της μέλαινας ουσίας, ενώ η δεύτερη από χολινεργικούς νευρώνες εντός του ραβδωτού σώματος [86]. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 14, η ρύθμιση γίνεται στην κοινή αρχή και των δύο οδών στο ραβδωτό σώμα. Νευρικοί άξονες μεταφέρουν και απελευθερώνουν την ντοπαμίνη από την μέλαινα ουσία στο ραβδωτό σώμα. Οι νευρώνες του ραβδωτού που συμμετέχουν σε κάθε οδό, έχουν διαφορετικούς υποδοχείς ντοπαμίνης με αποτέλεσμα να επηρεάζονται διαφορετικά από αυτήν. Οι νευρώνες της άμεσης οδού διεγείρονται υπό την παρουσία ντοπαμίνης (D1 υποδοχείς, συμβολίζονται με $\oplus$ στο Σχήμα 14.A). Αντιθέτως, οι νευρώνες της έμμεσης οδού εμφανίζουν ανασταλτική συμπεριφορά (D2 υποδοχείς, συμβολίζονται με $\ominus$ στο Σχήμα 14.A). Πρακτικά λοιπόν, όταν τα επίπεδα ντοπαμίνης στο ραβδωτό αυξάνονται, η άμεση οδός που αυξάνει την κινητική δραστηριότητα διεγείρεται, ενώ η έμμεση οδός που την μειώνει αναστέλλεται. Επομένως, η ντοπαμίνη εμφανίζει θετική επίδραση στην κινητική δραστηριότητα. Η ακετυλοχολίνη εμφανίζει ακριβώς αντίθετη συμπεριφορά,



Σχήμα 14. Η επίδραση της ντοπαμίνης (A) και της ακετυλοχολίνης (B) στη λειτουργία του κινητικού βρόγχου και τη μικρορύθμιση της διέγερσης του κινητικού φλοιού [84].

διεγείροντας την έμμεση οδό και αναστέλλοντας την άμεση οδό αντίστοιχα (Σχήμα 14.B), με αποτέλεσμα να έχει αρνητική επίδραση στην κινητική δραστηριότητα.

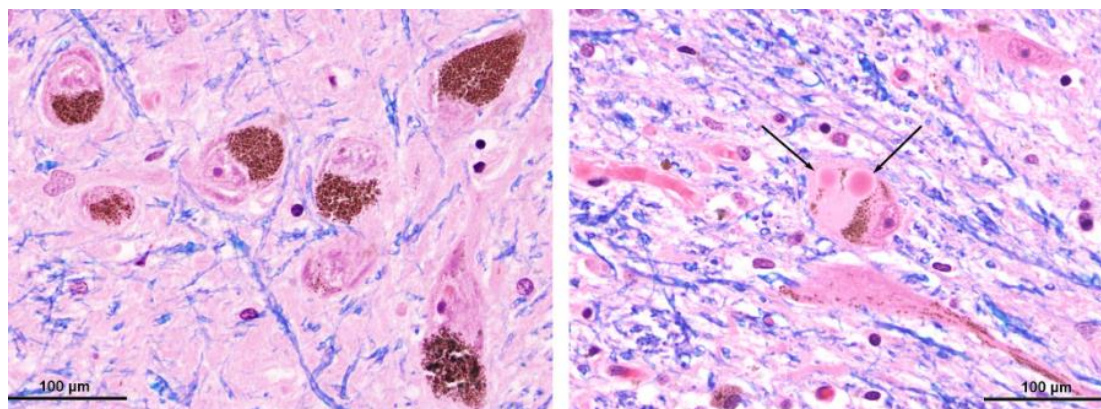
Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι δύο νευρορυθμιστές βρίσκονται σε ισορροπία. Οι επιπτώσεις από τη μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης στην κινητική δραστηριότητα γίνονται εμφανείς, συνήθως, όταν οι ασθενείς έχουν χάσει μεταξύ 30-50% των ντοπαμινεργικών νευρώνων και η ποσότητα της διαθέσιμης ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα έχει μειωθεί στο 20%. Η δυσλειτουργία των κυκλωμάτων της ντοπαμίνης μπορεί να ανιχνευθεί μέχρι και αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων με εξειδικευμένες απεικονιστικές τεχνικές, ειδικά σε άτομα που φέρουν γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τη νόσο [87], όσο και σε ασθενείς με διαταραχές ύπνου [88]. Εκτός από τη νόσο Parkinson, τα προβλήματα που σχετίζονται με τις διαταραχές του κινητικού βρόγχου των βασικών γαγγλίων εμφανίζονται και στη νόσο Huntington, επιβεβαιώνοντας τη σημασία αυτού του συμπλέγματος για την έναρξη και την εκτέλεση εκούσιων κινήσεων. Ένας παρόμοιος κινητικός βρόγχος εντός των βασικών γαγγλίων είναι υπεύθυνος και για τον έλεγχο των σκακδικών κινήσεων των ματιών.

Άλλοι τρεις μη κινητικοί βρόγχοι έχουν εντοπιστεί στα βασικά γάγγλια. Οι βρόγχοι καταλήγουν σε διαφορετικές περιοχές του μετωπιαίου λοβού, εκτός των κινητικών φλοιών, και συνεπώς δεν σχετίζονται με κινητικά συμπτώματα. Μεταξύ άλλων, οι μετωπιαίες περιοχές στις οποίες προβάλλουν τελικά αυτοί οι μη κινητικοί βρόγχοι συνδέονται με την διέγερση νευρώνων που συμμετέχουν σε γνωστικές λειτουργίες, στην παρακίνηση και τη δημιουργία συναισθημάτων. Κατά παρόμοιο τρόπο λοιπόν, τα βασικά γάγγλια φαίνεται να μικρορυθμίζουν και να διεγείρουν λειτουργίες όπως, ο προγραμματισμός και η εκτέλεση ανώτερων πνευματικών διεργασιών, η βραχύχρονη μνήμη, η διατήρηση της προσοχής και η μάθηση [89-91]. Η δράση των ντοπαμινεργικών νευρώνων έχει επίσηςδειχθεί ότι συμμετέχει στην επιβράβευση, ώστε να ανατίθεται μεγαλύτερη αξία στην εκτέλεση θετικών συμπεριφορών και να προσδίδει κίνητρο στη διαδικασία της εκμάθησης. Οι ανατομικές ομοιότητες μεταξύ των βρόγχων ενδέχεται να δικαιολογούν την εμφάνιση αρκετών από τα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου που περιγράφηκαν παραπάνω.

Το δεύτερο σημαντικό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της νόσου Parkinson,

περιλαμβάνει την ανίχνευση σωματίων Lewy (Lewy bodies) σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Τα σωματάρια Lewy οφείλουν το όνομά τους στον Friedrich Heinrich Lewy, ο οποίος τα παρατήρησε πρώτος σε ασθενείς το 1912. Όπως φαίνεται στα δεξιά του Σχήματος 15, τα σωματάρια Lewy αποτελούν σφαιρικές δομές που αναπτύσσονται εντός των νευρώνων οδηγώντας στην εκφύλισή τους. Το χαρακτηριστικό στοιχείο των σωματίων είναι η μεγάλη συγκέντρωση πρωτεϊνών α-συνουκλεΐνης με λάθος αναδίπλωση της τριτοταγούς δομής τους στο χώρο [92]. Όταν οι εναπομείναντες νευρώνες της μέλαινας ουσίας σε ασθενείς με νόσο Parkinson εμφανίζουν σωματάρια Lewy, η παραγωγή ντοπαμίνης περιορίζεται ακόμα περισσότερο. Η ανίχνευση των σωματίων Lewy, ωστόσο, δεν περιορίζεται μόνο σε ασθενείς με νόσο Parkinson, καθώς φαίνεται ότι η πιθανότητα εμφάνισής τους είναι πολύ μεγάλη και στο γενικό πληθυσμό των ηλικιωμένων. Μάλιστα, η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ανήκει σε ασθενείς με νόσο Alzheimer, όπου τα σωματάρια εντοπίζονται μέχρι και στο 60% των ασθενών [93]. Δεν αποτελεί έκπληξη λοιπόν, ότι τα κυριότερα συμπτώματα που σχετίζονται με τα σωματάρια Lewy είναι η μειωμένη γνωστική ικανότητα και, σε πιο προχωρημένα στάδια, η εμφάνιση άνοιας. Επιπλέον, λόγω της κοινής παθολογίας, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με νόσο Parkinson ενδέχεται να πληροί και τα βασικά κριτήρια διάγνωσης της νόσου Alzheimer.

Ο φαινότυπος των ασθενών με νόσο Parkinson που παραπέμπει σε νόσο Alzheimer εμφανίζει διαφορετικά πρότυπα διασποράς των σωματίων Lewy στον εγκέφαλο. Σε



Σχήμα 15. Στα αριστερά υγιείς νευρώνες στην περιοχή της μέλαινας ουσίας υψηλή συγκέντρωση νευρομελανίνης (καφέ χρώμα), παραπροϊόν της σύνθεσης ντοπαμίνης. Στα δεξιά φαίνεται η περιοχή της μέλαινας ουσίας σε ασθενή με νόσο Parkinson, με έναν μόνο νευρώνα που περιέχει δύο σωματάρια Lewy (σημειώνονται με βέλη) και χαμηλή συγκέντρωση νευρομελανίνης, ενδεικτική της περιορισμένης σύνθεσης ντοπαμίνης [6].

ασθενείς που δεν εμφανίζουν συμπτώματα της νόσου Alzheimer, τα σωμάτια Lewy εντοπίζονται αρχικά κυρίως στους οσφρητικούς βολβούς και στο εγκεφαλικό στέλεχος, και προοδευτικά σε δομές του μεταιχμιακού συστήματος και τους εγκεφαλικούς φλοιούς [94-96]. Ο ρυθμός της διασποράς των σωμάτων όμως είναι πολύ αργός, με αποτέλεσμα το 50% των ασθενών να μην εμφανίζει σωμάτια Lewy στο μεταιχμιακό σύστημα ακόμη και 13 χρόνια μετά τη διάγνωση, ενώ μπορεί να χρειαστούν μέχρι και 18 χρόνια για να παρατηρηθεί εκτεταμένη διασπορά σε όλους τους ασθενείς [97]. Αντιθέτως, σε ασθενείς που στα αρχικά στάδια της νόσου Parkinson εμφανίζουν συμπτώματα της νόσου Alzheimer, τα σωμάτια Lewy εντοπίζονται αμέσως και σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο μεταιχμιακό σύστημα, αλλά και σε πολλές περιοχές των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Ο φαινότυπος αυτός εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση.

Χρησιμοποιώντας δεδομένα από απεικονιστικές τεχνικές, έχουν επίσης εντοπιστεί αλλαγές στον εγκέφαλο των ασθενών τόσο σε δομικό όσο και λειτουργικό επίπεδο. Τα δίκτυα των κινητικών γαγγλίων και του θαλάμου που συνθέτουν τους βρόγχους που αναφέρθηκαν προηγουμένως, εμφανίζουν τόσο ανατομικά όσο και λειτουργικά ελλείματα, κάτι που επιβεβαιώνει την ατροφία των νευρώνων και των συνδέσεών τους, καθώς τα κυκλώματα αδρανοποιούνται [98, 99]. Η χορήγηση φαρμακευτικών αγωγών με βάση τη λεβοντόπα αυξάνει σημαντικά τη λειτουργικότητα των δικτύων, συγκριτικά με ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντίστοιχη αγωγή [100]. Σε ασθενείς με φαινότυπο τρόμου παρατηρούνται αλλαγές στη δομή των νευρωνικών δικτύων της παρεγκεφαλίδας, αλλά και των λειτουργικών τους διασυνδέσεων με νευρώνες των βασικών γαγγλίων και του θαλάμου [101]. Φαίνεται ότι τα συμπτώματα τρόμου οφείλονται στη δυσλειτουργία αυτού του δικτυού, ενώ παράλληλα εμφανίζεται συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης ντοπαμίνης στην περιοχή της ωχράς σφαίρας και της έντασης του τρόμου [102]. Συμπτώματα παγώματος κατά τη βάδιση έχουν συσχετιστεί με μειωμένη συνδεσιμότητα του σκελιαιογεφυρικού πυρήνα του μέσου εγκεφάλου με ομάδες νευρώνων στην παρεγκεφαλίδα, στο θάλαμο και διάφορες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού και μόνο στο δεξί ημισφαίριο [103].

Σε ό,τι αφορά τα μη κινητικά συμπτώματα, μελέτες έδειξαν ότι η ατροφία στο μεταιχμιακό σύστημα οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης [104],

ενώ στις περιοχές αυτές βρέθηκαν και μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης [105]. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ατροφία και στις γειτονικές περιοχές μεταξύ ινιακού, βρεγματικού και κροταφικού λοβού, όπου αξιολογούνται οι πληροφορίες όλων των σωματισθητικών κέντρων, κάτι που συσχετίζεται με την εμφάνιση και τη σοβαρότητα των οπτικών ψευδαισθήσεων [106]. Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι ατροφία εμφανίζεται σε πολλές περιοχές των μετωπιαίων, βρεγματικών και κροταφικών λοβών σε ασθενείς με γνωστικές δυσλειτουργίες. Οι ασθενείς με ήπια γνωστική εξασθένηση εμφανίζουν εντονότερη ατροφία κατά τη διάγνωση και περαιτέρω μείωση στη συνέχεια, όσο η ασθένεια εξελίσσεται [107].

1.4.3 Αιτιολογία – Παθογένεια

Τα ακριβή αίτια πίσω από την εμφάνιση της νόσου Parkinson παραμένουν μέχρι στιγμής άγνωστα και, με βάση την τρέχουσα αντίληψη, η ασθένεια αποτελεί απόρροια ενός συνονθυλεύματος διαφορετικών παραγόντων, που αθροιστικά οδηγούν τον εγκέφαλο σε ένα εκφυλιστικό μονοπάτι από το οποίο δεν μπορεί να επιστρέψει. Αν και μέσα από εντατική ερευνητική προσπάθεια η πορεία του μονοπατιού είναι αρκετά γνωστή και, χάρη στις συμπτωματικές θεραπείες, η διαδρομή του έχει επιμηκυνθεί σημαντικά, οι λόγοι που φέρνουν τους ασθενείς στην αφετηρία του αποτελούν ένα άλυτο μυστήριο. Οι βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν γενετικά αίτια προδιάθεσης, περιβαλλοντολογικούς κινδύνους έκθεσης, επιπτώσεις από τον τρόπο ζωής και μεταβολικά προβλήματα σε κυτταρικό επίπεδο. Οι παράγοντες προκαλούν νευρωνικές δυσλειτουργίες που καταλήγουν συσσωρευτικά στην απώλειά τους.

Αν και στις περισσότερες των περιπτώσεων η εμφάνιση της νόσου δεν οφείλεται σε γενεσιολογικά αίτια, οι γενετικοί παράγοντες και οι μεταλλάξεις ορισμένων γονιδίων είναι ψηλά στη λίστα επικινδυνότητας. Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους εντοπίζονται μονογονιδιακές μεταλλάξεις που αρκούν για να εμφανιστεί η νόσος είναι μόλις 5-10% [108]. Αν και η κληρονομικότητα έχει σημαντικό ρόλο σε αυτές τις περιπτώσεις, εντούτοις η πλειοψηφία των ασθενών δεν ανήκει σε αυτήν την κατηγορία. Οι ευρύτερα αποδεκτές μονογονιδιακές μεταλλάξεις που συνδέονται με τη νόσο φέρουν τον προσδιορισμό “*PARK*”. Συνολικά στη λίστα ανήκουν 21 γονίδια, εκ των οποίων 3 προτείνονται ως παράγοντες κινδύνου, 2 αφορούν το ίδιο γονίδιο

για την παραγωγή της α-συνουκλεΐνης, 3 σχετίζονται με την εμφάνιση κλασικής παρκινσονικής παθολογίας, 3 σχετίζονται με την εμφάνιση συμπτωμάτων σε μικρότερη ηλικία, 6 δεν έχουν επιβεβαιωμένη συσχέτιση και τα υπόλοιπα σχετίζονται με την εμφάνιση ασυνήθιστων ή/και πολύπλοκων φαινοτύπων με παρκινσονικά, ωστόσο, χαρακτηριστικά [109]. Εκτός από τις μονογονιδιακές μεταλλάξεις, έχουν επίσης εντοπιστεί αρκετοί πολυμορφισμοί μονονουκλεοτιδίων (single nucleotide polymorphisms, SNPs) που σχετίζονται με την νόσο. Τα αποτελέσματα της μελέτης-ορόσημο του Nalls και των συνεργατών του, στην οποία μελετήθηκαν δεδομένα από πλήρεις αναλύσεις γονιδιώματος από 13.708 ασθενείς και 95.282 υγιή άτομα για έλεγχο, ανέδειξαν 28 στατιστικά σημαντικούς πολυμορφισμούς μεταξύ των δύο ομάδων [110]. Με την ανίχνευση αυτών των πολυμορφισμών, η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου υπολογίστηκε ότι ήταν 1,51 φορές μεγαλύτερη, καθιστώντας τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, αν και οι ακριβείς επιπτώσεις δεν είναι γνωστές για το σύνολο αυτών.

Οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες και ο τρόπος ζωής είναι η δεύτερη σημαντικότερη κατηγορία αιτίων που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση της νόσου. Η πρώτη ανακάλυψη επιβλαβούς συμπεριφοράς ήρθε το 1983, όταν παρατηρήθηκε ότι χρήστες ναρκωτικών ουσιών που είχαν εκτεθεί στην χημική ένωση *MPTP* (1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine), ανέπτυξαν παρκινσονικά συμπτώματα. Μάλιστα, η συγκεκριμένη ουσία εμφανίζει επιλεκτική τοξική δράση μόνο στους ντοπιμενεργικούς νευρώνες της μέλαινας ουσίας [111]. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην ανακάλυψη και άλλων επικίνδυνων ουσιών με παρόμοια δράση, που χρησιμοποιούνταν τότε συχνά ως συστατικά σε φυτοφάρμακα και ζιζανιοκτόνα. Αναλύσεις σε πληθυσμούς που διαβίωναν σε αγροτικές περιοχές, που ασχολούνταν με αγροτικά επαγγέλματα και κατανάλωναν νερό από τοπικά πηγάδια, έδειξαν αυξημένα ποσοστά της νόσου και πάνω από διπλάσια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισής της [112]. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε ζωικά πειράματα [113]. Άλλοι τοξικοί παράγοντες που έχουν εντοπιστεί, περιλαμβάνουν χλωριωμένους διαλύτες που χρησιμοποιούνταν στον καθαρισμό ρούχων, στην απολύμανση, στην κατασκευή τεχνητών υφασμάτων, σε ψυκτικά και λιπαντικά υγρά [113, 114]. Παρά την απαγόρευση στη χρήση αυτών των ουσιών, ο κίνδυνος

παραμένει, καθώς οι περισσότερες ενώσεις είναι περιβαλλοντικά ανθεκτικές και συγκεντρώνονται στο έδαφος και τα υπόγεια ύδατα.

Οι παραπάνω παραγόντες προκαλούν δυσλειτουργίες στα εσωτερικά σωματίδια των νευρώνων, οι οποίες φαίνεται ότι τελικά οδηγούν στην απώλειά τους. Τα πρώτα ευρήματα από πειραματικές μελέτες που ανέδειξαν την τοξική δράση της χημικής ένωσης *MPTP* και παρόμοιων ουσιών από φυτοφάρμακα, εντόπισαν ότι προκαλεί μιτοχονδριακές αλλοιώσεις στους νευρώνες της μέλαινας ουσίας και ειδικότερα στο σύμπλεγμα I της αναπνευστικής αλυσίδας, με αποτέλεσμα να μην καλύπτονται οι ενεργειακές τους ανάγκες και να εκφυλίζονται [118, 119]. Επίσης, μερικές από τις μονογονιδιακές μεταλλάξεις και τους πολυμορφισμούς επηρεάζουν τη φυσιολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων και την ικανότητα τους να διορθώνουν λάθη που συμβαίνουν κατά της διάρκειας της αντιγραφής του DNA [120]. Το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και με τους μηχανισμούς προστασίας των νευρώνων έναντι της αυξημένης συγκέντρωσης οξειδωτικών παραγόντων (οξειδωτικό stress), και της αποδόμησης πρωτεϊνών α-συνουκλεΐνης με λάθος αναδίπλωση (κύριο χαρακτηριστικό των σωματίων Lewy) [121]. Οι ντοπινεργικοί νευρώνες μάλιστα φαίνεται να είναι πιο επιρρεπείς, καθώς οι μεταβολικές τους ανάγκες οδηγούν στην παραγωγή μεγάλου αριθμού δραστικών ελευθέρων ριζών, με επικίνδυνες προεκτάσεις αν δεν εξουδετερωθούν, λόγω της έντονα οξειδωτικής τους δράσης. Συνεπώς, μικρές αποκλείσεις από τη φυσιολογική λειτουργία των μηχανισμών καταβολισμού, ελέγχου ή επιδιόρθωσης, φαίνεται να είναι σε θέση να πυροδοτήσει αλυσιδωτές αντιδράσεις με καταστρεπτικές συνέπειες. Ο ηλικιακός παράγοντας της νόσου αποτελεί μια ακόμη ένδειξη ότι αυτές οι πολυπαραγοντικές επιπτώσεις στο εσωτερικό των νευρώνων δρουν συσσωρευτικά, οδηγώντας τελικά στην απώλειά τους όταν ξεπεραστεί το όριο αντοχής τους.

Σε ό,τι αφορά τις καθημερινές συνήθειες και τον τρόπο ζωής, το κάπνισμα έχει επανειλημμένα βρεθεί ότι λειτουργεί αποτρεπτικά για την εμφάνιση της νόσου, με τους καπνιστές να έχουν ακόμα και κάτω από τις μισές πιθανότητες εμφάνισης συγκριτικά με μη καπνιστές, και την πιθανότητα μάλιστα να μειώνεται με την αύξηση της συχνότητας του καπνίσματος [115]. Η κατανάλωση καφέ, τσαγιού και γενικότερα καφεΐνης, φαίνεται επίσης ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, με την

πιθανότητα να μειώνεται κατά 60% στους άνδρες που καταναλώνουν πολλή καφεΐνη, ενώ μικρότερη επίδραση παρατηρήθηκε στις γυναίκες [116]. Τέλος, η φυσική άσκηση φαίνεται να εμφανίζει θετική επίδραση, μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου [117].

1.4.4 Εξέλιξη της νόσου Parkinson

Στην τυπική μορφή εξέλιξης της νόσου, τα κινητικά συμπτώματα εμφανίζονται στα άκρα της μίας πλευράς του σώματος και εξαπλώνονται στο υπόλοιπο σώμα με την πάροδο του χρόνου, ενώ αυξάνεται και η σοβαρότητά τους, οδηγώντας σε αναπηρίες και απώλεια της ανεξαρτησίας του ατόμου. Ωστόσο, και η μη κινητική συμπτωματολογία της νόσου έχει εξίσου σημαντικές επιπλοκές στην κατάσταση του ασθενούς, με πρόσφατες μελέτες που δείχνουν ότι οι ασθενείς με νόσο Parkinson έχουν αυξημένο κίνδυνο να βιώσουν νοητική πτώση, άνοια, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη και ψύχωση [122, 123]. Μπορούν να εντοπιστούν ορισμένοι βασικοί τύποι συμπτωματολογίας της νόσου, που χρησιμοποιούνται για να διαχωρίσουν ασθενείς μεταξύ αυτών που εμφανίζουν πρωταρχικά συμπτώματα έντονου τρόμου, έναντι άλλων που εμφανίζουν έντονα προβλήματα στάσης, ισορροπίας και βάδισης [124]. Αντίστοιχες ομάδες μπορούν να διακριθούν μεταξύ ασθενών που εμφανίζουν γνωστική εξασθένηση ή διαταραχές ύπνου [125]. Αυτές οι διαφορές στον φαινότυπο των συμπτωμάτων αυξάνουν την πολυπλοκότητα κατά την αξιολόγηση των ασθενών και δυσκολεύουν την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, ενώ, φαίνεται ότι επηρεάζουν σημαντικά και το ρυθμό εξέλιξης, περιπλέκοντας ακόμα περισσότερο τα πράγματα [126, 127]. Ως αποτέλεσμα, τα χαρακτηριστικά της νόσου μεταβάλλονται σημαντικά από ασθενή σε ασθενή, αφού τόσο τα κινητικά όσο και τα μη κινητικά συμπτώματα έχουν μεγάλη μεταβλητότητα στην συχνότητα εμφάνισης, αλλά και στον τρόπο εξέλιξής τους.

Η πρώτη προσπάθεια αξιολόγησης της εξέλιξης των συμπτωμάτων ήρθε με την κλίμακα Hoehn & Yahr, η οποία προτάθηκε το 1967 με σκοπό να καταγραφεί το αυξανόμενο επίπεδο αναπηρίας των ασθενών με νόσο Parkinson, αξιολογώντας τις περιοχές του σώματος που εμφανίζονται κινητικά συμπτώματα, την έντασή τους και το πώς επηρεάζουν τη φυσιολογική στάση του σώματος και την κίνηση [128]. Στην αρχική της μορφή, η κλίμακα περιλαμβάνει τα στάδια 1-5, με την αύξηση της τιμής

να δηλώνει επιδείνωση των συμπτωμάτων, περιορισμό των καθημερινών δραστηριοτήτων, μειωμένη ανεξαρτησία του ατόμου, μέχρι την πλήρη ανικανότητα μετακίνησης. Οι ασθενείς μεταβαίνουν από το ένα στάδιο στο επόμενο με την παρόδου του χρόνου, καθώς τα κινητικά συμπτώματα της νόσου γίνονται όλο και πιο σοβαρά. Πιο αναλυτικά, τα στάδια της κλίμακας Hoehn & Yahr είναι τα εξής:

Στάδιο 1: Τα κινητικά συμπτώματα περιορίζονται στη μια πλευρά του σώματος (δεξιά ή αριστερή), συνήθως με ελάχιστη ή καμία λειτουργική δυσλειτουργία. Ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει τρέμουλο, δυσκαμψία, βραδύτητα και ανεπάρκεια κίνησης στο χέρι ή/και το πόδι της πλευράς του σώματος που πλήττεται πρώτη.

Στάδιο 2: Αμφίπλευρη εμφάνιση κινητικών συμπτωμάτων, με εμπλοκή και της αντίθετης πλευράς του σώματος, ή εμφάνιση συμπτωμάτων στον άξονα του κορμού του σώματος, χωρίς όμως εξασθένηση της ισορροπίας. Τα αξονικά συμπτώματα κάνουν τον ασθενή αδέξιο και δύσκαμπτο, με μη φυσιολογική στάση σώματος, προκαλώντας μια γενικευμένη καθυστέρηση στην κίνηση, αλλά είναι ακόμα ικανός να πραγματοποιήσει όλες τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής.

Στάδιο 3: Εμφανίζονται τα πρώτα συμπτώματα μειωμένων αντανακλαστικών αποκατάστασης της ισορροπίας, καθώς ο ασθενής παρουσιάζει αδυναμία στο να εκτελέσει άμεσα, τις αυτόματες και ακούσιες κινήσεις που είναι απαραίτητες για την αποκατάσταση της ισορροπίας, ώστε να αποφευχθεί η πτώση. Η εκδήλωση ακόμα και μικρής αστάθειας είναι αρκετή για να δηλώσει τη μετάβαση από το Στάδιο 2 στο Στάδιο 3. Ο ασθενής εξακολουθεί, ωστόσο, να είναι πλήρως ανεξάρτητος στην καθημερινότητά του.

Στάδιο 4: Ο ασθενής είναι ακόμα σε θέση να περπατά και να στέκεται χωρίς βοήθεια, αλλά παρουσιάζει μεγάλη αστάθεια και αυξημένο βαθμό ανικανότητας. Δεν είναι σε θέση πλέον να ζήσει ανεξάρτητα, λόγω της ανάγκης για βοήθεια σε ορισμένες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Ανεξάρτητα από το πόσο δύσκολο είναι, ο ασθενής θεωρείται ότι μεταβαίνει στο Στάδιο 4 μόνο όταν δεν είναι σε θέση να ζει μόνος του.

Στάδιο 5: Ο ασθενής παραμένει καθηλωμένος στο κρεβάτι ή την αναπηρική καρέκλα, παρουσιάζοντας αδυναμία να σηκωθεί χωρίς βοήθεια. Επίσης, έχει την τάση να

πέφτει όταν στέκεται ή όταν στρίβει χωρίς να υποβοηθείται και, συνήθως, παρουσιάζονται παγώματα στη βάδιση. Σε αυτό το στάδιο ο ασθενής είναι απόλυτα εξαρτημένος από κάποιο άτομο για βοήθεια σε όλες τις καθημερινές δραστηριότητες και κινδυνεύει άμεσα όταν κινείται χωρίς κάποιον να τον συνοδεύει.

Σε μια προσπάθεια να γίνουν πιο διακριτά τα αρχικά στάδια της εξέλιξης της νόσου, όπου οι αλλαγές στα συμπτώματα δεν είναι το ίδιο εμφανείς, η αρχική έκδοση των πέντε σταδίων της κλίμακας Hoehn & Yahr αναθεωρήθηκε το 2004 εισάγοντας τα ενδιάμεσα Στάδια 1,5 και 2,5 [129]. Τα στάδια της αναθεωρημένης έκδοσης εμφανίζονται στον Πίνακα 2. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί για τη μετάβαση από το κάθε στάδιο της κλίμακας στο επόμενο, αξιολογήθηκε το 2010 σε μια πολυετή μελέτη που περιελάμβανε συνολικά 695 ασθενείς (57,3% άνδρες και 43,7% γυναίκες με μέση ηλικία τα 65,2 έτη) [130]. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι για το 50% των ασθενών, η μετάβαση ανά στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr χρειάστηκε:

- 20 μήνες από το Στάδιο 1 στο Στάδιο 2,
- 62 μήνες από το Στάδιο 2 στο Στάδιο 2,5,
- 25 μήνες από το Στάδιο 2,5 στο Στάδιο 3,
- 24 μήνες από το Στάδιο 3 στο Στάδιο 4, και
- 26 μήνες από το Στάδιο 4 στο Στάδιο 5.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η μετάβαση στο Στάδιο 3 σηματοδοτεί ένα σημαντικό ορόσημο στην εξελικτική πορεία της νόσου, διότι η εμφάνιση δυσκολιών στην διατήρηση της ισορροπίας και τη βάδιση οδηγεί σε αισθητή αναπηρία και περιορίζει

Πίνακας 2. Η αναθεωρημένη έκδοση της κλίμακας Hoehn & Yahr [129].

Στάδιο κλίμακας	Περιγραφή κλινικής εικόνας ασθενούς
Στάδιο 1	Μονόπλευρη εμφάνιση συμπτωμάτων.
Στάδιο 1,5	Μονόπλευρη και αξονική εμφάνιση συμπτωμάτων.
Στάδιο 2	Αμφίπλευρη εμφάνιση συμπτωμάτων χωρίς διαταραχή ισορροπίας.
Στάδιο 2,5	Αμφίπλευρη εμφάνιση ήπιων συμπτωμάτων με ικανότητα αυτόματης αποκατάστασης της ισορροπίας.
Στάδιο 3	Αμφίπλευρη εμφάνιση συμπτωμάτων μέτριας σοβαρότητας, μερική ορθοστατική αστάθεια, ο ασθενής παραμένει ανεξάρτητος.
Στάδιο 4	Σοβαρή αναπηρία, ο ασθενής είναι ακόμα ικανός να περπατά ή να στέκεται χωρίς βοήθεια.
Στάδιο 5	Καθηνυμένος/η σε αναπηρική καρέκλα ή στο κρεβάτι, εκτός εάν του παρασχεθεί βοήθεια.

την ικανότητα εκτέλεσης των βασικών καθημερινών δραστηριοτήτων, στερώντας την πλήρη ανεξαρτησία από τον ασθενή. Παράλληλα, τα συμπτώματα αυτά αυξάνουν κατά πολύ τον κίνδυνο πτώσης και καταγμάτων, ως συνέπεια αυτής, κάτι που ενδέχεται να αποφέρει ακόμα μεγαλύτερη αναπηρία στους ασθενείς, ή και να αποβούν μοιραίες. Το πλεονέκτημα της χρήσης της κλίμακας Hoehn & Yahr έγκειται στην απλότητά της, καθώς μπορεί να αναπαραστήσει με έναν μόνο αριθμό την τρέχουσα κατάσταση κάθε ασθενούς, ενώ το ιστορικό των μεταβάσεων μεταξύ των επιμέρους σταδίων παρέχει πληροφορίες για την ταχύτητα εξέλιξης της νόσου, διευκολύνοντας έτσι και την επικοινωνία μεταξύ των γιατρών.

Η κλίμακα Hoehn & Yahr όμως, παρουσιάζει σημαντική αδυναμία στην πλήρη αξιολόγηση των διαφορετικών κινητικών συμπτωμάτων της νόσου, αφού η εμφάνισή τους δεν είναι διακριτή σε κάθε επιμέρους στάδιο. Επίσης, δεν αξιολογούνται καθόλου οι μη κινητικές επιπλοκές. Για να καλυφθούν αυτές οι ανάγκες, και με σκοπό την πληρέστερη αξιολόγηση της κατάστασης των ασθενών λαμβάνοντας υπόψιν περισσότερες παραμέτρους, προτάθηκε η κλίμακα Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [131]. Η κλίμακα UPDRS έγινε άμεσα αποδεκτή από την ιατρική κοινότητα, καθώς έθετε τα πρότυπα για ένα εναρμονισμένο πλαίσιο αξιολόγησης των ασθενών, ανεξαρτήτως της κατάστασης και της εξέλιξης της νόσου. Αποτελεί σημείο αναφοράς στην αξιολόγηση των ασθενών και παραμένει, μέχρι και σήμερα, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κλίμακα σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο.

Η αναθεωρημένη έκδοση της κλίμακας UPDRS δημιουργήθηκε υπό την αιγίδα της Εταιρείας Κινητικών Διαταραχών (Movement Disorder Society, MDS), με βάση την κριτική και τα σχόλια τα οποία είχαν διατυπωθεί για την αρχική κλίμακα UPDRS [132].

Η κλίμακα MDS-UPDRS αποτελείται από τέσσερα επιμέρους τμήματα:

- **Τμήμα I:** Αξιολόγηση μη κινητικών επιπλοκών της καθημερινής ζωής. Το τμήμα εστιάζει στην επίπτωση των μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου στην καθημερινή διαβίωση των ασθενών. Αποτελείται συνολικά από 13 ερωτήσεις. Οι πρώτες 6 συμπληρώνονται από τον εξεταστή και εστιάζουν σε σύνθετες συμπεριφορές, ενώ οι επόμενες 7 αποτελούν κομμάτι του αυτό-συμπληρούμενου ερωτηματολογίου από τον ασθενή ή/και τον συνοδό του.
- **Τμήμα II:** Αξιολόγηση κινητικών επιπλοκών της καθημερινής ζωής. Το τμήμα

αυτό περιέχει ερωτήσεις, υπό τη μορφή ερωτηματολογίου, που αξιολογούν την επίπτωση των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου στην καθημερινή διαβίωση των ασθενών. Αποτελείται συνολικά από 13 ερωτήσεις, οι οποίες απαντώνται επίσης από τον ασθενή, με ή χωρίς τη βοήθεια συνοδού.

- **Τμήμα III:** Εξέταση κινητικότητας και κινητικών συμπτωμάτων. Το τμήμα αυτό αξιολογεί τα κινητικά συμπτώματα της νόσου, όπως αυτά βαθμολογούνται από τον εξεταστή παρατηρώντας τον ασθενή καθώς αυτός εκτελεί τις ασκήσεις του πρωτοκόλλου. Πριν την αξιολόγηση, σημειώνεται αν ο ασθενής είναι σε φαρμακευτική αγωγή για την θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου και, αν λαμβάνει ντοπαμίνη, ο χρόνος που μεσολάβησε από την τελευταία δόση, ώστε να διαχωριστεί η κλινική κατάστασή του σε: «ON», όταν ο ασθενής λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή και έχει καλή απάντηση ή «OFF», όταν ο ασθενής έχει πτωχή απάντηση, παρά την λήψη φαρμάκων. Υπάρχουν συνολικά 19 ερωτήσεις και βάση αυτών καθορίζεται στο τέλος και το στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr που αντιστοιχεί στην τρέχουσα κατάσταση του ασθενούς.
- **Τμήμα IV:** Αξιολόγηση κινητικών επιπλοκών από τη φαρμακευτική αγωγή. Στο τμήμα αυτό, ο εξεταστής χρησιμοποιεί πληροφορίες από το ιστορικό και την εξέταση για να αξιολογήσει τις κινητικές επιπλοκές (δηλ. δυσκινησίες, κινητικές διακυμάνσεις, δυστονία σε κατάσταση «OFF») από τη λήψη ντοπαμίνης. Το Τμήμα IV περιλαμβάνει συνολικά 6 ερωτήσεις, οι οποίες συμπληρώνονται από τον εξεταστή, αξιοποιώντας πληροφορίες τόσο από τον ασθενή όσο και από το συνοδό του.

Σε όλα τα τμήματα της κλίμακας MDS-UPDRS, η βαθμονόμηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων γίνεται με ακέραιους αριθμούς από 0 έως 4, με τις μεγαλύτερες τιμές να δηλώνουν εντονότερα ή σοβαρότερα συμπτώματα. Οι ερωτήσεις εστιάζουν και αξιολογούν το χρονικό διάστημα μέχρι και μία εβδομάδα πριν από την ημέρα εκτέλεσης της αξιολόγησης. Ένα μειονέκτημα της κλίμακας MDS-UPDRS αποτελεί ο σχετικά μεγάλος χρόνος που απαιτείται για να συμπληρωθούν όλα τα πεδία για την πλήρη αξιολόγηση των ασθενών και, ειδικά, όλων των επιμέρους κινητικών συμπτωμάτων στο Τμήμα III.

Από μελέτες placebo φαρμάκων, προέρχονται πληροφορίες σχετικά με την εξέλιξη της νόσου Parkinson σε ασθενείς χωρίς φαρμακευτική αγωγή, χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία της κλίμακας UPDRS για την αξιολόγηση της επιδείνωσης των κινητικών συμπτωμάτων και των καθημερινών δραστηριοτήτων της ζωής. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ετήσια αύξηση της συνολικής βαθμολογίας UPDRS μεταξύ 8-10 μονάδες/έτος, ενώ η επιμέρους βαθμολογία του Τμήματος III, που αξιολογεί μόνο τα κινητικά συμπτώματα, αυξήθηκε κατά 5-6 μονάδες/έτος αντίστοιχα [133-139]. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των ασθενών κάθε μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Μόνο στην μελέτη DATATOP η επιδείνωση των συμπτωμάτων φάνηκε να ξεφεύγει από τις παραπάνω τιμές, με την ετήσια αύξηση της συνολικής βαθμολογίας UPDRS στις +14 μονάδες/έτος και τη βαθμολογία του Τμήματος III στις +9 μονάδες/έτος, αντίστοιχα. Ενδεικτικά και για λόγους σύγκρισης, σε ασθενείς που λαμβάνουν ντοπαμινεργική θεραπεία, η αντίστοιχη μεταβολή στη συνολική βαθμολογία του Τμήματος III της κλίμακας UDPRS βρέθηκε περίπου στο μισό, με ρυθμό αύξησης +3,3 μονάδες/έτος [140]. Αξίζει να σημειωθεί επίσης, ότι η μεταβολή της βαθμολογίας ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που βρίσκονταν στα αρχικά στάδια της νόσου (Hoehn & Yahr 1-2,5), συγκριτικά με ασθενείς σε πιο προχωρημένα στάδια (Hoehn & Yahr 3-5). Υπάρχουν ωστόσο και αρκετοί ασθενείς οι οποίοι παρά τη φαρμακευτική αγωγή συνεχίζουν να εμφανίζουν ταχεία εξέλιξη των συμπτωμάτων, είτε επειδή δεν ανταποκρίνονται καλά στα διαθέσιμα φάρμακα, είτε επειδή η φύση της νόσου είναι πιο επιθετική.

Πίνακας 3. Ετήσιος ρυθμός επιδείνωσης συμπτωμάτων της νόσου Parkinson σε ασθενείς χωρίς φαρμακευτική αγωγή με βάση τη μεταβολή της βαθμολογίας της κλίμακας UPDRS (συνολική και Τμήμα III κινητικών συμπτωμάτων μόνο).

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια μελέτης (μήνες)	Ετήσια αύξηση συνολικής βαθμολογίας UPDRS	Ετήσια αύξηση βαθμολογίας UPDRS-III
DATATOP (1993), [133]	175	16	+14,02	+8,91
Lazabemide (1996), [134]	66	12	+8,1	+5,3
Coenzyme Q10 (2002), [135]	16	16	+8,99	+4,91
TEMPO (2004), [136]	138	6	+7,8	–
Ellidopa (2004), [137]	70	9,5	+9,66	+6,44
TCH346 (2006), [138]	71	12	+7,6	+5,2
PRECEPT (2007), [139]	145	21,4	+8,46	+5,64

1.5 Σκοπός διδακτορικής διατριβής

Η παρούσα διδακτορική διατριβή επικεντρώνεται στην ανάπτυξη αλγοριθμικών μοντέλων και μεθοδολογιών για την αντιμετώπιση βασικών προβλημάτων αξιολόγησης και διαχείρισης ασθενών που πάσχουν από επιληψία ή νόσο Parkinson. Πιο συγκεκριμένα, για περιπτώσεις ασθενών με επιληψία αναπτύχθηκαν δύο διαφορετικά συστήματα αξιολόγησης καταγραφών ΗΕΓ, με σκοπό την αυτόματη ανίχνευση και την πρόβλεψη των επιληπτικών κρίσεων. Το σύστημα αυτόματης αξιολόγησης σημάτων ΗΕΓ για την ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε χωρίς δεδομένα εκπαίδευσης, με 3 διαφορετικές μεθοδολογίες οι οποίες παρουσιάζονται στο κεφάλαιο 2. Οι μεθοδολογίες αναπτύχθηκαν ως εναλλακτική στην περιορισμένη διαθεσιμότητα ανοιχτών δεδομένων ΗΕΓ, η οποία περιορίζει την αποτελεσματική αξιολόγηση τεχνικών και αλγορίθμων μηχανικής μάθησης. Η σχεδίαση γίνεται με βάση το ιατρικό υπόβαθρο και τη σημειολογία του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων, χωρίς την προσαρμογή σε συγκεκριμένα δεδομένα εκπαίδευσης, με στόχο η απόδοσή τους να μπορεί εύκολα να αναπαραχθεί σε δεδομένα νέων ασθενών. Οι δύο πρώτες μεθοδολογίες σχεδιάστηκαν για να ανιχνεύουν όλους τους τύπους κρίσεων, με σκοπό να επιταχυνθεί η διαδικασία της οπτικής αξιολόγησης καταγραφών ΗΕΓ από το ιατρικό προσωπικό. Η τρίτη μεθοδολογία βασίζεται στο μοντέλο εξειδικευμένης ανίχνευσης κρίσεων και επικεντρώνεται μόνο στην ανίχνευση επιληπτικών αφαιρέσεων (absence seizures), με σκοπό την αποτελεσματικότερη διάκριση της επιληπτικής δραστηριότητας με τη χρήση πιο συγκεκριμένων κριτηρίων ανίχνευσης, στοχεύοντας σε υψηλή ευαισθησία και μικρό αριθμό λανθασμένων ανιχνεύσεων, βασικές απαιτήσεις για οποιοδήποτε σύστημα στοχεύει στη χρήση σε κλινικό περιβάλλον.

Ο έτερος τομέας αξιολόγησης του ΗΕΓ των ασθενών με επιληψία, αφορά στην πρόβλεψη επερχόμενων επιληπτικών κρίσεων. Το ιατρικό υπόβαθρο σε αυτόν τον τομέα είναι ακόμα θολό, και έτσι η μεθοδολογία αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας αλγορίθμους μηχανικής μάθησης. Σε αντίθεση με την ανίχνευση των κρίσεων, η μεθοδολογία πρόβλεψης κρίσεων βασίζεται στην εκπαίδευση εξατομικευμένων δικτύων Long-Short Term Memory, LSTM, καθώς οι προκριτικές αλλαγές στο ΗΕΓ κάθε ασθενούς δεν ακολουθούν ένα συγκεκριμένο πρότυπο, που μπορεί να γενικευθεί

εύκολα στο σύνολο του πληθυσμού των ασθενών. Το μοντέλο πρόβλεψης απευθύνεται σε ασθενείς που δεν καλύπτονται από τις διαθέσιμες φαρμακευτικές αγωγές και συνεχίζουν να εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες μη ελεγχόμενες κρίσεις (περίπου 30% του συνόλου των ασθενών). Η πρόβλεψη γίνεται με την αναγνώριση προκριτικών τμημάτων του ΗΕΓ από 15 λεπτά έως και 2 ώρες πριν την κάθε κρίση, παρέχοντας έγκαιρη προειδοποίηση στους ασθενείς και αρκετό χρόνο για να εφαρμοστούν προληπτικά μέτρα και συστήματα αποτροπής των κρίσεων [141].

Για τις περιπτώσεις ασθενών με νόσο Parkinson η διατριβή επικεντρώνεται στην ανάπτυξη μοντέλων μηχανικής μάθησης που συμβάλλουν στη βελτίωση της αξιολόγησης της τρέχουσας κατάστασης των ασθενών και στην εξαγωγή προγνωστικών παραγόντων. Αρχικά, προτείνεται ένα σύστημα υποστήριξης απόφασης, το οποίο χρησιμοποιεί τα πεδία από το Τμήμα ΙΙΙ της κλίμακας MDS-UPDRS για να προτείνει την κατάλληλη τιμή της κλίμακας Hoehn & Yahr. Λόγω της εξαιρετικά δεδομένης χρήσης των δύο κλιμάκων στην καθημερινή κλινική πράξη και της περιεκτικής αποτύπωσης της κινητικής κατάστασης του ασθενούς σε κάθε στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr, είναι ιδιαίτερα σημαντικό η κατηγοριοποίηση αυτή να γίνεται με μεγάλη ακρίβεια. Το προτεινόμενο σύστημα υποστήριξης απόφασης παρουσιάζεται στο κεφάλαιο 4 και στοχεύει στην αυτόματη ανάλυση των πεδίων αξιολόγησης των κινητικών συμπτωμάτων της κλίμακας MDS-UPDRS κάθε ασθενούς, προτείνοντας το καταλληλότερο στάδιο Hoehn & Yahr με βάση τα δεδομένα εκπαίδευσης, υποβοηθώντας μη εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό ή νευρολόγους ιατρούς με μικρή κλινική εμπειρία.

Τέλος, ένα από τα πλέον ενεργά αντικείμενα έρευνας γύρω από τη νόσο Parkinson εντοπίζεται στην αξιολόγηση της εξέλιξης των συμπτωμάτων της και την ανεύρεση δεικτών και παραγόντων που καθορίζουν ή/και επηρεάζουν την παρατηρούμενη συμπτωματολογία και, κυρίως, την ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων. Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζεται μια μεθοδολογία εξαγωγής προγνωστικών παραγόντων που μπορούν να διαχωρίσουν ασθενείς που εμφανίζουν ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων ή πρώιμη γνωστική εξασθένηση μετά τη διάγνωση της νόσου, χρησιμοποιώντας τεχνικές εξόρυξης και μηχανικής μάθησης. Οι προγνωστικοί παράγοντες προέρχονται από την αξιολόγηση διαφορετικών χαρακτηριστικών και

συμπτωμάτων της νόσου, από τα αρχικά ακόμα στάδια μετά τη διάγνωση, παρέχοντας έγκαιρη προειδοποίηση στο ιατρικό προσωπικό για την πιθανή ύπαρξη του φαινοτύπου ταχείας εξέλιξης, ώστε να σχεδιαστεί με μεγαλύτερη προσοχή το πλάνο διαχείρισης αυτών των ασθενών. Σκοπός της προτεινόμενης ανάλυσης είναι να εντοπιστούν τα αρχικά συμπτώματα που σχετίζονται με την μετέπειτα ταχύτερη εξέλιξη της νόσου, αλλά και ο διαχωρισμός των ασθενών αυτών να γίνεται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια. Επίσης, σημαντικό ρόλο έχει η διαλογή αυτή να γίνεται έγκαιρα και για αυτό η εξόρυξη των προγνωστικών παραγόντων γίνεται από αξιολογήσεις νεοδιαγνωσθέντων ασθενών.

1.6 Συνεισφορά διδακτορικής διατριβής

Τα ερευνητικά αντικείμενα στα οποία επικεντρώνεται η παρούσα διατριβή παρουσιάζουν έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον σε διεθνές επίπεδο, και οι προτεινόμενες μεθοδολογίες που υλοποιήθηκαν εστιάζουν σε ενεργά προβλήματα στον τομέα της αξιολόγησης και διαχείρισης ασθενών με επιληψία ή νόσο Parkinson. Όλες οι μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της διατριβής αποτελούν καινοτόμες προσεγγίσεις, που δεν είχαν μέχρι τώρα υλοποιηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, επεκτείνοντας προηγούμενα ευρήματα από αντίστοιχες μελέτες ή εισάγοντας νέες τεχνικές στην ανάλυση δεδομένων από ασθενείς με νευρολογικές ή νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

Πιο συγκεκριμένα, οι μεθοδολογίες ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων ήταν, κατά το χρόνο δημοσίευσής τους, οι μοναδικές στη διεθνή βιβλιογραφία στις οποίες μελετήθηκε η ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων με μεθόδους χωρίς επίβλεψη (unsupervised), εκπαίδευση ή ρύθμιση παραμέτρων ανίχνευσης. Ακόμα, οι μεθοδολογίες αξιολογήθηκαν με καταγραφές από δύο ανοιχτές βάσεις δεδομένων ΗΕΓ (CHB-MIT Scalp EEG Database και TUH Seizure Corpus), για εύκολη και άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων ανίχνευσης κρίσεων. Η ευαισθησία στην ανίχνευση όλων των τύπων κρίσεων ξεπερνάει το 90% και στις δύο βάσεις δεδομένων, ενώ επιληπτικές κρίσεις ανιχνεύτηκαν σε όλους τους ασθενείς, κάτι που δεν καταφέρνουν να επιτύχουν αντίστοιχα, προ-εκπαιδευμένα συστήματα αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων, ούτε και αντίστοιχα εμπορικά διαθέσιμα εργαλεία ανίχνευσης κρίσεων. Παρότι η σύγκριση δεν είναι ισάξια, η αναφορά σε εκπαιδευμένα συστήματα γίνεται

διότι, αφενός αποτελούν πρακτικά την εναλλακτική λύση, και αφετέρου πλήρεις αξιολογήσεις από αντίστοιχες μεθοδολογίες χωρίς εκπαίδευση απουσιάζουν από τη βιβλιογραφία. Ο αριθμός των λανθασμένων ανιχνεύσεων για τις προτεινόμενες μεθοδολογίες βρέθηκε συγκριτικά αυξημένος με 5,33-12,15 λάθη/ώρα ΗΕΓ, αλλά αυτό αντισταθμίζεται εν μέρει από την ικανότητα προσαρμογής τους σε δεδομένα ΗΕΓ διαφορετικών ασθενών (0-82 ετών), τα οποία συλλέχθηκαν με εντελώς διαφορετικές συνθήκες καταγραφής. Εξάλλου, το βασικό ζητούμενο της επιτάχυνσης της διαδικασίας οπτικού ελέγχου μεγάλου όγκου δεδομένων ΗΕΓ επιτυγχάνεται καθώς η συντριπτική πλειοψηφία των καταγραφών απορρίπτεται αυτόματα ως μη επιληπτική. Το πρόβλημα των λανθασμένων ανιχνεύσεων επιλύεται από το προτεινόμενο μοντέλο εξειδικευμένων υποσυστημάτων ανίχνευσης συγκεκριμένων τύπων κρίσεων. Η αρχή έγινε με το υποσύστημα ανίχνευσης επιληπτικών αφαιρέσεων κατάφερε να ανιχνεύει το 93,04% των κρίσεων με μόλις 0,189 λάθη/ώρα ΗΕΓ, ξεπερνώντας σε απόδοση ακόμα και αντίστοιχα εκπαιδευμένα συστήματα μηχανικής μάθησης. Τέλος, όλες οι μεθοδολογίες ανίχνευσης κρίσεων υλοποιήθηκαν στοχεύοντας στην άμεση προσαρμογή τους σε πραγματικές συνθήκες της καθημερινής κλινικής πράξης, αναλύοντας τα σήματα ΗΕΓ χωρίς να απαιτείται καμία παροχή πληροφορίας από τον χρήστη.

Σε ότι αφορά την πρόβλεψη επερχόμενων κρίσεων, εισάγεται στην παρούσα διατριβή για πρώτη φορά η χρήση αλγορίθμων βαθιάς μάθησης, και συγκεκριμένα το μοντέλο νευρωνικών δικτύων Long Short-Term Memory (LSTM), με στόχο την αυτόματη αναγνώριση και ταξινόμηση των προκριτικών προτύπων στο ΗΕΓ των ασθενών. Η αξιολόγηση έγινε επίσης με ανοιχτά δεδομένα (βάση CHB-MIT) για την ευκολότερη σύγκριση των αποτελεσμάτων με τη διεθνή βιβλιογραφία. Συγκριτικά με πιο απλούς αλγορίθμους μηχανικής μάθησης άλλα και μοντέλα βαθιάς μάθησης όπως τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolutional Neural Networks, CNNs), που είχαν προηγουμένως χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία, το προτεινόμενο μοντέλο LSTM, σε συνδυασμό με την εξαγωγή βασικών χαρακτηριστικών ανάλυσης του ΗΕΓ, εμφανίζει σημαντικά καλύτερη απόδοση στην ακρίβεια πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων. Τα αποτελέσματα έδειξαν επιτυχή πρόβλεψη όλων των κρίσεων για όλους τους ασθενείς, με τον αριθμό των λανθασμένων προβλέψεων να κυμαίνεται από

0,11-0,02 λάθη/ώρα ΗΕΓ, ανάλογα με τη διάρκεια του χρονικού ορίζοντα πρόβλεψης (από 15 λεπτά έως 2 ώρες), ξεπερνώντας σε απόδοση αντίστοιχες μεθοδολογίες από προηγούμενες μελέτες της βιβλιογραφίας.

Για την αξιολόγηση των ασθενών με νόσο Parkinson, εισάγονται στην παρούσα διδακτορική διατριβή μοντέλα ανάλυσης που βασίζονται σε τεχνικές μηχανικής μάθησης, για την εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων ταχύτερης εξέλιξης της νόσου και την δημιουργία συστημάτων υποστήριξης απόφασης για την αξιολόγηση της τρέχουσας κατάστασης των ασθενών. Το σύστημα υποστήριξης απόφασης εστιάζει στην κατηγοριοποίηση των ασθενών στο κατάλληλο στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr, και αποτελεί την πρώτη σχετική μεθοδολογία που χρησιμοποιεί μηχανική μάθηση για τον σκοπό αυτό. Η αξιολόγηση του συστήματος έγινε με ανοιχτά δεδομένα (βάση PPMI), με τη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης να φτάνει το 87%, ξεπερνώντας αντίστοιχα μοντέλα κατηγοριοποίησης που βασίζονταν σε εμπειρικούς κανόνες. Το προτεινόμενο σύστημα μπορεί να βρει άμεση εφαρμογή στην κλινική πράξη, περιορίζοντας τα λάθη κατά την αξιολόγηση ασθενών με νόσο Parkinson και την καταγραφή των βασικών κινητικών ορόσημων στην εξελικτική πορεία της νόσου, όπως αυτά εντοπίζονται ανά στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr.

Τέλος, στην ανάλυση για την εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων χρησιμοποιήθηκε ένα ευρύ σύνολο με περίπου 600 διαφορετικά χαρακτηριστικά αξιολόγησης της αρχικής συμπτωματολογίας των ασθενών, μετά τη διάγνωση της νόσου. Η εισαγωγή των τεχνικών εξόρυξης της μηχανικής μάθησης αποτελεί επίσης καινοτομία της παρούσας διατριβής, καθώς στον τομέα αυτό κυριαρχεί η στατιστική ανάλυση των δεδομένων αξιολόγησης. Η χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης επιτρέπει την πολυπαραγοντική ανάλυση όλων των αρχικών συμπτωμάτων, με στόχο τον εντοπισμό κρυφών συσχετίσεων, κάτι που έλλειπε από τις περισσότερες αντίστοιχες μελέτες στατιστικής ανάλυσης της βιβλιογραφίας. Αναλύοντας τα πρώτα 4-5 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών, η ακρίβεια ταξινόμησης όσων εμφάνισαν ταχύτερη εξέλιξη ή πρώιμη γνωστική έκπτωση από τα αρχικά ακόμα στάδια αμέσως μετά τη διάγνωση της νόσου κυμαινόταν από 80-100%, ανάλογα με τη μέθοδο αξιολόγησης. Τα αποτελέσματα σχετικά με τους καλύτερους προγνωστικούς παράγοντες ενισχύουν αντίστοιχα ευρήματα προηγούμενων μελετών, υποδεικνύοντας τη

σημασία των αρχικών μη κινητικών συμπτωμάτων στη μετέπειτα εξελικτική πορεία της νόσου. Οι εξαγόμενοι δείκτες μπορούν να δηλώσουν την ταχύτερη εξέλιξη από τα αρχικά ακόμα στάδια της νόσου Parkinson σε διάστημα μερικών μόλις μηνών μετά τη διάγνωση, προειδοποιώντας άμεσα για την ύπαρξη του φαινοτύπου ταχείας εξέλιξης της νόσου.

Κεφάλαιο 2. Ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων χωρίς επίβλεψη

2.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

2.2 Ανίχνευση κρίσεων βάσει ρυθμικής δραστηριότητας

2.3 Ανίχνευση κρίσεων βάσει ρυθμικής δραστηριότητας και αιχμών σήματος ΗΕΓ

2.4 Μοντέλο εξειδικευμένων υποσυστημάτων ανίχνευσης κρίσεων – Επιληπτικές αφαιρέσεις

2.5 Συζήτηση

Λόγω του μικρού λειτουργικού τους κόστους, οι συνεχείς καταγραφές ΗΕΓ κερδίζουν συνεχώς έδαφος στην καθημερινή κλινική αξιολόγηση ατόμων με διαγνωσμένη ή μη επιληψία. Παρά τα πολλά πλεονεκτήματά τους, το μεγαλύτερο πρόβλημα των συνεχών καταγραφών είναι ότι παράγουν έναν τεράστιο όγκο από σήματα, τα οποία πρέπει μετέπειτα να αξιολογηθούν με οπτικό έλεγχο λεπτό προς λεπτό από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό για τον εντοπισμό της ύπαρξης επιληπτικής δραστηριότητας. Σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η διαδικασία της αξιολόγησης του ΗΕΓ, σχεδόν το σύνολο των τεχνικών και αλγορίθμων μηχανικής μάθησης έχει βρει πεδίο εφαρμογής στο πρόβλημα της αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων και της ανάλυσης του ΗΕΓ. Το μειονέκτημα των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης είναι ότι χρειάζονται αξιολογημένα δεδομένα, ώστε να μπορέσουν να εκπαιδευτούν. Με βάση τη βιβλιογραφία, έχειδειχθεί ότι η ικανότητα ανίχνευσης κρίσεων τέτοιων συστημάτων είναι πολύ αξιόλογη, ενώ και ο μικρός ρυθμός λάθος ανιχνεύσεων συνιστά υψηλά επίπεδα διακριτικής ικανότητας, σε σχέση με τα μη επιληπτικά τμήματα του ΗΕΓ [54]. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις απαιτούνται δεδομένα από τον ίδιο τον ασθενή για την εκπαίδευση του συστήματος πριν να είναι σε θέση να λειτουργήσει ο αλγόριθμος ανίχνευσης, μειώνει σε μεγάλο βαθμό το πεδίο εφαρμογής των τεχνικών αυτών, ειδικά αν η διαδικασία πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε φορά που ένας νέος ασθενής πρέπει να αξιολογηθεί. Αυτός είναι και ένας σημαντικός λόγος που τέτοια συστήματα αυτόματης ανίχνευσης έχουν παραμείνει περισσότερο σε ερευνητικό πεδίο και αντιμετωπίζονται με σχετική

δυσπιστία από την ιατρική κοινότητα. Επίσης, είναι συχνό φαινόμενο τα συστήματα αυτά να αποτυγχάνουν να εντοπίσουν επιληπτική δραστηριότητα σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα να προκαλούν περαιτέρω σύγχυση στο ιατρικό προσωπικό για την αξιοπιστία τους και προβληματισμό για την εισαγωγή τους στην καθημερινή τους ρουτίνα αξιολόγησης ασθενών.

Σε μία προσπάθεια να ξεπεραστούν αυτά τα ζητήματα, αναπτύχθηκαν μεθοδολογίες ανίχνευσης που δεν εξειδικεύονται σε κάθε ασθενή ξεχωριστά, αλλά μαθαίνουν πιο γενικευμένες πληροφορίες σχετικά με διαφορετικούς τύπους επιληπτικών κρίσεων, από διαφορετικούς ασθενείς. Όπως αναμένεται, η ακρίβεια ανίχνευσης κρίσεων είναι μειωμένη σε σχέση με την ανά ασθενή εκπαίδευση, αλλά τα συστήματα αυτά μπορούν πλέον να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση νέων ασθενών, χωρίς να χρειάζεται να εκπαιδευτούν εκ νέου (out-of-sample validation). Τα συστήματα αυτά ωστόσο, είναι πιο κοντά στις πραγματικές συνθήκες που θα κληθούν να αντιμετωπίσουν αν μεταφερθούν στο κλινικό περιβάλλον, έχοντας έτσι σαφές προβάδισμα και άμεσα πρακτικό αντίκτυπο στο πρόβλημα που καλούνται να επιλύσουν. Ως εναλλακτική λύση, στη διατριβή αυτή προτείνονται μεθοδολογίες αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικής δραστηριότητας χωρίς επίβλεψη (unsupervised), που δεν χρησιμοποιούν δεδομένα εκπαίδευσης, αλλά αξιοποιούν τις ιατρικές περιγραφές για τη δημιουργία κριτηρίων ανίχνευσης, τα οποία προσεγγίζουν την τυπική σημειολογία των επιληπτικών κρίσεων. Οι μεθοδολογίες αυτές είναι οι πρώτες που δημοσιεύτηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία και αξιολογούνται με ανοιχτά δεδομένα ΗΕΓ, ώστε να είναι εύκολα συγκρίσιμες.

2.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

2.1.1 Ανίχνευση κρίσεων με μηχανική μάθηση

Χρησιμοποιώντας αλγορίθμους μηχανικής μάθησης αναπτύχθηκε ένα τέτοιο σύστημα αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων, το οποίο ταξινομεί μικρά τμήματα του ΗΕΓ σε επιληπτικά ή μη επιληπτικά, μέσα από την εξαγωγή χαρακτηριστικών [142]. Τα χαρακτηριστικά εξήχθησαν χρησιμοποιώντας μετασχηματισμό με Wavelets σε διακριτή μορφή, ο οποίος παρείχε πληροφορίες για την ενέργεια του σήματος σε πέντε διαφορετικά εύρη συχνοτήτων (δηλ. 50–100 Hz, 25–50 Hz, 12–25 Hz, 6–12 Hz και 3–6 Hz). Η πιθανότητα κάθε τμήματος του ΗΕΓ να ανήκει σε μία από τις δύο

κλάσεις εκτιμήθηκε με τη χρήση της Μπαγεσιανής πιθανοτικής μεθόδου. Για την εκπαίδευση του συστήματος χρησιμοποιήθηκαν καταγραφές ΗΕΓ από 28 ασθενείς, συνολικής διάρκειας 652 ωρών, στα οποία περιέχονταν 126 επιληπτικές κρίσεις. Αντίστοιχα, για την αξιολόγηση του συστήματος χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 16 ασθενείς, με συνολική διάρκεια 360 ώρες και 126 κρίσεις. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 76% των κρίσεων ανιχνεύθηκε επιτυχώς, ενώ κατά μέσο όρο ο ρυθμός των λανθασμένων ανιχνεύσεων έφτασε τις 0,34 λάθος ανιχνεύσεις/ώρα.

Σε μια παρόμοια μεθοδολογία, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν ένα σύνολο από 55 χαρακτηριστικά, εξαγόμενα από τμήματα διάρκειας 8 δευτερολέπτων, για να εκπαιδεύσουν ένα μοντέλο που βασίζεται σε Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM), για το διαχωρισμό των επιληπτικών τμημάτων [143]. Η εκπαίδευση και η αξιολόγηση έγινε σε δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από νεογνά, ηλικίας μερικών εβδομάδων. Το σύστημα είχε αρχικά εκπαιδευτεί με καταγραφές ΗΕΓ διάρκειας 1.467 ωρών, που περιείχαν 1.389 κρίσεις από 38 νεογνά (18 με κρίσεις), ενώ για την αξιολόγηση συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη δεδομένα από ακόμα 70 νεογνά, εκ των οποίων τα 35 εμφάνισαν συνολικά 2.061 επιληπτικές κρίσεις σε 4.060 ώρες συνεχούς καταγραφής ΗΕΓ. Κατά μέσο όρο, το 75% των κρίσεων των δεδομένων αξιολόγησης εντοπίστηκε επιτυχώς, με τον ρυθμό των λάθος ανιχνεύσεων να φτάνει τα 0,36 λάθη/ώρα. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν επιτευχθεί από την ίδια ομάδα σε μια προγενέστερη μελέτη [144], χρησιμοποιώντας για την αξιολόγηση καταγραφές ΗΕΓ από 51 νεογνά (24 με κρίσεις), με συνολική διάρκεια 2.540 ώρες και 1.142 επιληπτικές κρίσεις. Το σύστημα είχε τότε ανιχνεύσει το 71% των κρίσεων, κάνοντας κατά μέσο όρο 0,25 λάθος ανιχνεύσεις/ώρα.

2.1.2 Ανίχνευση κρίσεων με κανόνες

Μια εναλλακτική στη χρήση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης είναι ο σχεδιασμός μίας μεθοδολογίας ανίχνευσης κρίσεων που βασίζεται σε κανόνες, οι οποίοι είναι κατάλληλα διαμορφωμένοι για να ενεργοποιούνται όταν ένα τμήμα του ΗΕΓ έχει χαρακτηριστικά που το καθιστούν πολύ πιθανό να περιέχει επιληπτική δραστηριότητα. Συνήθως, αυτοί οι κανόνες διαμορφώνονται αξιοποιώντας την ιατρική γνώση, σε μια προσπάθεια να κωδικοποιήσουν τα αναμενόμενα χαρακτηριστικά του ΗΕΓ κατά την εμφάνιση μια κρίσης.

Μια από τις πρώτες μεθοδολογίες ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων με κανόνες δημοσιεύτηκε το 1982 και σχεδιάστηκε να αναγνωρίζει τις διαφορές που εμφανίζονται στο ΗΕΓ λόγω της επιληπτικής δραστηριότητας, συγκρίνοντας το ΗΕΓ από ένα τρέχον παράθυρο, με την αντίστοιχη μορφή του σήματος σε ένα παράθυρο το οποίο προηγούνταν κατά 12 δευτερόλεπτα [145]. Το ΗΕΓ συγκρινόταν ανά κανάλι, για να ανιχνευθούν διαφορές στο πλάτος των κυματομορφών και στα συχνοτικά τους περιεχόμενα, που όταν ξεπερνούσαν κάποια προκαθορισμένα κατώφλια, τα αντίστοιχα τμήματα του ΗΕΓ σημειώνονταν ως επιληπτικά. Οι τιμές των κατωφλίων για την κάθε παράμετρο και οι κανόνες ενεργοποίησης του συστήματος ανίχνευσης είχαν οριστεί εμπειρικά. Μεταγενέστερα, η μεθοδολογία βελτιώθηκε εισάγοντας στην ανάλυση και το τμήμα του σήματος αμέσως μετά το τρέχον παράθυρο, εκτός από αυτό που προηγούταν [146]. Οι συγκεκριμένες μελέτες ήταν καθοριστικής σημασίας για να αναδείξουν την δυναμική του κλάδου της αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων, στα τότε πρώιμα του στάδια, προσελκύοντας το ερευνητικό ενδιαφέρον.

Πιο πρόσφατα, προτάθηκε μια μεθοδολογία που εντόπιζε τις επιληπτικές κρίσεις, ανιχνεύοντας την αύξηση της ενέργειας που εμφανίζεται στο ΗΕΓ κατά την έναρξή τους και καθώς εξελίσσονται [147]. Το φάσμα ενδιαφέροντος εντοπίστηκε μεταξύ των συχνοτήτων 3-12 Hz και 12-18 Hz και υπολογίστηκε με τη χρήση του μετασχηματισμού Fourier. Όταν οι ενέργειες ξεπερνούσαν τις προκαθορισμένες τιμές, όπως είχαν καθοριστεί κατά την εκπαίδευση με 10 ασθενείς για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα, ενεργοποιούνταν το σύστημα ανίχνευσης. Η αξιολόγηση της μεθοδολογίας έγινε χρησιμοποιώντας καταγραφές ΗΕΓ από 19 ασθενείς, διάρκειας 3.248 ωρών, που περιείχαν συνολικά 148 κρίσεις. Το 90,9% των κρίσεων ανιχνεύθηκε με επιτυχία με κατά μέσο όρο 0,29 λάθος ανιχνεύσεις/ώρα, χρησιμοποιώντας το φάσμα των 3-12 Hz. Σε μια μεταγενέστερη έκδοση της μεθοδολογίας [148], τα κατώφλια ανίχνευσης μεταβάλλονταν δυναμικά αντί να έχουν προκαθορισμένες τιμές. Η ευαισθησία του συστήματος μειώθηκε στο 87,3%, με ελαφρώς καλύτερο ρυθμό λανθασμένων ανιχνεύσεων στα 0,22 λάθη/ώρα. Το δείγμα της αξιολόγησης ήταν σαφώς μεγαλύτερο με 159 ασθενείς και συνολικά 25.278 ώρες καταγραφών ΗΕΓ, που περιείχαν 794 κρίσεις. Ένας σημαντικός περιορισμός και στις δύο μελέτες ήταν ότι δεν μπορούσαν να ανιχνεύσουν κρίσεις με διάρκεια μικρότερη από 10

δευτερόλεπτα, αλλά και κρίσεις με μικρή συγκέντρωση ενέργειας.

Σε μια πιο σύνθετη μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε ένα δίκτυο από βαθμίδες αξιολόγησης τμημάτων του ΗΕΓ, που αποτελούταν από διάφορους κανόνες, οι οποίοι εξέταζαν ποσοτικά ή και πιο ποιοτικά το ΗΕΓ για την ανίχνευση των κρίσεων [149]. Η κάθε βαθμίδα είχε σχεδιαστεί για μια συγκεκριμένη λειτουργία, από την ανίχνευση επιληπτικών προτύπων και την απόρριψη θορύβου, μέχρι την αξιολόγηση της ποιότητας των κρίσεων. Η μεθοδολογία προσαρμόστηκε σε ένα δείγμα από 41 καταγραφές (οι 21 περιείχαν κρίσεις) και αξιολογήθηκε μετέπειτα, χρησιμοποιώντας συνολικά 121 ώρες καταγραφής από 76 άτομα, εκ των οποίων τα 28 εμφάνισαν 206 κρίσεις. Η ευαισθησία του αλγορίθμου βρέθηκε στο 79,8% με 0,78 λάθος ανιχνεύσεις να ώρα ΗΕΓ, κατά μέσο όρο.

Ο αλγόριθμος *Reveal* είναι από τις πιο γνωστές μεθοδολογίες αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων. Βασίζεται στη συχνотική ανάλυση μικρών τμημάτων του ΗΕΓ για την εξαγωγή χαρακτηριστικών σχετικά με την ρυθμική δραστηριότητα, συνδυάζοντας μηχανική μάθηση και ένα σύνολο από κανόνες για την αναγνώριση των κρίσεων [150]. Αποτελεί πλέον εμπορικό λογισμικό ανίχνευσης κρίσεων (*Persyst*), και μια πρόσφατη έκδοσή του αξιολογήθηκε για την απόδοσή του κάτω από διαφορετικές συνθήκες εγκεφαλικής δραστηριότητας [151]. Από τις 268 κρίσεις που περιείχονταν σε 82,7 ώρες καταγραφών ΗΕΓ, ανιχνεύθηκε το 76,1% ενώ το σύστημα έκανε κατά μέσο όρο 0,97 λάθος ανιχνεύσεις/ώρα. Ένα παρόμοιο σύστημα ανίχνευσης κρίσεων είναι το *IdentEvent* [152], το οποίο βασίζεται σε ένα σύνολο από κριτήρια που αξιολογούν την πιθανότητα κάθε επιμέρους τμήματος του ΗΕΓ (διάρκειας περίπου 5 δευτερολέπτων) να περιέχει επιληπτική δραστηριότητα. Αφού εκπαιδεύτηκε με δεδομένα από 47 ασθενείς, με συνολική διάρκεια 3.653 ώρες και 141 κρίσεις για να ρυθμιστούν οι παράμετροι και τα κατώφλια ανίχνευσης, το *IdentEvent* ανίχνευσε το 79,5% των κρίσεων από ένα ξεχωριστό δείγμα 55 ασθενών με 146 κρίσεις με 0,08 λάθη/ώρα (διάρκεια ΗΕΓ περίπου 1.200 ώρες). Με το ίδιο δείγμα οι ερευνητές αξιολόγησαν και τον αλγόριθμο *Persyst/Reveal*, ο οποίος αναγνώρισε το 80,8% των κρίσεων με μεγαλύτερο αριθμό λανθασμένων ανιχνεύσεων στα 0,54 λάθη/ώρα, αντίστοιχα.

Τέλος, μια ακόμα μεθοδολογία για την αυτόματη ανίχνευση κρίσεων αποτελεί το

σύστημα *EpiScan*, το οποίο βασίζεται επίσης στη συχνοτική ανάλυση του σήματος, ενώ περιέχει και ειδικά δίκτυα απόρριψης τμημάτων του ΗΕΓ που περιέχουν πρότυπα παρόμοια με τα αντίστοιχα επιληπτικά, αν και δεν είναι [153]. Μετά την εκπαίδευση με δεδομένα 310 ασθενών, το *EpiScan* αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας καταγραφές ΗΕΓ από 3 διαφορετικά κέντρα, με συνολική διάρκεια 15.684 ώρες από 205 ασθενείς (94 με κρίσεις) οι οποίες περιείχαν 526 κρίσεις. Κατά μέσο όρο, το *EpiScan* ανίχνευσε τις κρίσεις με ευαισθησία 81% και 0,3 λάθος ανιχνεύσεις ανά ώρα ΗΕΓ. Για τα ίδια δεδομένα αξιολόγησης, το *Persyst* σημείωσε 75% ευαισθησία και 0,41 λάθη/ώρα.

2.2 Ανίχνευση κρίσεων βάσει ρυθμικής δραστηριότητας

Η προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης κρίσεων χωρίς επίβλεψη που αναπτύχθηκε στη μελέτη [154], βασίζεται σε τέσσερις συνθήκες με τις οποίες εξετάζεται η σχετική κατανομή της ενέργειας του σήματος ΗΕΓ στο εύρος συχνοτήτων 1-13 Hz, που αντιστοιχεί στους βασικούς ρυθμούς δ , θ και α , οι οποίοι παρουσιάστηκαν στην ενότητα 1.3.3. Σε σχέση με τις μεθοδολογίες της βιβλιογραφίας που παρουσιάστηκαν παραπάνω, οι συνθήκες ανίχνευσης των κρίσεων της προτεινόμενης μεθοδολογίας είναι πιο απλές και δεν χρησιμοποιήθηκαν καθόλου δεδομένα εκπαίδευσης ή πληροφορίες ασθενών για την περαιτέρω παραμετροποίηση των κριτηρίων ανίχνευσης. Σχεδιάστηκαν αξιοποιώντας τη διαθέσιμη γνώση και τις σχετικές με τη γενική σημειολογία των επιληπτικών κρίσεων περιγραφές, με κύριο σκοπό να μπορούν να εφαρμοστούν απευθείας στις καταγραφές ΗΕΓ των ασθενών χωρίς να απαιτείται παρέμβαση από τον χρήστη (δηλ. το ιατρικό προσωπικό). Ο πρωταρχικός στόχος του συστήματος είναι να προσφέρει υψηλά ποσοστά ανίχνευσης κρίσεων, μειώνοντας δραστικά τον απαιτούμενο χρόνο για την πλήρη αξιολόγηση συνεχών καταγραφών ΗΕΓ μεγάλης διάρκειας.

Όπως και στις μελέτες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, η προτεινόμενη μεθοδολογία αναλύει όλες τις καταγραφές του ασθενούς και επιστρέφει τα τμήματα του ΗΕΓ που εντοπίστηκαν ως πιθανές επιληπτικές κρίσεις. Το ιατρικό προσωπικό χρειάζεται να επιθεωρήσει μόνο τα επιλεγμένα τμήματα για να επικυρώσει την ύπαρξη επιληπτικής δραστηριότητας σε αυτά και όχι το σύνολο των καταγραφών, επιταχύνοντας τη διαδικασία αξιολόγησης. Εκτός λοιπόν από την τελική επικύρωση

των προτεινόμενων τμημάτων του ΗΕΓ, καμία άλλη παρέμβαση δεν απαιτείται από τον χρήστη. Σε αντίθεση όμως με τη βιβλιογραφία, δεν χρησιμοποιούνται κανενός τύπου δεδομένα ΗΕΓ για την εκπαίδευση ή την μικρορύθμιση παραμέτρων, τόσο κατά τον σχεδιασμό των μεθόδων όσο και την υλοποίησή τους.

2.2.1 Ιατρικό υπόβαθρο μεθοδολογίας

Η βάση για το σχεδιασμό της μεθοδολογίας είναι οι ιατρικές περιγραφές των κρίσεων, ο τρόπος αξιολόγησης του ΗΕΓ, αλλά και ευρήματα από προηγούμενες μελέτες σχετικές με την ανίχνευση κρίσεων. Αρχικά, από την ανάλυση που παρουσιάστηκε στις ενότητες 1.3.3 και 1.3.4 και τη μέχρι τώρα κατανόηση του πώς αποτυπώνονται οι διάφορες λειτουργίες του εγκεφάλου στο ΗΕΓ, προκύπτει πως είτε πρόκειται για φυσιολογική εγκεφαλική δραστηριότητα, είτε για επιληπτική δραστηριότητα, το πιο χρήσιμο εύρος του φάσματος του ΗΕΓ εντοπίζεται κυρίως στα χαμηλότερα συχνοτικά περιεχόμενά του. Έτσι, αν για παράδειγμα εξετάσουμε τους καθιερωμένους εγκεφαλικούς ρυθμούς, που δεν σχετίζονται αποκλειστικά με επιληπτική δραστηριότητα, θα δούμε ότι τέσσερις στους πέντε ρυθμούς αντιστοιχούν στο εύρος συχνοτήτων 1-30 Hz και, μάλιστα, οι τρεις από αυτούς παρουσιάζουν ακόμα πιο περιορισμένο εύρος ενδιαφέροντος μέχρι τα 13 Hz. Αντιθέτως, όλο το εύρος συχνοτήτων πάνω από τα 30 Hz αντιστοιχίζεται στον γ ρυθμό, και οι εγκεφαλικές λειτουργίες που αντικατοπτρίζονται σε αυτό, δεν είναι εντελώς ξεκάθαρες. Αυτή η μεγάλη συγκέντρωση διαφορετικών εκφάνσεων εγκεφαλικής δραστηριότητας στις χαμηλότερες συχνότητες είναι η πρώτη ένδειξη ότι σε αυτό το φάσμα πρέπει να επικεντρωθεί και η ανάλυση για την εξαγωγή χρήσιμων πληροφοριών από το ΗΕΓ.

Επιπλέον, εξετάζοντας το ΗΕΓ επιληπτικών ασθενών κατά τη διάρκεια των κρίσεων, φαίνεται ότι τα περισσότερα τυπικά πρότυπα που εμφανίζονται, περιέχουν κατά κύριο λόγο συμπλέγματα από αιχμές, κύματα ή/και το συνδυασμό αιχμής-κύματος, τα οποία, ανάλογα με τον τύπο της κρίσης, μπορεί να εμφανίζονται εστιακά, σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, ή πιο γενικευμένα. Με βάση την ιατρική σημειολογία των κρίσεων, τα περισσότερα από αυτά τα πρότυπα συμπεριλαμβάνουν πρότυπα εκφορτίσεων αιχμής-κύματος μεταξύ 3-12 Hz [32, 33, 155, 156]. Το ιατρικό υπόβαθρο υποστηρίζεται και από τα ευρήματα προηγούμενων μεθοδολογιών

ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων, στις οποίες επίσης δείχθηκε ότι η δραστηριότητα του ΗΕΓ εντός της ζώνης των χαμηλών συχνοτήτων είναι πολύ πιο έντονη κατά τη διάρκεια των κρίσεων [157, 158]. Εξάλλου, η ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων μέσω της ανάλυσης της ρυθμικής δραστηριότητας και των συχνοτικών περιεχομένων του σήματος ΗΕΓ φαίνεται ότι είναι ο πιο αξιόπιστος τρόπος ανίχνευσης, καθώς στη συντριπτική πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας, οι μεθοδολογίες ανίχνευσης κρίσεων βασίστηκαν στην ανάλυση του φάσματος των σημάτων ΗΕΓ των ασθενών [54, 159-161].

Αξιοποιώντας λοιπόν τα στοιχεία που προκύπτουν τόσο από ιατρικής πλευράς όσο και από ευρήματα προηγούμενων μεθοδολογιών ανάλυσης του επιληπτικού ΗΕΓ, η προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης κρίσεων επικεντρώνεται στην ανάλυση της εγκεφαλικής δραστηριότητας των χαμηλών συχνοτήτων, που αντιστοιχεί στους τρεις βασικούς ρυθμούς δ (≤ 3 Hz), θ (4-7 Hz) και α (8-13 Hz), εισάγοντας ένα καινοτόμο σύνολο τεσσάρων συνθηκών, οι οποίες μπορούν να διακρίνουν τα τμήματα του ΗΕΓ που είναι πιθανότερο να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα. Η ρυθμική δραστηριότητα σε κάθε ρυθμό εξάγεται από το φάσμα του ΗΕΓ και ποσοτικοποιείται από την κατανομή της ενέργειας που αντιστοιχεί στο αντίστοιχο εύρος ζώνης συχνοτήτων.

2.2.2 Ανάλυση φάσματος σημάτων ΗΕΓ

Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει τον υπολογισμό των συχνοτικών περιεχομένων από τα διαθέσιμα σήματα της καταγραφής, ώστε να υπολογιστεί η κατανομή ενέργειας που αντιστοιχεί σε κάθε έναν από τους ρυθμούς δ , θ και α . Η εκτίμηση της κατανομής της ενέργειας του ΗΕΓ σε όλο το φάσμα συχνοτήτων γίνεται χρησιμοποιώντας ανάλυση στο πεδίο χρόνου-συχνότητας, μέσω του μετασχηματισμού Fourier βραχέος χρόνου (Short-Time Fourier Transform, STFT). Η ανάλυση των συνεχών καταγραφών ΗΕΓ στο πεδίο χρόνου-συχνότητας είναι επιτακτική, καθώς το ΗΕΓ είναι μη στατικό και η κατανομή της ενέργειας παρουσιάζει έντονες χρονικές μεταβολές, ανάλογα με τη δραστηριότητα του εγκεφάλου σε κάθε χρονική στιγμή. Για τον υπολογισμό του μετασχηματισμού STFT ενός σήματος, χρησιμοποιείται ένα παράθυρο ολίσθησης το οποίο χωρίζει το ΗΕΓ σε επιμέρους τμήματα μήκους L , όπου εφαρμόζεται ανεξάρτητα ο διακριτός μετασχηματισμός Fourier (Discrete Fourier Transform) για

τον υπολογισμό του φάσματος. Θεωρώντας το ΗΕΓ ως ένα διακριτό σήμα $X[n]$, ο διακριτός μετασχηματισμός Fourier υπολογίζεται ως:

$$X[f] = \sum_{n=0}^{N-1} X[n] e^{-i2\pi f n / N}, \quad (1)$$

όπου N είναι ο αριθμός των δειγμάτων του σήματος ΗΕΓ, $X[f]$ μιγαδικός αριθμός που αναπαριστά το πλάτος και τη φάση της κάθε αρμονικής συνιστώσας. Στην περίπτωση του μετασχηματισμού STFT υπεισέρχεται στην ανάλυση και η συνάρτηση παράθυρου $w[n]$ και προκύπτει:

$$X_m[f] = \sum_{n=-\infty}^{\infty} X[n] w[n - mL] e^{-i2\pi f n / N}, \quad (2)$$

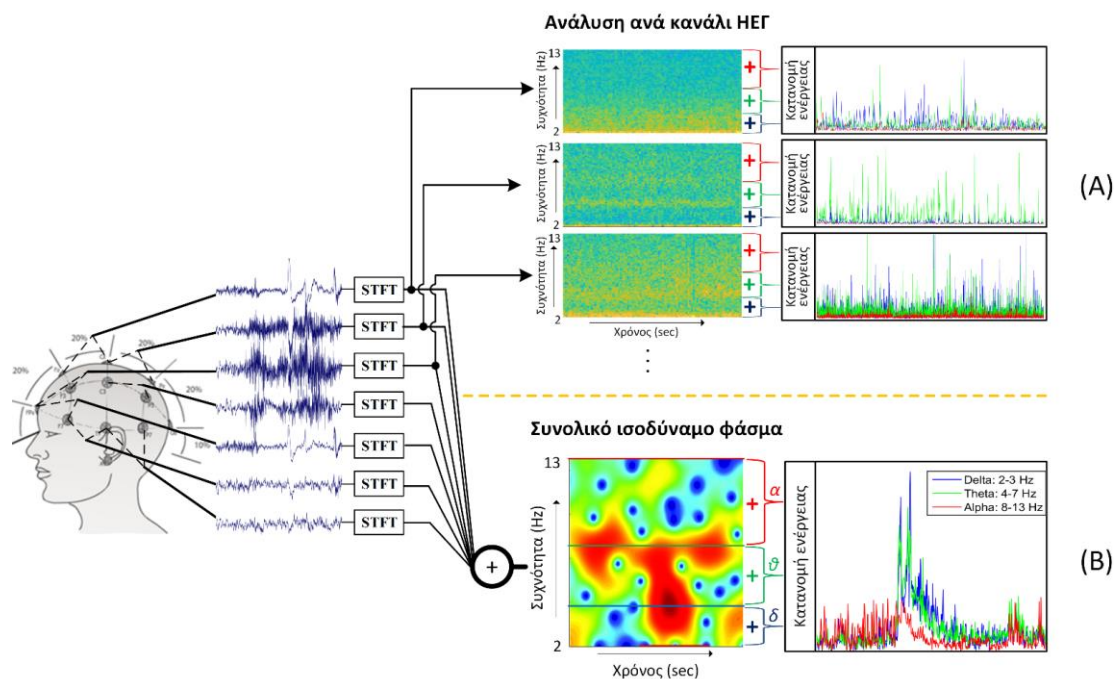
όπου $X_m[f]$ είναι ο διακριτός μετασχηματισμός Fourier για κάθε παράθυρο μήκους L και

$$m = 1, 2, \dots, \frac{N}{L}. \quad (3)$$

Τα συχνοτικά περιεχόμενα για κάθε συχνότητα του σήματος υπολογίζονται για κάθε παράθυρο ως εξής:

$$P = |X_m[f]|^2, \quad 0 < f < \frac{Fs}{2}. \quad (4)$$

όπου Fs η συχνότητα δειγματοληψίας του σήματος. Σε όλες τις αναλύσεις σημάτων ΗΕΓ που θα παρουσιαστούν σε αυτή την ενότητα, το μήκος του παραθύρου ορίζεται σε 1 δευτερόλεπτο (δηλ. $L = Fs$) και δεν υπάρχει επικάλυψη μεταξύ διαδοχικών παραθύρων. Επίσης, η ανάλυση για την εξαγωγή του φάσματος ορίζεται με διακριτότητα στο 1 Hz και η μέγιστη τιμή εκτίμησης είναι η συχνότητα Nyquist, η οποία καθορίζεται ως $Fs/2$. Ο μετασχηματισμός STFT προτιμήθηκε για τον υπολογισμό του φάσματος λόγω του πολύ χαμηλού του υπολογιστικού κόστους, αφού πολύωρες συνεχείς καταγραφές ΗΕΓ μπορούν να μετασχηματιστούν σε λίγα δευτερόλεπτα, αντισταθμίζοντας πιθανά μειονεκτήματα στην ακρίβεια υπολογισμού του φάσματος σε σύγκριση με πιο σύνθετες τεχνικές (π.χ. ανάλυση με Wavelets [162], μετασχηματισμός Hilbert-Huang [163]).



Σχήμα 16. Σχηματική αναπαράσταση της μεθόδου ανάλυσης των σημάτων (Α) ανά κανάλι του ΗΕΓ και (Β) βάσει του συνολικού ισοδύναμου φάσματος όλων των καναλιών.

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 16, η εξαγωγή του φάσματος με μετασχηματισμό STFT γίνεται ξεχωριστά για κάθε κανάλι της καταγραφής ΗΕΓ. Στη συνέχεια, θα χρησιμοποιηθούν δυο διαφορετικές προσεγγίσεις αξιολόγησης του φάσματος για την εκτίμηση της ρυθμικής δραστηριότητας του εγκεφάλου. Στην πρώτη προσέγγιση [164], η ανάλυση του ΗΕΓ και ο έλεγχος για επιληπτική δραστηριότητα γίνεται ανεξάρτητα για κάθε κανάλι της καταγραφής (Σχήμα 16.A), ενώ στη δεύτερη προσέγγιση το εξαγόμενο φάσμα από κάθε κανάλι του ΗΕΓ, αθροίζεται, ώστε να προκύψει το συνολικό ισοδύναμο φάσμα (Σχήμα 16.B). Το ισοδύναμο φάσμα αντιπροσωπεύει τη συνολική κατανομή της ενέργειας, συνυπολογίζοντας τη ρυθμική δραστηριότητα από όλες τις περιοχές του εγκεφάλου, όπως αυτή καταγράφεται από τα αντίστοιχα ηλεκτρόδια που είναι τοποθετημένα περιμετρικά του κεφαλιού, σύμφωνα με το πρωτόκολλο 10-20 [165]. Με αυτόν τον τρόπο, τα συχνοτικά περιεχόμενα από όλα τα κανάλια του ΗΕΓ λαμβάνονται υπόψιν για τη δημιουργία ενός γραφήματος που δείχνει τη συνολική ενέργεια του εγκεφάλου ανά δευτερόλεπτο της καταγραφής. Έτσι, καθώς όλα τα κανάλια αντιμετωπίζονται ισότιμα, είτε πρόκειται για γενικευμένη είτε για εστιακή επιληπτική κρίση, η πληροφορία της ρυθμικής επιληπτικής δραστηριότητας αναμένεται να εμφανιστεί και στο συνολικό φάσμα του εγκεφάλου.

Από το διαθέσιμο εύρος συχνοτήτων του φάσματος κάθε καναλιού, επιλέγονται για τους σκοπούς της παρούσας ανάλυσης μόνο οι συχνότητες 2-13 Hz, οι οποίες αντιστοιχούν στους τρεις βασικούς ρυθμούς δ (≤ 3 Hz), θ (4-7 Hz) και α (8-13 Hz), που θα χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια από τις συνθήκες ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων. Το εύρος 2-13 Hz επιλέγεται και για τις δύο προσεγγίσεις, τόσο κατά την αξιολόγηση ανά κανάλι όσο και κατά τη χρήση του συνολικού ισοδύναμου φάσματος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ελάχιστη συχνότητα για τον δ ρυθμό ορίζεται στα 2 Hz, διότι η δραστηριότητα στο ΗΕΓ με μικρότερη συχνότητα δεν συσχετίζεται με επιληπτικές κρίσεις, αλλά κατά κύριο λόγο με την εμφάνιση παρασιτικών δυναμικών και θορύβου.

Το τελευταίο στάδιο της ανάλυσης περιλαμβάνει τον υπολογισμό της κατανομής της ενέργειας στους ρυθμούς δ , θ και α , ώστε να μπορούν να εφαρμοστούν οι συνθήκες ανίχνευσης κρίσεων. Δεδομένου ότι η εξαγωγή του φάσματος με τη εφαρμογή του μετασχηματισμού STFT έγινε με διακριτότητα 1 Hz, οι επιμέρους τιμές ενέργειας που αντιστοιχούν ανά Hz στο εύρος συχνοτήτων του κάθε ρυθμού αθροίζονται, για να υπολογιστεί η συνολική κατανομή ενέργειας που περικλείεται σε κάθε ρυθμό ανά δευτερόλεπτο, σύμφωνα με τις ακόλουθες εξισώσεις:

$$\delta = \sum_{i=2}^3 P(i, j) = [\delta_1, \delta_2, \delta_3, \dots, \delta_L], \quad (5)$$

$$\theta = \sum_{i=4}^7 P(i, j) = [\theta_1, \theta_2, \theta_3, \dots, \theta_L], \quad (6)$$

$$\alpha = \sum_{i=8}^{13} P(i, j) = [\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \dots, \alpha_L], \quad (7)$$

όπου $P(i, j)$ η κατανομή ενέργειας ανά συχνότητα και παράθυρο, i η συχνότητα σε Hz, j το παράθυρο μετασχηματισμού STFT (1 δευτερόλεπτο), δ_j , θ_j και α_j με $j \in [1, 2, \dots, L]$ η κατανομή ενέργειας κάθε ρυθμού ανά δευτερόλεπτο σήματος ΗΕΓ και L η συνολική διάρκεια της καταγραφής ΗΕΓ. Αθροίζοντας τις επιμέρους συχνότητες προκύπτει για κάθε ρυθμό μια μονοδιάστατη χρονοσειρά (δ_j , θ_j και α_j), η οποία αναπαριστά την κατανομή ενέργειας που αντιστοιχεί σε κάθε ρυθμό ανά δευτερόλεπτο καταγραφής. Όπως φαίνεται από ένα ενδεικτικό διάγραμμα αναπαράστασης των τριών χρονοσειρών στα δεξιά του Σχήματος 16, η κατανομή της

ενέργειας του συνολικού φάσματος μεταβάλλεται ακανόνιστα από δευτερόλεπτο σε δευτερόλεπτο καταγραφής, δεδομένου ότι η δραστηριότητα του εγκεφάλου μεταβάλλεται στο χρόνο. Οι σχετικές διαφορές μεταξύ της κατανομής της ενέργειας στους τρεις ρυθμούς θα χρησιμοποιηθούν για να διακριθούν τα τμήματα του ΗΕΓ που είναι πιο πιθανό να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα.

2.2.3 Συνθήκες ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων

Χρησιμοποιώντας τις εξαγόμενες χρονοσειρές δ_j , θ_j και α_j , και με γνώμονα το ιατρικό υπόβαθρο που παρουσιάστηκε στην ενότητα 2.2.1 παραπάνω, προτείνονται 4 συνθήκες ανίχνευσης κρίσεων, οι οποίες σχεδιάζονται για να εντοπίζουν τη συγκέντρωση εγκεφαλικής δραστηριότητας στους τρεις βασικούς ρυθμούς: δ (2-3 Hz), θ (4-7 Hz) και α (8-13 Hz). Η συσσώρευση ενέργειας σε αυτούς τους ρυθμούς συσχετίζεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Έτσι λοιπόν, ένα τμήμα του ΗΕΓ θεωρείται ότι περιέχει επιληπτική δραστηριότητα, αν πληρείται κάποια από τις ακόλουθες συνθήκες:

1^η Συνθήκη: Ενέργεια θ ρυθμού (4-7 Hz) > max[ενέργεια δ ρυθμού (2-3 Hz), ενέργεια α ρυθμού (8-13 Hz)].

2^η Συνθήκη: Ενέργεια α ρυθμού (8-13 Hz) > max[ενέργεια δ ρυθμού (2-3 Hz), ενέργεια θ ρυθμού (4-7 Hz)].

3^η Συνθήκη: min[ενέργεια θ ρυθμού (4-7 Hz), ενέργεια α ρυθμού (8-13 Hz)] > ενέργεια δ ρυθμού (2-3 Hz).

4^η Συνθήκη: min[ενέργεια δ ρυθμού (2-3 Hz), ενέργεια θ ρυθμού (4-7 Hz)] > ενέργεια α ρυθμού (8-13 Hz).

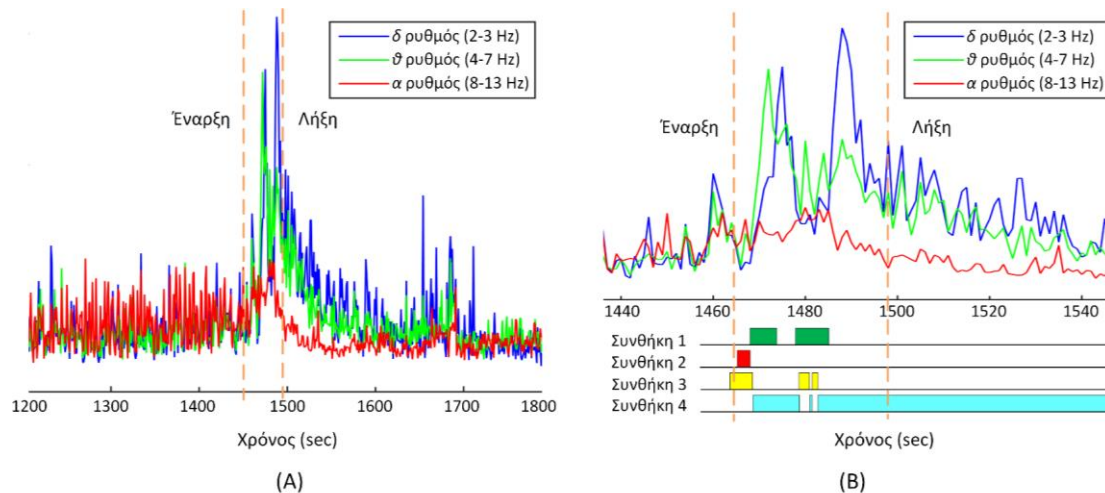
όπου *min* και *max* η μικρότερη και μεγαλύτερη τιμή της ενέργειας των αντίστοιχων ρυθμών εντός αγκύλης, αντίστοιχα. Πρακτικά, για να ισχύει μια συνθήκη θα πρέπει η ενέργεια(ες) των συχνοτήτων στο αριστερό μέρος να είναι μεγαλύτερη από την ενέργεια(ες) στο δεξί μέρος της συνθήκης. Για παράδειγμα, στην 1^η συνθήκη η ενέργεια του θ ρυθμού θα πρέπει να είναι ταυτόχρονα μεγαλύτερη και από τους άλλους δύο ρυθμούς (δηλ. μεγαλύτερη από τη μέγιστη τιμή μεταξύ δ και α). Το χρονικό διάστημα για το οποίο η συνθήκη παραμένει συνεχώς αληθής θα καθορίσει και τα όρια του τμήματος του ΗΕΓ που εντοπίστηκε η αντίστοιχη ρυθμική

δραστηριότητα (στο συγκεκριμένο παράδειγμα θ ρυθμού).

Η ενέργεια στο ρυθμό δ δεν εξετάζεται ανεξάρτητα ως συνθήκη ανίχνευσης, όπως στους ρυθμούς θ και α με τις δύο πρώτες συνθήκες, γιατί ο δ ρυθμός είναι αυτός που επηρεάζεται, κατά κύριο λόγο, από την εμφάνιση έντονων παρασιτικών κυματομορφών και θορύβου (π.χ. μετακίνηση ηλεκτροδίων). Επίσης, επειδή σε πολλές περιπτώσεις κρίσεων η αύξηση της ρυθμικής δραστηριότητας ενδέχεται να μην περιορίζεται εντός του εύρους συχνοτήτων ενός μόνο ρυθμού, ενδέχεται να εμφανίζεται ταυτόχρονη αύξηση της κατανομής σε ζεύγη διαδοχικών (συχνοτικά) ρυθμών (δηλ. μεταξύ δ και θ ή θ και α). Οι συνθήκες 3 και 4 σχεδιάστηκαν με σκοπό να καλύψουν τέτοιες περιπτώσεις κρίσεων, ώστε να ενισχυθεί η ικανότητα ανίχνευσης της προτεινόμενης μεθοδολογίας. Σε αυτές τις συνθήκες και οι δύο ρυθμοί στα αριστερά της κάθε συνθήκης πρέπει να έχουν μεγαλύτερη ενέργεια από τον ρυθμό στα δεξιά της συνθήκης.

Η καινοτομία των προτεινόμενων συνθηκών ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων έγκειται στη σύγκριση της σχετικής κατανομής της ενέργειας μεταξύ των τριών ρυθμών για την ενεργοποίησή τους, αντί να χρησιμοποιούνται προκαθορισμένα κατώφλια ενεργοποίησης ή/και εμπειρικές τιμές, όπως σε προηγούμενες μελέτες, καθώς η μεθοδολογία σχεδιάστηκε να λειτουργεί χωρίς επίβλεψη και αναπτύχθηκε χωρίς δεδομένα εκπαίδευσης. Ακόμα, λόγω της πιο γενικευμένης μορφής τους, οι συνθήκες μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες τις περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, αφού το μόνο που απαιτείται για να ανιχνευθούν είναι μια σχετική μεταβολή στη συγκέντρωση ρυθμικής εγκεφαλικής δραστηριότητας μεταξύ των τριών ρυθμών. Όταν οποιαδήποτε από αυτές τις συνθήκες ενεργοποιηθεί, το αντίστοιχο τμήμα του ΗΕΓ που προκάλεσε την ενεργοποίηση θεωρείται ως υποψήφιο για να περιέχει επιληπτική δραστηριότητα.

Ένα παράδειγμα ενεργοποίησης των συνθηκών ανάλογα με την κατανομή της ενέργειας φαίνεται στο Σχήμα 17. Στο παράδειγμα του σχήματος περιέχεται και μια επιληπτική κρίση, τα σημεία έναρξης και λήξης της οποίας σημειώνονται με διακεκομμένες γραμμές. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 17.A, η τυπική κατανομή της ενέργειας μεταξύ των τριών ρυθμών στα μεσοκριτικά διαστήματα του ΗΕΓ μακριά από την κρίση παρουσιάζει πολύ μικρές διακυμάνσεις, με αποτέλεσμα το γράφημα



Σχήμα 17. (Α) Αλλαγή στην κατανομή ενέργειας ανά ρυθμό λόγω κρίσης. (Β) Ενεργοποίηση των συνθηκών ανίχνευσης.

να εμφανίζει μια πυκνή μορφή πριν και μετά την κρίση, με τις χρονοσειρές να εναλλάσσονται σε παρόμοια επίπεδα ενέργειας. Μπορεί να εμφανίζονται μικρές παροδικές αιχμές, αλλά γενικότερα οι κυματομορφές των τριών ρυθμών είναι αρκετά κοντά μεταξύ τους, χωρίς να μπορεί να διακριθεί εμφανώς ότι κάποια ξεχωρίζει συγκεντρώνοντας περισσότερη ενέργεια.

Η κατάσταση αλλάζει όμως με την έναρξη της κρίσης, όπως φαίνεται καλύτερα στο Σχήμα 17.Β, που εστιάζει στη διάρκεια της κρίσης. Η κρίση αρχίζει στο δευτερόλεπτο 1.467 και διαρκεί για 28 δευτερόλεπτα. Όπως είναι εμφανές, η έναρξη της κρίσης συνοδεύεται από ρυθμική δραστηριότητα που προκαλεί μεγαλύτερη συγκέντρωση ενέργειας στους ρυθμούς δ και θ συγκριτικά με τον α ρυθμό, με αποτέλεσμα οι κυματομορφές τους να αποπλέκονται, και να είναι εμφανής η μετατόπιση μεγάλου μέρους της ενέργειας του σήματος στις αντίστοιχες συχνότητες 2-7 Hz. Παρόλο που όλες οι συνθήκες ενεργοποιούνται λόγω της κρίσης, η 4^η συνθήκη, που αξιολογεί την ενέργεια στο δ και θ ρυθμό, είναι σε θέση να ανιχνεύσει καλύτερα την αλλαγή στην κατανομή της ενέργειας, παραμένοντας ενεργή σχεδόν σε όλη τη διάρκεια της κρίσης, και για αρκετό διάστημα μετά από αυτήν, μέχρι να καθαρίσει εντελώς το ΗΕΓ από την επιληπτική δραστηριότητα. Η 1^η συνθήκη, που εστιάζει στη συγκέντρωση ενέργειας στο θ ρυθμό, εμφανίζει επίσης μια δυναμική ανίχνευσης, παραμένοντας ενεργή για αρκετό διάστημα, αν και με μικρότερη ένταση.

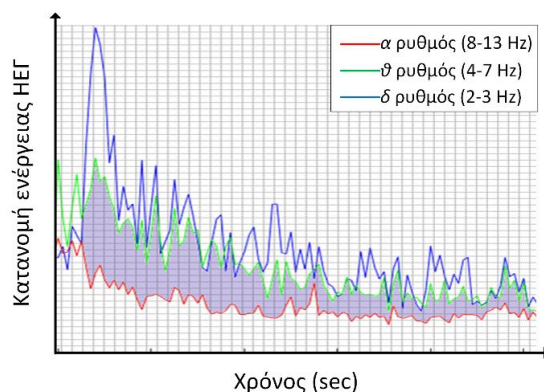
2.2.4 Κατάταξη τμημάτων

Όπως φάνηκε και στο παράδειγμα στο Σχήμα 17, στα μεσοκριτικά διαστήματα εμφανίζονται συνεχώς μικρές αιχμές, οι οποίες μπορούν να ενεργοποιήσουν τις συνθήκες ανίχνευσης καθώς δεν χρησιμοποιούνται κατώφλια ενεργοποίησης. Επίσης, ρυθμική δραστηριότητα εμφανίζεται και υπό φυσιολογικές συνθήκες στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Χωρίς λοιπόν να μπορεί να οριστεί κάποιο κατώφλι ενεργοποίησης, εφόσον δεν υπάρχουν δεδομένα εκπαίδευσης, οι λανθασμένες ανιχνεύσεις αναμένεται να είναι πάρα πολλές, κάνοντας το σύστημα μη αποδοτικό. Ωστόσο, μια σημαντική διαφορά που εμφανίζεται μεταξύ φυσιολογικών και επιληπτικών τμημάτων, είναι η μεγάλη ανισοκατανομή της ενέργειας του σήματος στους τρεις ρυθμούς κατά τη διάρκεια της κρίσης. Η συγκέντρωση της ενέργειας στους ρυθμούς δ και θ είναι πολύ μεγαλύτερη λόγω της έντονης επιληπτικής δραστηριότητας, και έτσι οι ρυθμοί αποπλέκονται παρουσιάζοντας πλέον μεγάλες διαφορές μεταξύ τους. Η σημαντική διαφορά μεταξύ των ρυθμών εμφανίζεται καθ' όλη τη διάρκεια που η αντίστοιχη συνθήκη ανίχνευσης παραμένει ενεργή (συνθήκη 4, Σχήμα 17.B), κάτι που δεν συμβαίνει με τις παροδικές αιχμές πριν και μετά την κρίση. Επίσης, η συνθήκη παρέμεινε ενεργή για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα. Φαίνεται λοιπόν, ότι η επιληπτική δραστηριότητα προκαλεί έντονη και εστιασμένη συγκέντρωση ενέργειας στους ρυθμούς που τις περιγράφουν καλύτερα.

Με βάση τα παραπάνω, φαίνεται ότι τα τμήματα του ΗΕΓ όπου η ενέργεια είναι έντονα συγκεντρωμένη σε κάποιον(ους) από τους τρεις ρυθμούς για αρκετό χρόνο είναι τα πλέον πιθανά να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα. Ποσοτικοποιώντας τη συγκέντρωση της ενέργειας μπορούμε να διαχωρίσουμε τα διαστήματα του ΗΕΓ που είναι πιθανότερο να περιέχουν κάποια κρίση, απορρίπτοντας τις παροδικές ενεργοποιήσεις πολύ μικρής έντασης και διάρκειας, ως μη επιληπτικού χαρακτήρα. Η ποσοτικοποίηση της ενέργειας γίνεται υπολογίζοντας το εμβαδόν ανάμεσα στις χρονοσειρές των ρυθμών ενδιαφέροντος, ανάλογα με το ποια συνθήκη ανίχνευσης είναι ενεργή, με τον κανόνα τραπεζίου:

$$\int_{t_1}^{t_2} (f_1(x) - f_2(x)) dx \approx \frac{1}{2} (t_2 - t_1) [f_1(t_1) - f_2(t_2) + f_1(t_2) - f_2(t_1)], \quad (8)$$

όπου t_1 , t_2 η διάρκεια που παραμένει ενεργή κάθε συνθήκη και f_1 , f_2 οι



Σχήμα 18. Εμβαδόν μέτρησης της διαφοράς ενέργειας μεταξύ των ρυθμών α και δ ή θ όσο η συνθήκη 4 παραμένει ενεργή.

χρονοσειρές της ενέργειας των αντίστοιχων ρυθμών της συνθήκης. Έτσι, στο προηγούμενο παράδειγμα με την ενεργοποίηση της 4^{ης} συνθήκης, μετριέται το εμβαδόν μεταξύ της χρονοσειράς α_j και των χρονοσειρών δ_j και θ_j , αναλόγως με το ποια από τις δύο έχει κάθε φορά μικρότερη τιμή, όπως φαίνεται στο Σχήμα 18. Το εμβαδόν αυτό δείχνει τη διαφορά ενέργειας μεταξύ των ρυθμών.

Με τον ίδιο τρόπο, υπολογίζεται κάθε φορά που ενεργοποιείται μια συνθήκη το εμβαδόν μεταξύ των αντίστοιχων χρονοσειρών μέσω της εξίσωσης (8). Η τιμή του εμβαδού χρησιμοποιείται για την κατάταξη των τμημάτων. Όσο μεγαλύτερο είναι το μετρούμενο εμβαδόν κάθε συνθήκης, τόσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση της ενέργειας του ΗΕΓ στους αντίστοιχους ρυθμούς και, κατά συνέπεια, τόσο πιο πιθανό είναι το συγκεκριμένο τμήμα να περιέχει μια κρίση, σε σχέση με αντίστοιχα τμήματα φυσιολογικής ρυθμικής δραστηριότητας ή λόγω εμφάνισης θορύβου. Έτσι, η επιλογή των τμημάτων του ΗΕΓ όπου η μετρούμενη επιφάνεια εμφάνισε τις μεγαλύτερες τιμές, αναμένεται να οδηγήσει στην ανίχνευση της πλειονότητας των κρίσεων, καθώς τα τμήματά τους κατατάσσονται υψηλότερα σε αυτήν την κλίμακα.

2.2.5 Επιλογή τμημάτων για επικύρωση

Το τελευταίο στάδιο της μεθοδολογίας αποτελείται από την επιλογή των τμημάτων που θα παρουσιαστούν στο ιατρικό προσωπικό για οπτικό έλεγχο και την τελική επικύρωση για το αν περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα. Μιας και η προτεινόμενη μεθοδολογία δεν βασίζεται σε εμπειρικά όρια ή κατώφλια ανίχνευσης, ορίζεται η συνολική μέγιστη διάρκεια των τμημάτων που μπορούν να επιλεγθούν. Η διάρκεια αυτή είναι αναλογική ως προς τη διάρκεια των καταγραφών ΗΕΓ κάθε ασθενούς και

τίθεται σε διαφορετικά πειράματα αξιολόγησης στο 3%, 5% και 7%, με το 97%, 95% και 93% των καταγραφών αντίστοιχα να απορρίπτεται αυτόματα, ως μη επιληπτική δραστηριότητα. Τα τμήματα επιλέγονται με βάση τη σειρά κατάταξης, αφού αυτά που κατατάχθηκαν υψηλότερα είναι πιο πιθανό να περιέχουν κρίσεις, μέχρι να συμπληρωθεί η προβλεπόμενη μέγιστη διάρκεια τμημάτων του ΗΕΓ για οπτική αξιολόγηση. Η διάρκεια των τμημάτων που επιλέγονται για έλεγχο αποτελεί έναν συμβιβασμό μεταξύ του συνολικού αριθμού τμημάτων που θα πρέπει να αξιολογηθούν και του αριθμού των κρίσεων που θα ανιχνευθούν επιτυχώς. Επίσης, επιλέγοντας περισσότερα τμήματα (π.χ. όριο 7% αντί για 3%) εκτός από την πιθανότητα ανεύρεσης επιληπτικών κρίσεων, αυξάνεται και η πιθανότητα να επιλεγούν τμήματα που δεν έχουν επιληπτική δραστηριότητα. Ο στόχος είναι η ταχύτερη αξιολόγηση πολύωρων συνεχών καταγραφών με ευαισθησία ανίχνευσης άνω του 90% και όσο το δυνατόν λιγότερες λανθασμένες ανιχνεύσεις. Για την καλύτερη αξιολόγηση της ικανότητας ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων προτείνονται τέσσερις διαφορετικές μέθοδοι επιλογής τμημάτων, καθώς η επιλογή των τμημάτων αποτελεί κρίσιμο στάδιο της μεθοδολογίας.

Στην πρώτη μέθοδο επιλογής τμημάτων (segment selection method, SSM I), το σύνολο των διαθέσιμων καταγραφών από κάθε ασθενή αναλύεται για την εξαγωγή των πιθανών επιληπτικών τμημάτων, σύμφωνα με την προτεινόμενη μεθοδολογία. Όλα τα τμήματα που ανιχνεύονται κατατάσσονται με βάση τη μετρούμενη επιφάνεια από την εξίσωση (8), ανεξάρτητα από ποια συνθήκη προέρχονται ή από πιο κομμάτι της συνεχούς καταγραφής του ασθενούς προέρχονται. Η επιλογή των τελικών τμημάτων ξεκινά από εκείνα που κατατάχθηκαν υψηλότερα και συνεχίζεται προσθέτοντας τμήματα, μέχρι να συμπληρωθεί η μέγιστη επιτρεπόμενη διάρκεια οπτικού ελέγχου, όπως ορίζεται από το αντίστοιχο όριο (π.χ. 5% των συνολικών καταγραφών του ασθενούς). Αν η ευαισθησία ανίχνευσης κρίσεων αυτής της μεθόδου επιλογής τμημάτων είναι υψηλή, αυτό θα αποτελεί ένδειξη ότι η επιληπτική δραστηριότητα προκαλεί πράγματι την υψηλότερη συγκέντρωση ενέργειας, σε σύγκριση με παρόμοια φυσιολογική ρυθμική δραστηριότητα ή θόρυβο, αφού τα τμήματα των κρίσεων θα βρίσκονται όντως στις υψηλότερες θέσεις της κατάταξης.

Στη δεύτερη μέθοδο επιλογής τμημάτων, SSM II, η ανάλυση όλων των διαθέσιμων

καταγραφών ανά ασθενή γίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως και προηγουμένως, ωστόσο σε αυτή την περίπτωση τα τελικά τμήματα επιλέγονται ξεχωριστά και ανεξάρτητα για κάθε μία από τις τέσσερις συνθήκες ανίχνευσης κρίσεων. Με αυτόν τον τρόπο, ο συνολικός χρόνος οπτικού ελέγχου κατανέμεται ισόποσα μεταξύ των τεσσάρων συνθηκών, εξασφαλίζοντας ότι κάθε μια συμβάλλει, ισόποσα, κατά 25% στο τελικό σύνολο των επιλεγμένων τμημάτων. Με αυτή τη μέθοδο δίνεται το πλεονέκτημα στην επιληπτική δραστηριότητα να ανιχνευθεί πιο αποτελεσματικά, καθώς τα τμήματα των κρίσεων θα πρέπει να καταταχθούν στις πρώτες θέσεις μόνο στην συνθήκη που τα ανιχνεύει καλύτερα. Έτσι, ακόμα και αν ανιχνεύεται μεγαλύτερη συγκέντρωση ενέργειας στις άλλες συνθήκες που δεν οφείλεται σε επιληπτική δραστηριότητα, ο αντίκτυπός τους στο τελικό σύνολο των τμημάτων περιορίζεται σημαντικά.

ΜΕ τις άλλες δύο μεθόδους, SSM III και IV, εξετάζεται η επίδραση της χρονικής θέσης των τμημάτων μέσα στη συνολική καταγραφή του ασθενούς στην ευαισθησία της ανίχνευσης των κρίσεων. Η επιλογή των τμημάτων δεν γίνεται πλέον συνολικά από όλη τη διάρκεια της καταγραφής, αλλά ανεξάρτητα από επιμέρους μικρότερα διαστήματα διάρκειας μίας ώρας, διαχωρίζοντας τις συνεχείς καταγραφές. Τα τμήματα που εξάγονται από τις τέσσερις συνθήκες σε κάθε υποδιάστημα μίας ώρας, ταξινομούνται και επιλέγονται ανεξάρτητα, εξασφαλίζοντας ότι τα τμήματα που είναι πιο πιθανό να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα ανά ώρα, θα εμφανιστούν στο τελικό σύνολο. Ως εκ τούτου, η συνολική διάρκεια των τμημάτων προς επιλογή κατανέμεται αναλογικά σε κάθε ώρα της συνεχούς καταγραφής (π.χ. με όριο 5% επιλέγονται τμήματα του ΗΕΓ διάρκειας 3 λεπτών/ώρα). Με αυτό τον τρόπο, η επιληπτική δραστηριότητα θα πρέπει να ανταγωνιστεί μόνο με τα λοιπά τμήματα εντός του ίδιου διαστήματος της μίας ώρας, και τυχόν ιδιαιτερότητες στη συμπεριφορά του σήματος μακριά από τις κρίσεις δεν θα επηρεάσουν την ανίχνευσή τους (π.χ. παρατεταμένη εμφάνιση παρασίτων σε ένα μεγάλο τμήμα της καταγραφής λόγω αποκόλλησης ηλεκτροδίων). Με βάση τα παραπάνω, η τρίτη μέθοδος επιλογής τμημάτων, SSM III, ακολουθεί την ίδια προσέγγιση με την πρώτη μέθοδο (SSM I), όπου τα πιο πιθανά τμήματα ανά ώρα καταγραφής επιλέγονται ανεξάρτητα από ποια συνθήκη παρήχθησαν. Στην τέταρτη και τελευταία μέθοδο επιλογής τμημάτων, SSM IV, τα τελικά τμήματα επιλέγονται επίσης ανεξάρτητα ανά ώρα καταγραφής αλλά

αυτή τη φορά ανεξάρτητα και ανά συνθήκη ανίχνευσης (όπως στη μέθοδο SSM II), επιλέγοντας δηλαδή το 25% των υψηλότερα καταταγμένων τμημάτων ανά ώρα και συνθήκη. Η μέθοδος SSM IV αποτελεί την πιο ισοκατανεμημένη προσέγγιση στην επιλογή των τελικών τμημάτων προς οπτικό έλεγχο, λαμβάνοντας υπόψιν τόσο την επίπτωση από τη μεταβολή του σήματος μέσα στη μέρα, όσο και την καταλληλότητα της κάθε συνθήκης ανίχνευσης αναλογικά με τον τύπο κρίσεων κάθε ασθενούς.

Για την εφαρμογή των δύο πρώτων μεθόδων, SSM I και II, τα κανάλια του ΗΕΓ που θα αναλυθούν θα πρέπει είναι συνεχώς διαθέσιμα, καθ' όλη τη διάρκεια της καταγραφής κάθε ασθενούς. Επειδή αλλαγές στο μοντέλο καταγραφής μπορούν να συμβούν, με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται ότι η πληροφορία που εισάγεται από όλα τα κανάλια του ΗΕΓ είναι σταθερή από την αρχή ως το τέλος της καταγραφής, ώστε να αποφευχθούν προβλήματα παροδικής διαφοροποίησης των επιπέδων της μετρούμενης κατανομής ενέργειας, λόγω της προσθήκης καναλιών και όχι της μεταβολής της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Ο αρχικός αριθμός των καναλιών και ο τύπος του μοντέλου καταγραφής μπορεί να επιλεγεί αυθαίρετα και κατά βούληση από το ιατρικό προσωπικό, χωρίς να εισάγεται κανενός είδους περιορισμός από την προτεινόμενη μεθοδολογία, αλλά θα πρέπει να γίνει χρήση του ίδιου μοντέλου για όσο διαρκεί η καταγραφή, αφού συγκρίνονται τμήματα από διαφορετικές χρονικές στιγμές. Προσθήκες καναλιών στο μοντέλο καταγραφής μπορούν να γίνουν εφόσον κριθούν απαραίτητες για οποιοδήποτε λόγο, αλλά τα νέα κανάλια δεν θα ληφθούν υπόψιν κατά την ανάλυση και επιλογή τμημάτων. Ο περιορισμός αυτός δεν εμφανίζεται στις μεθόδους επιλογής SSM III και IV, αφού ο διαχωρισμός των συνεχών καταγραφών σε επιμέρους τμήματα μπορεί να γίνει λαμβάνοντας υπόψιν και τις πιθανές αλλαγές στα κανάλια του ΗΕΓ.

2.2.6 Αποτελέσματα αξιολόγησης

Η αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας γίνεται με ανοιχτά δεδομένα ΗΕΓ από τη βάση δεδομένων CHB-MIT Scalp EEG Database και τη βάση TUH EEG Seizure Corpus, τις μοναδικές βάσεις δεδομένων που επιτρέπουν ελεύθερη πρόσβαση σε μεγάλο όγκο καταγραφών ΗΕΓ, με πλήρη αξιολόγηση και σχολιασμό από εξειδικευμένο προσωπικό. Πληροφορίες για τα περιεχόμενα της κάθε βάσης παρέχονται αναλυτικά παρακάτω. Όλες οι καταγραφές χρησιμοποιούνται απευθείας

για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας, καθώς δεν απαιτούνται δεδομένα εκπαίδευσης ή βελτιστοποίησης παραμέτρων των κριτηρίων ανίχνευσης της μεθοδολογίας. Τόσο η ανάπτυξη όσο και η αξιολόγηση της μεθοδολογίας έγινε με τη χρήση του λογισμικού Matlab (The Mathworks, Inc., Natick, MA).

Τυχόν σήματα που μπορεί να συμπεριλαμβάνονται στα αρχεία των καταγραφών αλλά δεν σχετίζονται με την εγκεφαλική δραστηριότητα, όπως ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), καρδιακοί παλμοί, κορεσμός του οξυγόνου στο αίμα (SpO2) και ηλεκτροοφθαλμογράφημα (EOG), απορρίπτονται, καθώς δεν αξιολογούνται στην παρούσα ανάλυση, όπως και κανάλια τα οποία εμφανίζονται επανειλημμένα ή ανεστραμμένα (π.χ. “F7-T7” και “T7-F7”). Τέλος, η ελάχιστη διάρκεια για κάθε τμήμα του ΗΕΓ που επιλέγεται για οπτική αξιολόγηση ορίζεται στα 15 δευτερόλεπτα. Τμήματα με μικρότερη διάρκεια επεκτείνονται αυτόματα (χωρίς να μεταβάλλεται η εκτίμηση της επιφάνειας από την εξίσωση (8) για την κατάταξή τους), ενώ τμήματα με μεγαλύτερη διάρκεια παραμένουν στην αρχική τους διάσταση. Ο λόγος που ελέγχεται η ελάχιστη διάρκεια των τμημάτων είναι για να εξασφαλιστεί ότι το ιατρικό προσωπικό θα μπορεί να βγάλει ένα ασφαλές συμπέρασμα για το αν το συγκεκριμένο τμήμα περιέχει επιληπτική δραστηριότητα ή όχι. Η διάρκεια ενός τμήματος μπορεί να μειωθεί μόνο εάν υπερβαίνει το μέγιστο χρόνο οπτικής επιθεώρησης (π.χ. τμήμα μήκους 60 δευτερολέπτων με 45 δευτερόλεπτα διαθέσιμου χρόνου οπτικής επιθεώρησης).

2.2.6.1 Βάση δεδομένων CHB-MIT scalp EEG

Οι καταγραφές της βάσης CHB-MIT λήφθηκαν στο Children's Hospital of Boston (CHB), από παιδιατρικά περιστατικά, σε συνεργασία με το πανεπιστήμιο Massachusetts Institute of Technology (MIT) [166]. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από 23 ασθενείς με μη ελεγχόμενες κρίσεις, έχοντας σταματήσει την φαρμακευτική αγωγή που τους χορηγούταν, με σκοπό να εντοπισθεί η επιληπτογόνος περιοχή και να αξιολογηθεί η δυνατότητα χειρουργικής αντιμετώπισης των επιληπτικών τους συνδρόμων. Από τους 23 ασθενείς, οι 17 ήταν γένους θηλυκού, ηλικίας 1,5-19 ετών, οι 5 γένους αρσενικού, ηλικίας 3-22 ετών, ενώ για έναν ασθενή δεν υπάρχουν δημογραφικά στοιχεία. Οι καταγραφές της βάσης οργανώνονται σε 24 περιπτώσεις (δηλ. *chb_01-chb_24*). Κάθε περίπτωση περιέχει δεδομένα από έναν ασθενή, ενώ δύο περιπτώσεις

προήλθαν από τον ίδιο ασθενή από δυο διαφορετικές συνεχείς καταγραφές, με δύο χρόνια διαφορά. Η διάρκεια των σημάτων ανά περίπτωση κυμαίνεται από 19 μέχρι και 156 ώρες και η συνολική διάρκεια όλων των καταγραφών ΗΕΓ της βάσης υπερβαίνει τις 982 ώρες. Για κάθε περίπτωση υπάρχουν διαθέσιμα τα αρχεία των καταγραφών σε μορφή EDF. Στις περισσότερες περιπτώσεις το κάθε αρχείο EDF περιέχει 1 ώρα συνεχούς καταγραφής ΗΕΓ, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις τα αρχεία περιέχουν 2-4 ώρες συνεχών καταγραφών. Μαζί με τα αρχεία των καταγραφών συμπεριλαμβάνεται και ένα αρχείο με την αξιολόγησή τους από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό. Η αξιολόγηση περιλαμβάνει τον αριθμό των κρίσεων που εντοπίστηκαν ανά αρχείο καταγραφής (αν εντοπίστηκαν) και το ακριβές χρονικό σημείο έναρξης και λήξης της κάθε κρίσης. Ο συνολικός αριθμός των κρίσεων που εντοπίστηκαν σε όλες τις περιπτώσεις είναι 198, με 3-40 κρίσεις ανά περίπτωση. Η βάση δεδομένων παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Η βάση δεδομένων CHB-MIT Scalp EEG Database. Φύλο: Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια καταγραφών=Συνολική διάρκεια καταγραφών, Ω=Ώρες, Λ=Λεπτά, Δ=Δευτερόλεπτα, Διάρκεια κρίσεων=Άθροισμα διάρκειας όλων των κρίσεων.

ΑΑ	Φύλο	Ηλικία (χρόνια)	Αριθμός κρίσεων	Διάρκεια καταγραφών (Ω:Λ:ΔΔ)	Διάρκεια κρίσεων (λεπτά)
chb_01	Θ	11	7	40:33:08	7,37
chb_02	Α	11	3	35:15:59	2,87
chb_03	Θ	14	7	38:00:06	6,70
chb_04	Α	22	4	156:03:54	6,30
chb_05	Θ	7	5	39:00:10	9,30
chb_06	Θ	1,5	10	66:44:06	2,55
chb_07	Θ	14,5	3	67:03:08	5,42
chb_08	Α	3,5	5	20:00:23	15,32
chb_09	Θ	10	4	67:52:18	4,60
chb_10	Α	3	7	50:01:24	7,45
chb_11	Θ	12	3	34:47:37	13,43
chb_12	Θ	2	40	23:41:40	24,58
chb_13	Θ	3	12	33:00:00	8,92
chb_14	Θ	9	8	26:00:00	2,82
chb_15	Α	16	20	40:00:36	33,20
chb_16	Θ	7	10	19:00:00	1,40
chb_17	Θ	12	3	21:00:24	4,88
chb_18	Θ	18	6	35:38:05	5,28
chb_19	Θ	19	3	29:55:46	3,93
chb_20	Θ	6	8	27:36:06	4,90
chb_21	Θ	13	4	32:49:49	3,32
chb_22	Θ	9	3	31:00:11	3,40
chb_23	Θ	6	7	26:33:30	7,07
chb_24	-	-	16	21:17:47	8,52
Σύνολο:			198	982:56:07	193,52

Στις περισσότερες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκαν 23 ηλεκτρόδια κατά την καταγραφή του ΗΕΓ. Τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν ακολουθώντας το διεθνές σύστημα 10-20, με τον αριθμό των διαθέσιμων καναλιών και το μοντέλο καταγραφής, ωστόσο, να αλλάζει αρκετά συχνά από αρχείο σε αρχείο, ακόμα και όταν αυτά προέρχονται από την ίδια περίπτωση. Ο ρυθμός δειγματοληψίας για την ψηφιοποίηση του ΗΕΓ ορίστηκε στα 256 Hz για όλες τις περιπτώσεις, με την ακρίβεια ανάλυσης στα 16 bit. Εκτός από τα κανάλια του ΗΕΓ, στην περίπτωση *chb_04* υπάρχουν διαθέσιμα σε μερικά αρχεία και αντίστοιχα σήματα ECG, ενώ στην περίπτωση *chb_09* συμπεριλαμβάνονται σήματα ηλεκτρικής διέγερσης (vagal nerve stimulus, VNS) αντίστοιχα. Τα σήματα αυτά δεν λαμβάνονται υπόψιν στη συγκεκριμένη ανάλυση.

Από τα συνολικά 687 αρχεία καταγραφών ΗΕΓ, μόνο τρία αρχεία με διάρκεια 1 ώρα το καθένα απορρίπτονται από την περίπτωση *chb_12* (αρχεία "*chb12_27-29.edf*"), εξαιτίας του εντελώς διαφορετικού μοντέλου καναλιών που χρησιμοποιήθηκε σε αυτά, σε σχέση με τις υπόλοιπες καταγραφές του ασθενούς. Επομένως, το τελικό σύνολο δεδομένων που θα χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας αποτελείται από 684 αρχεία EDF, με περισσότερες από 979,9 ώρες καταγραφών ΗΕΓ (δηλ. 3 λιγότερες σε σχέση με τον Πίνακα 4) και 185 επιληπτικές κρίσεις με συνολική διάρκεια 185,42 λεπτά, καθώς τα 3 αρχεία που αφαιρέθηκαν περιείχαν 13 κρίσεις. Επιληπτικές κρίσεις περιέχονται στα 138 από τα 684 αρχεία EDF. Δεδομένου ότι δεν απαιτούνται δείγματα εκπαίδευσης, η προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων αξιολογείται χρησιμοποιώντας απευθείας τα σήματα ΗΕΓ από τις καταγραφές της βάσης δεδομένων CHB-MIT.

2.2.6.1.1 Αποτελέσματα ανάλυσης ΗΕΓ με συνολικό ισοδύναμο φάσμα

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για την ανάλυση των καταγραφών, χρησιμοποιώντας το συνολικό ισοδύναμο φάσμα από όλα τα διαθέσιμα κανάλια (βλ. Σχήμα 16). Η αξιολόγηση γίνεται με τρεις διαφορετικές τιμές ορίων επιλογής τμημάτων οπτικού ελέγχου, στο 3%, 5% και 7% της συνολικής διάρκειας του ΗΕΓ κάθε ασθενούς [154]. Με αυτά τα όρια επιτυγχάνεται μεγάλη μείωση στο χρόνο και την προσπάθεια που απαιτούνται για την αξιολόγηση των συνεχών καταγραφών, αφού το 97%, 95% και 93% των δεδομένων, αντίστοιχα,

απορρίπτονται αυτόματα ως μη επιληπτικά από την προτεινόμενη μεθοδολογία. Τα διαστήματα του ΗΕΓ που επιλέχθηκαν ως επιληπτικά επικυρώνονται με βάση τα αρχεία αξιολόγησης που παρέχονται μαζί με τις καταγραφές για κάθε περίπτωση της βάσης δεδομένων CHB-MIT. Τα αποτελέσματα για την ανίχνευση των κρίσεων με την προτεινόμενη μεθοδολογία παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Η πρώτη μέθοδος επιλογής τμημάτων, SSM I, έδωσε μια μέση τιμή ευαισθησίας από τις 24 περιπτώσεις της βάσης δεδομένων στο 58%, 67% και 72%, για τιμές ορίων στο 3%, 5% και 7%. Ο ρυθμός των λανθασμένων ανιχνεύσεων διαμορφώθηκε σε 3,1 λάθη/ώρα, 5,8 λάθη/ώρα και 8,4 λάθη/ώρα αντίστοιχα. Κατανέμοντας το συνολικό χρόνο οπτικού ελέγχου ισόποσα στις τέσσερις συνθήκες ανίχνευσης με τη δεύτερη μέθοδο επιλογής τμημάτων (SSM II), η μέση ευαισθησία εμφανίστηκε αρκετά αυξημένη, φτάνοντας το 70%, 77% και 83% για τις ίδιες τιμές ορίων 3%, 5% και 7%. Ο ρυθμός των λανθασμένων ανιχνεύσεων εμφάνισε επίσης μικρή αύξηση καθώς ανήλθε κατά μέσο όρο σε 4,4, 7,3 και 10,5 λάθη/ώρα καταγραφής, αντίστοιχα. Η εισαγωγή της χρονικής εξάρτησης στην επιλογή των τμημάτων μέσα από μικρότερα διαστήματα διάρκειας μίας ώρας, μέσω των μεθόδων SSM III και IV, εμφανίζει θετικό αντίκτυπο στην μετρούμενη ευαισθησία ανίχνευσης κρίσεων. Η μέθοδος SSM III εμφάνισε ελαφρώς βελτιωμένη τιμή μέσης ευαισθησίας κατά περίπου 2% σε σχέση με την αντίστοιχης λογικής μέθοδο SSM I, φτάνοντας το 63%, 69% και 74% για τις αντίστοιχες τιμές ορίων. Ο μέσος ρυθμός λάθος ανιχνεύσεων ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ εμφάνισε αύξηση σε 3,9 λάθη/ώρα, 7,4 λάθη/ώρα και 10,6 λάθη/ώρα. Τέλος, η ισόποση κατανομή της διάρκειας των επιλεγμένων τμημάτων ανά συνθήκη και ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ με τη μέθοδο SSM IV, σημείωσε την υψηλότερη απόδοση ανίχνευσης κρίσεων, εντοπίζοντας μέχρι και 166 από τις 185 επιληπτικές κρίσεις, με μέση ευαισθησία 84%, 88% και 92%, για τις τιμές οπτικής επιθεώρησης στο 3%, 5% και 7%, αντίστοιχα. Ο ρυθμός λάθος ανιχνεύσεων με τη μέθοδο αυτή ανήλθε σε 4,9 λάθη/ώρα, 8,1 λάθη/ώρα και 12,9 λάθη/ώρα, αντίστοιχα.

Όπως αναμενόταν, η διαδικασία επιλογής τμημάτων έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ευαισθησία της ανίχνευσης κρίσεων. Συγκρίνοντας τα ποσοστά ανίχνευσης των κρίσεων μεταξύ των μεθόδων SSM II και SSM I από τον Πίνακα 5, η μέση ευαισθησία εμφανίζει μια αύξηση κατά +13,34% (79,67% έναντι 66,33%), ενώ η σύγκριση μεταξύ

Πίνακας 5. Αποτελέσματα ανίχνευσης κρίσεων με τη βάση δεδομένων CHB-MIT για τις τέσσερις μεθόδους επιλογής τμημάτων SSM I, II, III και IV και διαφορετικά όρια διάρκειας επιλεγμένων τμημάτων στο 3%, 5% και 7% της διάρκειας του ΗΕΓ ανά περίπτωση. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας το συνολικό ισοδύναμο φάσμα.

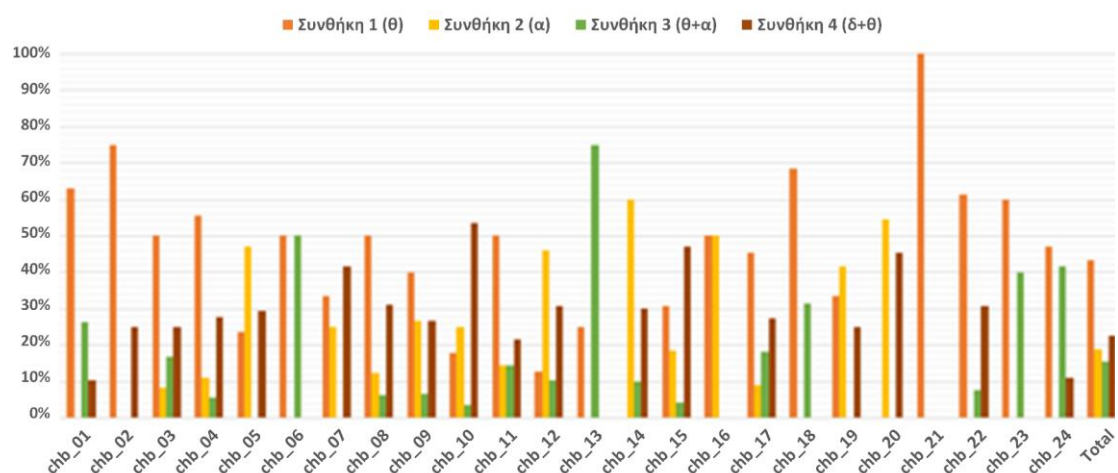
Δεδομένα αξιολόγησης			SSM I			SSM II			SSM III			SSM IV		
A/A	Διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Αριθμός κρίσεων	3%	5%	7%	3%	5%	7%	3%	5%	7%	3%	5%	7%
chb_01	40,5	7	5 (71%)	7 (100%)	7 (100%)	6 (86%)	7 (100%)	7 (100%)	5 (71%)	5 (71%)	5 (71%)	6 (86%)	6 (86%)	7 (100%)
chb_02	35	3	2 (67%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	2 (67%)	2 (67%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
chb_03	38	7	5 (71%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)
chb_04	156	4	3 (75%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
chb_05	39	5	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
chb_06	66,5	10	0	0	1 (10%)	0	0	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)	7 (70%)
chb_07	67	3	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
chb_08	20	5	4 (80%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
chb_09	68	4	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)
chb_10	50	7	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	6 (86%)	6 (86%)	6 (86%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)
chb_11	35	3	1 (33%)	2 (67%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	2 (67%)	2 (67%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
chb_12	21*	27*	8 (30%)	12 (44%)	14 (52%)	21 (78%)	26 (96%)	26 (96%)	7 (26%)	13 (48%)	18 (67%)	19 (70%)	23 (85%)	25 (93%)
chb_13	33	12	3 (25%)	5 (42%)	5 (42%)	4 (33%)	4 (33%)	5 (42%)	4 (33%)	5 (42%)	7 (58%)	6 (50%)	7 (58%)	8 (67%)
chb_14	26	8	1 (13%)	2 (25%)	4 (50%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	1 (13%)	1 (13%)	2 (25%)	7 (88%)	8 (100%)	8 (100%)
chb_15	40	20	5 (25%)	9 (45%)	12 (60%)	16 (80%)	17 (85%)	17 (85%)	10 (50%)	11 (55%)	12 (60%)	18 (90%)	18 (90%)	19 (95%)
chb_16	19	10	0	0	0	1 (10%)	3 (30%)	4 (40%)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)	5 (50%)	5 (50%)
chb_17	21	3	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)	2 (67%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
chb_18	35,5	6	5 (83%)	5 (83%)	5 (83%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	4 (67%)	4 (67%)	4 (67%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
chb_19	30	3	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
chb_20	27,5	8	0	0	1 (13%)	0	0	0	1 (13%)	2 (25%)	5 (63%)	6 (75%)	8 (100%)	8 (100%)
chb_21	33	4	0	0	0	2 (50%)	2 (50%)	2 (50%)	0	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	2 (50%)	3 (75%)
chb_22	31	3	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
chb_23	26,5	7	3 (43%)	7 (100%)	7 (100%)	2 (29%)	3 (43%)	6 (86%)	4 (57%)	5 (71%)	6 (86%)	4 (57%)	4 (57%)	5 (71%)
chb_24	21	16	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)	13 (81%)	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)	14 (88%)	15 (94%)
Σύνολο:	~979	185	85/185, 46%	108/185, 58%	118/185, 64%	128/185, 69%	140/185, 76%	146/185, 79%	98/185, 67%	112/185, 61%	125/185, 68%	144/185, 78%	155/185, 84%	166/185, 90%
Μέση τιμή ευαισθησίας:			57%	69%	73%	76%	80%	83%	64%	69%	74%	84%	88%	92%

* Απόρριψη αρχείων "chb12_27-29.edf" εξαιτίας διαφορετικού μοντέλου καταγραφής καναλιών.

των αποτελεσμάτων των μεθόδων SSM IV και SSM III παρουσιάζει ακόμη μεγαλύτερη διαφορά κατά +19% (88% έναντι 69%, αντίστοιχα). Αυτό υποδεικνύει ότι τα τμήματα του ΗΕΓ που αντιστοιχούν σε επιληπτικές κρίσεις, κατατάσσονται υψηλότερα στη σειρά κατάταξης των τμημάτων της συνθήκης που ανιχνεύει καλύτερα το πρότυπο με το οποίο εκδηλώνεται η επιληπτική τους δραστηριότητα. Ωστόσο, η συγκέντρωση της ενέργειας λόγω της εμφάνισης μια κρίσης δεν φαίνεται να είναι και η πιο κυρίαρχη δραστηριότητα γενικότερα σε όλη τη διάρκεια μιας συνεχούς καταγραφής ΗΕΓ, εφόσον οι μέθοδοι SSM I και SSM III που επιλέγουν τα τμήματα με την πιο έντονη ρυθμική δραστηριότητα συνολικά και ανεξαρτήτως συνθήκης, εμφανίζουν σαφώς μειωμένη ευαισθησία, ανιχνεύοντας τις λιγότερες κρίσεις.

Ένα ακόμη σημαντικό στοιχείο που φανερώνουν τα αποτελέσματα του Πίνακα 5, είναι ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία μπορεί να ανιχνεύσει με τη μέθοδο επιλογής τμημάτων SSM IV τουλάχιστον από μία επιληπτική κρίση και στις 24 περιπτώσεις της βάσης δεδομένων CHB-MIT, ακόμη και για τη χαμηλότερη διάρκεια οπτικού ελέγχου με το όριο στο 3% και, τουλάχιστον, τις μισές κρίσεις σε κάθε περίπτωση θέτοντας το όριο στο 7%. Αυτή είναι μια καλή ένδειξη για την ευρωστία της προτεινόμενης μεθοδολογίας, κάτι που είναι θεμελιώδες για να γίνουν αποδεκτά τέτοια συστήματα αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων από την ιατρική κοινότητα και να βρουν εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Το γεγονός ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία είναι σε θέση να εντοπίσει κρίσεις στις καταγραφές όλων των ασθενών που αναλύθηκαν, είναι το μεγαλύτερο πλεονέκτημά της, καθώς το ιατρικό προσωπικό δεν αναμένεται να σπαταλά άσκοπα χρόνο αξιολογώντας τα επιλεγμένα τμήματα αντί του συνόλου των καταγραφών ΗΕΓ κάθε ασθενούς.

Εκτός από την αξιολόγηση της απόδοσης των μεθόδων επιλογής τμημάτων στην ανίχνευση κρίσεων, αξιολογείται επίσης και η συνεισφορά κάθε συνθήκης στην ανίχνευσή τους, εξετάζοντας από ποια συνθήκη προήλθαν τα τμήματα που επιλέχθηκαν ως επιληπτικά και πράγματι περιείχαν επιληπτική δραστηριότητα, σύμφωνα με τα αρχεία επισήμανσης κρίσεων που συνοδεύουν τη βάση CHB-MIT. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 19. Η συνθήκη 1 (δηλ. ενέργεια θ ρυθμού μεγαλύτερη από δ και α) φαίνεται ότι συσχετίστηκε με την μορφολογία της επιληπτικής δραστηριότητας στις περισσότερες από τις 185 κρίσεις της βάσης CHB-

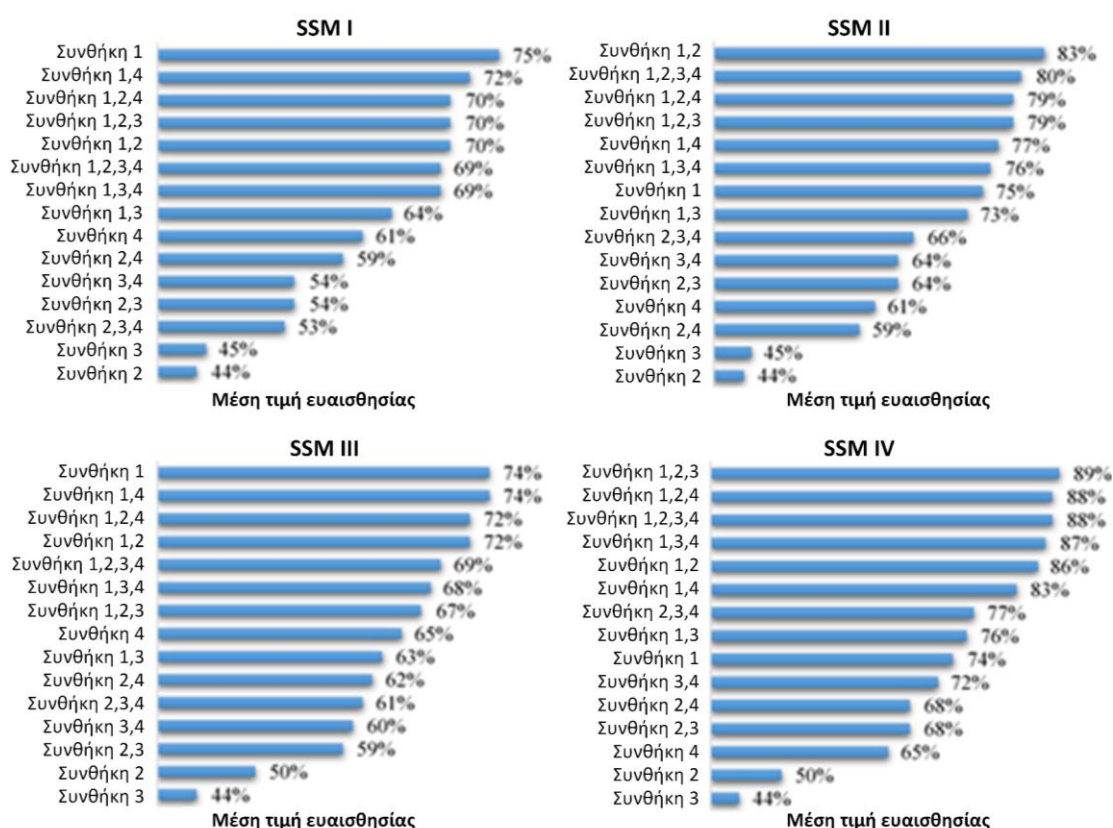


Σχήμα 19. Συνεισφορά κάθε συνθήκης στην ανίχνευση κρίσεων ανά περίπτωση της βάσης CHB-MIT. Ανάλυση ΗΕΓ με συνολικό ισοδύναμο φάσμα.

MIT, καθώς το 43% των τμημάτων που περιέχουν επιληπτικές κρίσεις ανιχνευθήκαν επιτυχώς από τη συγκέντρωση ενέργειας που εμφανίστηκε στον θ ρυθμό. Μάλιστα, το ποσοστό αυτό είναι διπλάσιο από οποιαδήποτε άλλη συνθήκη, αφού η δεύτερη συνθήκη κατά σειρά συνεισφοράς στην ανίχνευση επιληπτικών τμημάτων, είναι η συνθήκη 4 (δηλ. ενέργεια δ και θ ρυθμών μεγαλύτερη από α) με 22% των επιληπτικών τμημάτων. Ακολουθούν οι συνθήκες 2 και 3 με 19% και 15% των επιλεγμένων τμημάτων, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα, ωστόσο, δείχνουν και μεγάλες διαφορές στη μορφή της επιληπτικής δραστηριότητας μεταξύ των ασθενών της βάσης CHB-MIT, καθώς όπως φαίνεται στο Σχήμα 19, η συμβολή κάθε συνθήκης αλλάζει σημαντικά από περίπτωση σε περίπτωση, ανάλογα με τον τύπο της επιληπτικής δραστηριότητας. Για παράδειγμα, παρά το γεγονός ότι η συνθήκη 1 ανίχνευσε, με διαφορά, τις περισσότερες κρίσεις κατά μέσο όρο, δεν κατάφερε να ανιχνεύσει κανένα τμήμα επιληπτικής δραστηριότητας στις περιπτώσεις *chb_14* και *chb_20*. Αυτό δείχνει την παρουσία τύπου κρίσεων των οποίων τα επιληπτικά πρότυπα δεν περιέχουν δραστηριότητα στον θ ρυθμό, αλλά αυτό δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί με σιγουριά διότι η βάση CHB-MIT δεν περιέχει πληροφορίες για το σύνδρομο επιληψίας από το οποίο πάσχει ο κάθε ασθενής. Αυτές οι διαφορές είναι αναμενόμενες και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για μια μεθοδολογία που σχεδιάζεται να λειτουργεί χωρίς επίβλεψη, ώστε να μπορούν να αντιμετωπιστούν όλοι οι πιθανοί τύποι επιληπτικής δραστηριότητας που ενδέχεται να εμφανιστούν στην κλινική πράξη.

Κάτι τέτοιο φαίνεται και από την περαιτέρω αξιολόγηση των προτεινόμενων συνθηκών ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων στο Σχήμα 20, χρησιμοποιώντας ανεξάρτητα όλους τους δυνατούς συνδυασμούς υποσυνόλων των τεσσάρων συνθηκών ανίχνευσης και με τις τέσσερις μεθόδους επιλογής τμημάτων (SSM I-IV). Για αυτή την ανάλυση, το όριο της διάρκειας των τμημάτων οπτικού ελέγχου ορίζεται στο 5%. Τα πιθανά τμήματα επιληπτικής δραστηριότητας επιλέγονται μόνο από τις συνθήκες που χρησιμοποιούνται από τον αντίστοιχο συνδυασμό. Οι τιμές που παρουσιάζονται στο Σχήμα 20 είναι οι μέσες τιμές ευαισθησίας και από τις 24 περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT. Η συνθήκη 1 φαίνεται και εδώ να αποδίδει πολύ καλά στην ανίχνευση των κρίσεων της βάσης CHB-MIT, προσφέροντας από μόνη της μια μέση τιμή ευαισθησίας μεταξύ 74-75% και με τις 4 μεθόδους επιλογής τμημάτων, ενώ δεν υπάρχει και κάποιος συνδυασμός συνθηκών στις πρώτες θέσεις που να μην τη συμπεριλαμβάνει. Οι υψηλότερες μέσες τιμές ευαισθησίας από όλους τους δυνατούς συνδυασμούς ωστόσο, βρέθηκαν ξανά με τη μέθοδο επιλογής τμημάτων SSM IV, χρησιμοποιώντας τις συνθήκες (α) 1, 2, 3, (β) 1, 2, 4 και (γ) 1, 2, 3, 4, με τη



Σχήμα 20. Αξιολόγηση όλων των πιθανών συνδυασμών των προτεινόμενων συνθηκών ανίχνευσης κρίσεων με τη βάση CHB-MIT.

μεταξύ τους διαφορά μόλις στο 1% (88-89%). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα ισχυροποιείται η χρήση και των τεσσάρων συνθηκών ανίχνευσης κρίσεων καθώς συνθέτουν μια πιο εύρωστη μεθοδολογία, κάτι που είναι πιο σημαντικό από την απόρριψη μια συνθήκης, λόγω της αύξησης της μέσης ευαισθησίας ανίχνευσης κατά μια ποσοστιαία μονάδα.

2.2.6.1.2 Αποτελέσματα ανάλυσης φάσματος ανά κανάλι ΗΕΓ

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για την ανάλυση των καταγραφών, χρησιμοποιώντας ανεξάρτητα κάθε διαθέσιμο κανάλι του ΗΕΓ [164]. Βάσει των αποτελεσμάτων της προηγούμενης ενότητας, το μέγιστο όριο για την επιλογή των τμημάτων οπτικού ελέγχου ορίζεται στο 5% της συνολικής διάρκειας του ΗΕΓ κάθε ασθενούς, εφόσον φάνηκε ότι η τιμή αυτή αποτελεί έναν καλό συμβιβασμό μεταξύ ευαισθησίας ανίχνευσης κρίσεων, αριθμού λανθασμένων διαγνώσεων και της συνολικής διάρκειας των εξαγόμενων τμημάτων προς έλεγχο. Το 95% των δεδομένων απορρίπτεται αυτόματα με την προτεινόμενη μεθοδολογία ως μη επιληπτικά, επιταχύνοντας σημαντικά τη διαδικασία αξιολόγησης του ΗΕΓ κάθε ασθενούς. Όπως και προηγουμένως, τα τμήματα του ΗΕΓ που επιλέγονται ως επιληπτικά, επαληθεύονται με βάση τα αρχεία επισήμανσης κρίσεων που συνοδεύουν τις καταγραφές κάθε ασθενούς της βάσης CHB-MIT.

Τα αποτελέσματα για την ανίχνευση των κρίσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Όπως και στα αποτελέσματα της προηγούμενης ενότητας, η μέση ευαισθησία ανίχνευσης κρίσεων βελτιώνεται από 64,6% με την μέθοδο επιλογής τμημάτων SSM I σε 85,9% με τη μέθοδο SSM II, 86,8% με τη μέθοδο SSM III και 95,1% με τη μέθοδο SSM IV. Η επιλογή τμημάτων ανά επιμέρους ώρα καταγραφής ΗΕΓ με τις μεθόδους SSM III και IV έδωσε και πάλι καλύτερη ευαισθησία συγκριτικά με τις άλλες δύο μεθόδους, με 86,8% και 95,1% έναντι 64,6% και 85,9% αντίστοιχα. Αντιθέτως, ο ρυθμός λανθασμένων ανιχνεύσεων βρέθηκε σημαντικά μικρότερος για τις δύο μεθόδους επιλογής τμημάτων ανεξαρτήτως συνθήκης SSM I και SSM III με 3,19 λάθη/ώρα και 4,59 λάθη/ώρα, συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές των μεθόδων SSM II και SSM IV (7,16 και 10,13 λάθη/ώρα), όπου ο χρόνος κατανέμεται ισόποσα σε κάθε μια από τις 4 συνθήκες ανίχνευσης. Συνολικά, λοιπόν η υψηλότερη μέση τιμή ευαισθησίας ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων στο 95,1%, συνοδεύεται και από το

Πίνακας 6. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων CHB-MIT για τις τέσσερις μεθόδους επιλογής τμημάτων SSM I, II, III και IV. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας κάθε κανάλι ανεξάρτητα. Όριο επιλεγμένων τμημάτων για οπτική αξιολόγηση στο 5% της διάρκειας του ΗΕΓ ανά περίπτωση. Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.

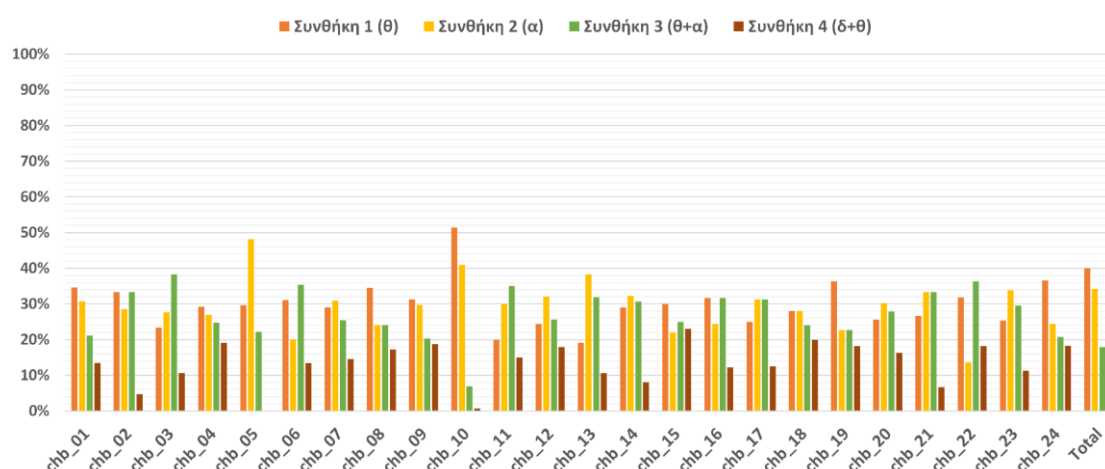
Δεδομένα αξιολόγησης			Αποτελέσματα αξιολόγησης (όριο 5%)							
A/A	Διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Κρίσεις	SSM I		SSM II		SSM III		SSM IV	
			Sens	FP/h	Sens	FP/h	Sens	FP/h	Sens	FP/h
<i>chb_01</i>	40,5	7	7 (100%)	4,39	7 (100%)	9,22	7 (100%)	6,17	7 (100%)	11,39
<i>chb_02</i>	35	3	3 (100%)	6,22	3 (100%)	10,97	2 (67%)	7,57	2 (67%)	12,46
<i>chb_03</i>	38	7	7 (100%)	3,08	7 (100%)	8,53	7 (100%)	5,39	7 (100%)	10,95
<i>chb_04</i>	156	4	1 (25%)	6,37	1 (25%)	6,14	4 (100%)	9,67	4 (100%)	12,18
<i>chb_05</i>	39	5	1 (20%)	0,30	5 (100%)	6,56	2 (40%)	1,13	5 (100%)	10,08
<i>chb_06</i>	66,5	10	7 (70%)	2,19	9 (90%)	4,82	10 (100%)	4,29	10 (100%)	9,57
<i>chb_07</i>	67	3	3 (100%)	4,20	3 (100%)	7,54	3 (100%)	6,73	3 (100%)	11,07
<i>chb_08</i>	20	5	5 (100%)	0,35	5 (100%)	5,70	4 (80%)	1,65	5 (100%)	10,10
<i>chb_09</i>	68	4	0	0,12	4 (100%)	1,23	4 (100%)	3,03	4 (100%)	8,29
<i>chb_10</i>	50	7	1 (14%)	0,08	7 (100%)	7,42	7 (100%)	0,90	7 (100%)	9,38
<i>chb_11</i>	35	3	2 (67%)	7,03	3 (100%)	7,37	3 (100%)	7,43	3 (100%)	11,83
<i>chb_12</i>	21	27	15 (56%)	2,28	21 (78%)	5,62	13 (48%)	3,43	24 (89%)	7,62
<i>chb_13</i>	33	12	3 (25%)	1,87	7 (58%)	7,37	7 (58%)	3,87	10 (83%)	9,91
<i>chb_14</i>	26	8	3 (37,5%)	0,50	8 (100%)	9,04	5 (62,5%)	1,35	8 (100%)	9,61
<i>chb_15</i>	40	20	15 (75%)	2,55	18 (90%)	5,25	15 (75%)	6,47	19 (95%)	8,10
<i>chb_16</i>	19	10	1 (10%)	8,21	4 (40%)	13,37	7 (70%)	4,58	8 (80%)	10,00
<i>chb_17</i>	21	3	3 (100%)	5,38	3 (100%)	10,24	3 (100%)	5,57	3 (100%)	11,28
<i>chb_18</i>	35,5	6	5 (83%)	5,41	5 (83%)	5,58	5 (83%)	5,72	5 (83%)	10,19
<i>chb_19</i>	30	3	3 (100%)	2,33	3 (100%)	5,23	3 (100%)	3,67	3 (100%)	10,10
<i>chb_20</i>	27,5	8	0	6,25	5 (62,5%)	6,86	8 (100%)	6,46	8 (100%)	9,21
<i>chb_21</i>	33	4	4 (100%)	4,09	4 (100%)	10,63	4 (100%)	5,00	4 (100%)	11,27
<i>chb_22</i>	31	3	3 (100%)	0,55	3 (100%)	5,38	3 (100%)	3,93	3 (100%)	10,55
<i>chb_23</i>	26,5	7	7 (100%)	0,78	6 (86%)	4,63	7 (100%)	3,78	6 (86%)	9,52
<i>chb_24</i>	21	16	11 (69%)	2,00	8 (50%)	7,14	16 (100%)	2,52	16 (100%)	8,47
Σύνολο	~979	185	110/185, 59,5%	-	149/185, 80,5%	-	149/185, 80,5%	-	174/185, 94,1%	-
Μέση τιμή:			64,6%	3,19	85,9%	7,16	86,8%	4,59	95,1%	10,13

μεγαλύτερο ρυθμό λανθασμένων ανιχνεύσεων ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ με τη μέθοδο επιλογής τμημάτων SSM IV.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα του Πίνακα 6 δείχνουν ότι η μεθοδολογία μπορεί να ανιχνεύσει τουλάχιστον από μία κρίση και στις 24 περιπτώσεις ασθενών της βάσης δεδομένων CHB-MIT, χρησιμοποιώντας τις μεθόδους SSM II-IV, αφού μόνο η μέθοδος SSM I απέτυχε να ανιχνεύσει τουλάχιστον από μία κρίση στις περιπτώσεις *chb_09* και *chb_20*. Ειδικά τα αποτελέσματα για τη μέθοδο επιλογής τμημάτων SSM IV, δείχνουν ότι η ελάχιστη ευαισθησία μετρήθηκε στο 67% για την περίπτωση *chb_02*, ενώ η πλειονότητα των κρίσεων εντοπίστηκε με επιτυχία (δηλ. 174 στις 185 κρίσεις, ή

94,1%). Η ικανότητα ανίχνευσης του 94,1% των επιληπτικών κρίσεων που περιλαμβάνονται σε μια μεγάλη βάση δεδομένων ΗΕΓ χωρίς να χρησιμοποιείται καμία *a priori* πληροφορία ή εκπαίδευση του συστήματος, ενισχύει ακόμη περισσότερο την ευρωστία της προτεινόμενης μεθοδολογίας. Δεδομένου ότι μόνο το 5% των συνολικών σημάτων του ΗΕΓ θα πρέπει να ελεγχθούν από το ιατρικό προσωπικό, επιταχύνεται κατά πολύ η διαδικασία αξιολόγησης μεγάλου όγκου δεδομένων, χάνοντας ελάχιστες κρίσεις.

Εκτός από την απόδοση των 4 μεθόδων επιλογής τμημάτων, αξιολογείται εκ νέου και η συνεισφορά κάθε συνθήκης στην ανίχνευση των κρίσεων, εξετάζοντας από ποια συνθήκη προήλθαν τα τμήματα που επιλέχθηκαν ως επιληπτικά και πράγματι περιείχαν επιληπτική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 21. Η συνθήκη 1, που εξετάζει τη συγκέντρωση ενέργειας στο θ ρυθμό, φαίνεται ξανά ότι είναι πιο χρήσιμη για την ανίχνευση της επιληπτικής δραστηριότητας, καθώς το 40% των συνολικών τμημάτων που περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα ανιχνεύθηκαν από αυτήν. Ωστόσο, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της προηγούμενης ενότητας, η συνθήκη 2 βρίσκεται πλέον δεύτερη κατά σειρά συνεισφοράς τμημάτων και με μικρή διαφορά από την συνθήκη 1, με το 34,2% των συνολικών επιληπτικών τμημάτων να προέρχεται από την ανίχνευση αυξημένης συγκέντρωσης ενέργειας στον α ρυθμό. Μάλιστα, τα ποσοστά των δύο πρώτων συνθηκών είναι υπερδιπλάσια από τη συνθήκη 3, που ακολουθεί κατά σειρά συνεισφοράς επιληπτικών τμημάτων και τη συνθήκη 4 που, σε αντίθεση με την



Σχήμα 21. Συνεισφορά κάθε συνθήκης στην ανίχνευση κρίσεων ανά περίπτωση της βάσης CHB-MIT. Ανάλυση ΗΕΓ ανά κανάλι καταγραφής.

ανάλυση του συνολικού ισοδύναμου φάσματος προηγουμένως, δεν βρέθηκε να παρέχει σημαντική ικανότητα ανίχνευσης κρίσεων με την ανάλυση ανά κανάλι του ΗΕΓ, καθώς μόλις το 7,95% των επιληπτικών τμημάτων να εμφανίζουν ρυθμική δραστηριότητα στο συνδυαστικό εύρος συχνοτήτων 2-7 Hz των ρυθμών δ και θ .

Τέλος, σε αντίθεση με το Σχήμα 19, τα αποτελέσματα της ανάλυσης ανά κανάλι σήματος του ΗΕΓ στο Σχήμα 21 δείχνουν μια πιο ομοιόμορφη κατανομή των επιλεγμένων τμημάτων ανά συνθήκη ανίχνευσης. Μόνο στην περίπτωση *chb_10* μια από τις 4 συνθήκες καταφέρνει να συγκεντρώσει άνω του 50% των επιληπτικών τμημάτων του ασθενούς, ενώ και τιμές άνω του 40% εμφανίζονται μόνο σε άλλες δύο περιπτώσεις ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί επίσης, ότι εκτός από την περίπτωση *chb_05* όπου ανιχνεύθηκαν επιληπτικά τμήματα μόνο από τις 3 πρώτες συνθήκες, σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT και οι 4 συνθήκες ανίχνευσης παρείχαν επιληπτικά τμήματα.

2.2.6.2 Βάση δεδομένων TUH EEG Seizure Corpus v1.2.0

Η συγκεκριμένη βάση δεδομένων περιέχει καταγραφές ΗΡΓ οι οποίες συλλέχθηκαν στο νοσοκομείο Temple University Hospital (TUH), υπό κανονικές συνθήκες, χωρίς να ληφθούν ιδιαίτερα μέτρα προφύλαξης για την αποφυγή θορύβου ή παρεμβολών, φέρνοντας την αξιολόγηση των μεθοδολογιών πιο κοντά στο πραγματικό κλινικό περιβάλλον. Τα αρχεία των καταγραφών ΗΕΓ που περιέχονται στο TUH EEG Seizure Corpus (TUSZ) αποτελούν ένα μικρό υποσύνολο του συνολικού αποθετηρίου καταγραφών ΗΕΓ που έχουν συγκεντρωθεί στο TUH, με περισσότερα από 30.000 αρχεία καταγραφών ΗΕΓ από 16.000 και πλέον ασθενείς. Ο όγκος των δεδομένων μάλιστα αυξάνεται συνεχώς, καθώς περίπου 3.000 νέες συνεδρίες καταγραφών ΗΕΓ προστίθενται κάθε χρόνο [167]. Στις περισσότερες καταγραφές χρησιμοποιήθηκαν 31 κανάλια, αν και υπάρχουν περιπτώσεις αρχείων καταγραφής με λιγότερα. Η πλειοψηφία των σημάτων ΗΕΓ συλλέχθηκε με συχνότητα δειγματοληψίας στα 250Hz, αν και μεγαλύτερες συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν σε ορισμένες περιπτώσεις, μέχρι και τα 1024 Hz. Παρά τον μεγάλο όγκο δεδομένων, μόνο το 25% αυτών αποτελούνται από συνεχείς καταγραφές, καθώς η συντριπτική πλειοψηφία αυτών προέρχεται από σύντομες καταγραφές ρουτίνας, με μέση διάρκεια τα 20-30 λεπτά. Ακόμα μικρότερος είναι ο αριθμός των καταγραφών που έχουν αξιολογηθεί πλήρως από εξειδικευμένο

ιατρικό προσωπικό για την επισήμανση επιληπτικών κρίσεων.

Στην έκδοση v1.2.0 (Δεκέμβριος 2017), η βάση TUSZ περιέχει συνολικά 2.582 αρχεία καταγραφών ΗΕΓ από 822 συνεδρίες με 315 ασθενείς, εκ των οποίων οι 280 εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις [168]. Το ηλικιακό εύρος των ασθενών εκτείνεται από 0 έτη έως και πάνω από 100 χρόνια, ενώ αριθμός ανδρών και γυναικών στη βάση TUSZ έχει επιλεγεί έτσι ώστε να διατηρείται μια αναλογία 1:1. Η συνολική διάρκεια των καταγραφών ΗΕΓ στην έκδοση v1.2.0 ανέρχεται σε 504 ώρες, αλλά η συντριπτική πλειοψηφία των αρχείων περιλαμβάνει σύντομες καταγραφές με διάρκεια μικρότερη από 20 λεπτά. Επίσης, δεν υπάρχει καμία καταγραφή με διάρκεια μεγαλύτερη της μίας ώρας. Κάθε αρχείο συνοδεύεται από την αντίστοιχη αξιολόγηση για την εμφάνιση ή μη επιληπτικής δραστηριότητας, παρέχοντας συγκεκριμένες πληροφορίες για το ακριβές σημείο έναρξης και λήξης κάθε κρίσης, τα κανάλια στα οποία εμφανίζεται η επιληπτική δραστηριότητα και τον τύπο της κρίσης. Σχεδόν όλοι οι γνωστοί τύποι επιληπτικών κρίσεων αντιπροσωπεύονται στα δεδομένα της βάσης TUSZ, αφού περιέχονται κρίσεις τονικές, κλονικές, ατονικές, απλές και σύνθετες εστιακές, μυοκλονικές, γενικευμένες ή εστιακές απροσδιόριστου τύπου.

Δεδομένου ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης κρίσεων σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση μεγάλου όγκου δεδομένων από συνεχείς καταγραφές ΗΕΓ, μόνο τα αρχεία που περιέχουν πάνω από 30 λεπτά εγκεφαλικής δραστηριότητας και τουλάχιστον μια κρίση, χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση. Εξάλλου, καταγραφές ΗΕΓ μικρότερης διάρκειας μπορούν να αξιολογηθούν γρήγορα και χωρίς τη χρήση υπολογιστικών προγραμμάτων ανίχνευσης κρίσεων. Συνολικά, 40 αρχεία καταγραφών από 29 ασθενείς καλύπτουν και τα δύο κριτήρια και χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση σε δυο διαφορετικά πειράματα. Στην πρώτη αξιολόγηση περιλαμβάνονται 33 καταγραφές διάρκειας 30-58,2 λεπτών από 23 ασθενείς με 60 κρίσεις, ενώ στη δεύτερη εξετάζονται χωριστά οι υπόλοιπες 7 καταγραφές από 7 ασθενείς που περιέχουν κρίσεις με πολύ μεγάλη συχνότητα εμφάνισης, από 10 και έως 42 κρίσεις σε 30 με 55 λεπτά καταγραφών ΗΕΓ. Το υποσύνολο των δεδομένων της βάσης TUSZ που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Σύνολο δεδομένων αξιολόγησης από τη βάση TUSZ v1.2.0. Φύλο: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια καταγραφών=Συνολική διάρκεια καταγραφών.

ΑΑ	Φύλο	Ηλικία (χρόνια)	Διάρκεια καταγραφών (sec)	Αριθμός κρίσεων
21	Θ	27	1.992	2
1006	A	62	1.821	1
1587	Θ	62	2.504	2
1770	Θ	26	2.370	1
1981	A	55	1.924	1
2521	Θ	27	1.893	1
2657	A	5	2.004	4
4456	Θ	43	1.873	1
4671	A	27	1.930	39
5034	Θ	82	2.123	1
5479	Θ	50	3.244	5
5943	Θ	69	2.799	10
6514	Θ	60	7.497	7
6546	A	41	2.074	2
6811	Θ	72	2.074	5
7032	Θ	68	2.450	1
7128	A	45	3.491	8
8295	Θ	22	1.906	42
8480	A	43	10.963	1
8616	Θ	78	3.337	41
9578	A	25	11.695	7
9630	Θ	67	1.998	2
9839	A	65	1.831	2
9842	A	25	3.405	15
9866	Θ	40	1.987	19
10062	Θ	39	4.490	3
10421	Θ	42	1.879	1
10427	Θ	18	2.618	1
10489	A	54	2.315	41
Σύνολο:			92.487	266

2.2.6.2.1 Αποτελέσματα ανάλυσης ΗΕΓ με συνολικό ισοδύναμο φάσμα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων CHB-MIT, το όριο της οπτικής επιθεώρησης ορίζεται στο 5%, καθώς φάνηκε ότι αποτελεί ένα καλό συμβιβασμό μεταξύ ευαισθησίας, λανθασμένων διαγνώσεων και συνολικής διάρκειας εξαγόμενων τμημάτων προς έλεγχο. Η ελάχιστη διάρκεια του κάθε τμήματος παραμένει στα 15 δευτερόλεπτα, όπως και προηγουμένως. Όλες οι καταγραφές χρησιμοποιούνται απευθείας για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας, αφού δεν χρειάζονται δεδομένα ΗΕΓ για εκπαίδευση ή βελτιστοποίηση των παραμέτρων των κριτηρίων ανίχνευσης.

Για την πρώτη αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας ανίχνευσης κρίσεων, χρησιμοποιούνται 33 καταγραφές από 23 ασθενείς που περιέχουν συνολικά 60

επιληπτικές κρίσεις. Η συνολική διάρκεια των σημάτων του ΗΕΓ είναι 21,4 ώρες, με τη μέση διάρκεια από όλα τα αρχεία καταγραφής να ανέρχεται στα 38,8 λεπτά. Λόγω της περιορισμένης διάρκειας των δεδομένων ανά ασθενή από μεμονωμένα αρχεία καταγραφών, χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι μέθοδοι επιλογής τμημάτων SSM III και SSM IV, καθώς με αυτές τις μεθόδους τα πιθανά τμήματα μπορούν να επιλεχθούν ξεχωριστά ανά αρχείο καταγραφής ΗΕΓ. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 8 [169]. Όπως και προηγουμένως, η μέθοδος επιλογής τμημάτων SSM III, όπου τα τμήματα επιλέγονται ξεκινώντας από τη μεγαλύτερη μετρούμενη συγκέντρωση ενέργειας ανεξαρτήτως της συνθήκης ανίχνευσης που προέρχονται, παρείχε χαμηλότερη ευαισθησία ανίχνευσης κρίσεων, φτάνοντας κατά μέσο όρο στο 65,66%, με 1,4 λανθασμένες ανιχνεύσεις ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ. Αντιθέτως, η ισόποση κατανομή του χρόνου οπτικού ελέγχου ανά συνθήκη, μέσω της

Πίνακας 8. Αποτελέσματα αξιολόγησης με δεδομένα από τη βάση TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας το συνολικό ισοδύναμο φάσμα. Όριο τμημάτων οπτικού ελέγχου 5%. Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε δευτερόλεπτα, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.

Δεδομένα αξιολόγησης			SSM III				SSM IV			
A/A	Διάρκεια ΗΕΓ (sec)	Κρίσεις	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h
21	1.992	2	2	100	2	3,61	2	100	4	7,23
1006	1.821	1	0	0	1	1,98	1	100	3	5,93
1587	2.504	2	1	50	1	1,44	1	50	3	4,31
1770	2.370	1	1	100	0	0	1	100	0	0
1981	1.924	1	1	100	2	3,74	1	100	2	3,74
2521	1.893	1	1	100	0	0	1	100	0	0
2657	2.004	4	0	0	1	1,80	2	50	3	5,39
4456	1.873	1	1	100	0	0	1	100	0	0
5034	2.123	1	1	100	0	0	1	100	2	3,39
5479	3.244	5	0	0	1	1,11	0	0	1	1,11
6514	7.497	7	5	71,43	2	0,96	7	100	2	0,96
6546	2.074	2	1	50	1	1,74	2	100	3	5,21
6811	2.074	5	2	40	2	3,47	2	40	3	5,21
7032	2.450	1	1	100	0	0	1	100	0	0
7128	3.491	8	6	75	0	0	6	75	0	0
8480	10.963	1	0	0	16	5,25	1	100	27	8,87
9578	11.695	7	4	57,14	1	0,31	5	71,43	9	2,77
9630	1.998	2	1	50	2	3,60	2	100	2	3,60
9839	1.831	2	1	50	0	0	2	100	4	7,86
9866	2.074	1	1	100	0	0	1	100	0	0
10062	4.490	3	2	66,67	0	0	2	66,67	0	0
10421	1.879	1	1	100	1	1,92	1	100	3	5,75
10427	2.618	1	0	100	1	1,37	1	100	6	8,25
Σύνολο:	76.882	60	33	65,66	34	1,4	44	84,92	77	3,46

μεθόδου επιλογής τμημάτων SSM IV, παρείχε και με τη βάση δεδομένων TUSZ υψηλότερη απόδοση, με τη μέση ευαισθησία ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων να φτάνει το 84,92% με 3,46 λάθη/ώρα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι αν και η προτεινόμενη μεθοδολογία σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση συνεχών καταγραφών ΗΕΓ μεγάλης διάρκειας, είναι σε θέση να εντοπίσει κρίσεις και σε πιο σύντομες καταγραφές, όπως στη περίπτωση της βάσης δεδομένων TUSZ.

Παρά τη μικρή διάρκεια, το πλεονέκτημα που παρέχει η αξιολόγηση με τα δεδομένα από τη βάση TUSZ είναι ότι, σε αντίθεση με τα παιδιατρικά περιστατικά της βάσης CHB-MIT, οι καταγραφές προέρχονται από ασθενείς με μεγαλύτερο ηλικιακό εύρος. Επίσης, η βάση TUSZ περιέχει πληροφορίες για τον τύπο των επιληπτικών κρίσεων. Όλοι οι διαφορετικοί τύποι κρίσεων περιέχονται στη βάση, με αποτέλεσμα να μπορεί να αξιολογηθεί και το κατά πόσο μπορούν να ανιχνευθούν κρίσεις όλων των διαφορετικών επιληπτικών συνδρόμων, χρησιμοποιώντας τις τέσσερις συνθήκες ανίχνευσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 8, η μεθοδολογία έχει την ικανότητα να ανιχνεύσει αποτελεσματικά κρίσεις σε ασθενείς διαφόρων ηλικιών, οι οποίοι εμφανίζουν διαφορετικούς τύπους κρίσεων, αποδεικνύοντας ότι μπορεί να ανταπεξέλθει στις προκλήσεις που προκύπτουν στο πραγματικό κλινικό περιβάλλον.

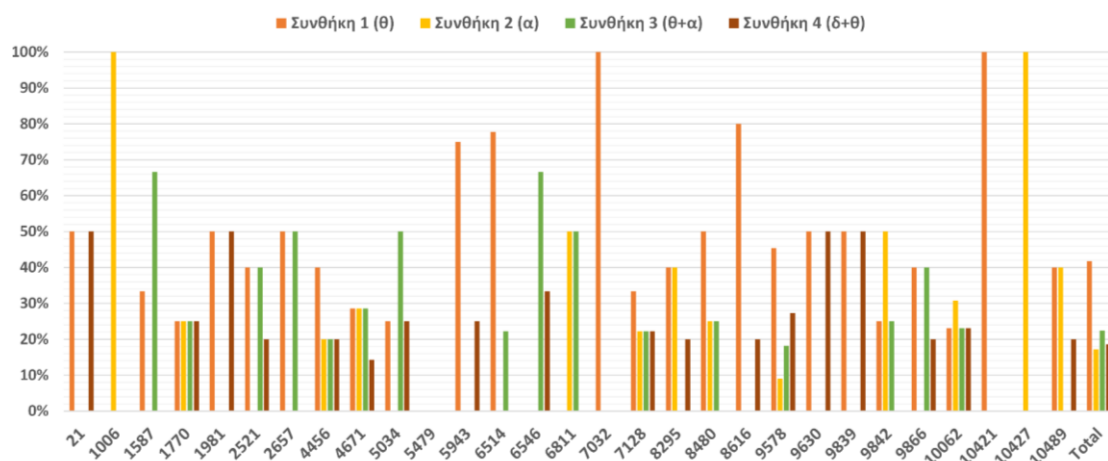
Ένα σημείο προβληματισμού στα αποτελέσματα του Πίνακα 8 αποτελεί το γεγονός ότι η μέθοδος SSM IV απέτυχε να ανιχνεύσει τουλάχιστον μία κρίση στον ασθενή με αριθμό 5479. Αναλύοντας σε δεύτερη φάση την καταγραφή του ασθενούς, φάνηκε ότι σε όλη τη διάρκειά της παρέμενε ενεργή μόνο μια συνθήκη, λόγω της εναπόθεσης στατικού θορύβου πάνω σε ορισμένα κανάλια του ΗΕΓ. Θεωρώντας ότι τέτοιες καταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά την καταγραφή του ΗΕΓ σε μη αυστηρά ελεγχόμενες συνθήκες στο κλινικό περιβάλλον, η συμπεριφορά της μεθοδολογίας στη συγκεκριμένη περίπτωση δείχνει την αναγκαιότητα εισαγωγής ενός έξυπνου ελέγχου των καναλιών, πριν αυτά να χρησιμοποιηθούν για περεταίρω ανάλυση, ή την αξιολόγηση κάθε καναλιού του ΗΕΓ ξεχωριστά όπως στην επόμενη ενότητα, ώστε να απορρίπτονται όσα δυσχεραίνουν την εφαρμογή των συνθηκών ανίχνευσης, εισάγοντας έντονα παράσιτα και θόρυβο. Στην παρούσα φάση, ο έλεγχος των καναλιών περιλαμβάνει μόνο τον έλεγχο για το αν αυτά είναι συνεχώς διαθέσιμα από την αρχή μέχρι και το τέλος των καταγραφών.

Πίνακας 9. Αποτελέσματα αξιολόγησης με καταγραφές που περιέχουν πολλαπλές κρίσεις από το σύνολο δεδομένων TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας το συνολικό ισοδύναμο φάσμα. Όριο τμημάτων οπτικού ελέγχου 5%. Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.

Δεδομένα αξιολόγησης			SSM III				SSM IV			
A/A	Διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Κρίσεις	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h
4671	1.930	39	0	0	3	5,60	6	15,38	1	1,87
5943	2.799	10	1	10	0	0	4	40	0	0
8295	1.906	42	4	9,52	0	0	6	14,29	0	0
8616	3.337	41	2	4,88	0	0	5	12,19	0	0
9842	3.405	15	0	0	8	8,46	4	26,67	5	5,29
9866	1.987	18	2	11,11	0	0	4	22,22	0	0
10489	2.315	41	2	4,88	0	0	6	14,63	0	0
Σύνολο:	17.679	206	11	5,77	11	2,01	35	20,77	6	1,02

Ένας περιορισμός της προτεινόμενης μεθοδολογίας, ωστόσο, φανερώνεται από τα αποτελέσματα της δεύτερης αξιολόγησης στον Πίνακα 9, ο οποίος περιλαμβάνει τις περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις με πολύ μεγάλη συχνότητα (μια κρίση κάθε 1,5-5 λεπτά). Στις περιπτώσεις αυτές, όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα, η ευαισθησία ανίχνευσης δεν είναι ικανοποιητική, αφού το όριο του 5% της μέγιστης διάρκειας των επιλεγόμενων τμημάτων οπτικού ελέγχου είναι υπερβολικά μικρό για να επιτρέψει την επιλογή περισσότερων τμημάτων για την ανίχνευση περισσότερων κρίσεων. Ως αποτέλεσμα, η μέγιστη μέση τιμή ευαισθησίας είναι μόλις στο 20,77% για τη μέθοδο επιλογής SSM IV. Οι συνθήκες ανίχνευσης μπορούν να εντοπίσουν και εδώ επιληπτική δραστηριότητα, με τουλάχιστον 4 κρίσεις ανά ασθενή του Πίνακα 9 να ανιχνεύονται επιτυχώς με τη μέθοδο SSM IV. Παρόλο που οι 4 κρίσεις θα μπορούσαν να θεωρηθούν επαρκείς για την αξιολόγηση του τύπου επιληψίας, παραμένει το ζήτημα της αδυναμίας εκτέλεσης πλήρους αξιολόγησης σε τέτοιες περιπτώσεις, χάνοντας πολλές από τις κρίσεις.

Όπως και προηγουμένως, εκτός από την απόδοση των μεθόδων επιλογής τμημάτων στην ανίχνευση κρίσεων, αξιολογείται και η συνεισφορά κάθε συνθήκης, εξετάζοντας από ποια συνθήκη προήλθαν τα τμήματα που επιλέχθηκαν ως επιληπτικά και πράγματι περιείχαν επιληπτική δραστηριότητα, σύμφωνα με τα αρχεία αξιολόγησης της βάσης δεδομένων TUSZ. Με βάση τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο Σχήμα 22, η συνθήκη 1 (δηλ. συγκέντρωση ενέργειας στο θ ρυθμό, 4-7 Hz) φαίνεται



Σχήμα 22. Κατανομή επιλεγμένων τμημάτων ανά συνθήκη ανίχνευσης κρίσεων για τη βάση δεδομένων TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ με συνολικό ισοδύναμο φάσμα.

ότι κυριαρχεί στην ανάλυση του ΗΕΓ με το συνολικό ισοδύναμο φάσμα. Το 41,8% των επιληπτικών τμημάτων που επελέγησαν προέρχονται από τη συνθήκη 1, ενώ οι υπόλοιπες τρεις συνθήκες είχαν παρόμοια επίπεδα συνεισφοράς στην ανίχνευση επιληπτικής δραστηριότητας με 22,4%, 18,7% και 17,1% για τις συνθήκες 3, 4 και 2 αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις στην κατανομή των συνθηκών, όπως και στην περίπτωση της ανάλυσης του ΗΕΓ με το συνολικό ισοδύναμο φάσμα με τη βάση δεδομένων CHB-MIT (βλ. ενότητα 2.2.6.1.1 παραπάνω). Όπως φαίνεται στο Σχήμα 22, η συμβολή κάθε συνθήκης και ο συνδυασμός τους διαφέρει σημαντικά ανά ασθενή, ανάλογα με τον τύπο της επιληπτικής δραστηριότητας. Για παράδειγμα, στους ασθενείς με αριθμό 1006 και 10427 το σύνολο των επιληπτικών τμημάτων που ανιχνεύθηκαν προήλθαν από τη συνθήκη 2 παρά το γεγονός ότι η συνθήκη αυτή συνεισφέρει το λιγότερο, συνολικά, και δεν συνεισέφερε καθόλου στην ανίχνευση επιληπτικής δραστηριότητας σε 16 από τους ασθενείς της βάσης TUSZ. Επιπλέον, στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών, η συγκέντρωση τμημάτων από κάποια συνθήκη φτάνει ή ξεπερνά το 50% λόγω της ανομοιογένειας των επιληπτικών προτύπων, ενισχύοντας την αναγκαιότητα να παραμείνουν όλες οι συνθήκες για την καλύτερη απόδοση του συστήματος.

2.2.6.2.2 Αποτελέσματα ανάλυσης φάσματος ανά κανάλι ΗΕΓ

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων TUSZ για την περίπτωση της ανάλυσης των σημάτων του ΗΕΓ ανά κανάλι, και όχι χρησιμοποιώντας το συνολικό ισοδύναμο φάσμα. Το όριο της συνολικής

διάρκειας των τμημάτων οπτικού ελέγχου ορίζεται στο 5% της συνολικής διάρκειας του ΗΕΓ κάθε ασθενούς και η ελάχιστη διάρκεια του κάθε τμήματος παραμένει στα 15 δευτερόλεπτα, όπως και προηγουμένως, με αποτέλεσμα το 95% των σημάτων ΗΕΓ κάθε ασθενούς να απορρίπτεται αυτόματα ως μη επιληπτικό, επιταχύνοντας σημαντικά τη διαδικασία αξιολόγησης. Τα τμήματα του ΗΕΓ που επιλέχθηκαν ως επιληπτικά επικυρώνονται για την ορθότητά τους με βάση τα αρχεία αξιολόγησης που παρέχονται στη βάση δεδομένων TUSZ.

Τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τις 33 καταγραφές διάρκειας άνω των 30 λεπτών που περιέχουν συνολικά 60 επιληπτικές κρίσεις από 23 ασθενείς, παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 10. Λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας καταγραφών ανά ασθενή της βάσης TUSZ,

Πίνακας 10. Αποτελέσματα αξιολόγησης με δεδομένα από τη βάση TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας κάθε κανάλι ανεξάρτητα. Όριο τμημάτων οπτικού ελέγχου 5%. Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε δευτερόλεπτα, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.

Δεδομένα αξιολόγησης			SSM III				SSM IV			
A/A	Διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Κρίσεις	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h
21	1.992	2	1	50	1	1,81	2	100	3	5,42
1006	1.821	1	1	100	1	1,98	1	100	3	5,93
1587	2.504	2	1	50	0	0	1	50	2	2,88
1770	2.370	1	1	100	0	0	1	100	0	0
1981	1.924	1	1	100	0	0	1	100	2	3,74
2521	1.893	1	1	100	0	0	1	100	0	0
2657	2.004	4	0	0	2	3,59	4	100	2	3,59
4456	1.873	1	1	100	0	0	1	100	0	0
5034	2.123	1	1	100	0	0	1	100	0	0
5479	3.244	5	0	0	2	2,22	2	40	15	16,65
6514	7.497	7	6	85,71	1	0,48	7	100	6	2,88
6546	2.074	2	1	50	1	1,74	1	50	5	8,68
6811	2.074	5	1	20	2	3,47	1	20	9	15,62
7032	2.450	1	1	100	0	0	1	100	0	0
7128	3.491	8	5	62,5	0	0	6	75	0	0
8480	10.963	1	1	100	5	1,64	1	100	8	2,63
9578	11.695	7	4	57,14	3	0,92	6	85,71	11	3,39
9630	1.998	2	0	0	3	5,41	2	100	4	7,21
9839	1.831	2	1	50	1	1,97	2	100	1	1,97
9866	2.074	1	1	100	2	3,47	1	100	0	0
10062	4.490	3	2	66,67	3	2,41	2	66,67	0	0
10421	1.879	1	1	100	2	3,83	1	100	6	11,50
10427	2.618	1	0	0	3	4,13	1	100	7	9,63
Σύνολο:	76.882	60	32	64,79	32	1,70	47	86,41	84	4,42

αξιολογούνται μόνο οι μέθοδοι επιλογής τμημάτων SSM III και SSM IV. Η μέθοδος SSM III, όπου τα τμήματα επιλέγονται από τη μεγαλύτερη μετρούμενη συγκέντρωση ενέργειας ανεξαρτήτως της συνθήκης ανίχνευσης από την οποία προέρχονται, παρείχε χαμηλή ευαισθησία ανίχνευσης κρίσεων, που έφτασε κατά μέσο όρο το 64,79%, με 1,7 λανθασμένες ανιχνεύσεις ανά ώρα ΗΕΓ. Αντιθέτως, η ισόποση κατανομή του χρόνου οπτικού ελέγχου ανά συνθήκη μέσω της μεθόδου SSM IV, παρείχε ξανά υψηλότερη μέση ευαισθησία ανίχνευσης κατά 21,62%, με 86,41% και 4,42 λανθασμένες ανιχνεύσεις ανά ώρα ΗΕΓ. Αν και τα αποτελέσματα του Πίνακα 10 δεν διαφέρουν σημαντικά από τις αντίστοιχες τιμές απόδοσης του Πίνακα 8 από την ενότητα 2.2.6.2.1 παραπάνω, με την ανεξάρτητη ανάλυση του ΗΕΓ ανά κανάλι οι προτεινόμενες συνθήκες σε συνδυασμό με τη μέθοδο επιλογής τμημάτων SSM IV είναι πλέον σε θέση να ανιχνεύσουν τουλάχιστον από μία κρίση σε όλους τους ασθενείς της βάσης TUSZ που συμμετείχαν στην αξιολόγηση της μεθοδολογίας, με την ελάχιστη τιμή ευαισθησίας να βρίσκεται στο 20% για τον ασθενή 6811.

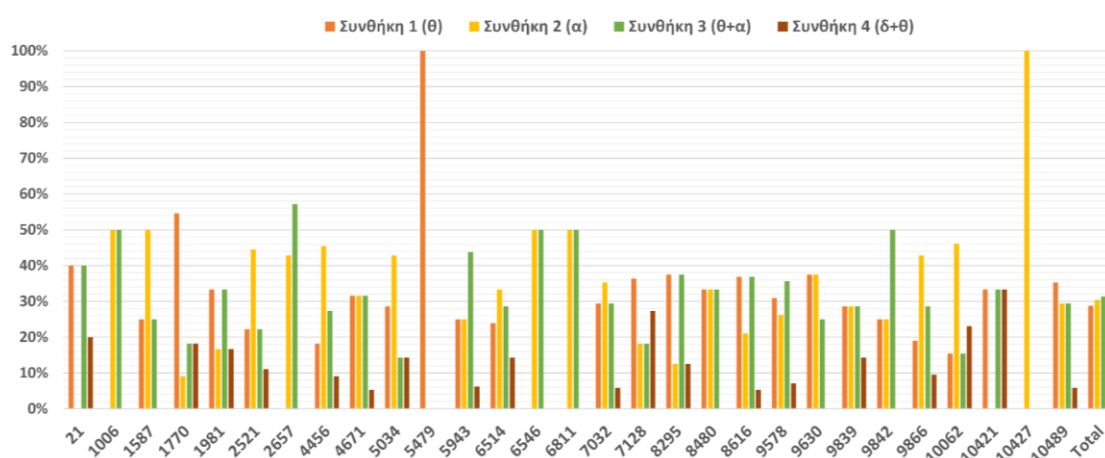
Τα αντίστοιχα αποτελέσματα της αξιολόγησης με τις περιπτώσεις ασθενών της βάσης TUSZ που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις με πολύ μεγάλη συχνότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 11. Συγκριτικά με τα αποτελέσματα της προηγούμενης ενότητας (βλ. Πίνακας 9), η ανάλυση ανά κανάλι του ΗΕΓ απέδωσε καλύτερα, με τον αριθμό των κρίσεων που ανιχνεύθηκαν να είναι περίπου διπλάσιος και για τις δύο μεθόδους επιλογής τμημάτων, με 18 και 75 κρίσεις, έναντι 11 και 35 αντίστοιχα. Η ευαισθησία με τη μέθοδο SSM III αυξήθηκε από 5,77% σε 11,01%, ενώ για τη μέθοδο

Πίνακας 11. Αποτελέσματα αξιολόγησης με καταγραφές που περιέχουν πολλαπλές κρίσεις από το σύνολο δεδομένων TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ χρησιμοποιώντας κάθε κανάλι ανεξάρτητα. Όριο τμημάτων οπτικού ελέγχου 5%. Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.

Δεδομένα αξιολόγησης			SSM III				SSM IV			
A/A	Διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Κρίσεις	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h
4671	1.930	39	3	7,69	1	1,87	17	43,59	1	1,87
5943	2.799	10	2	20	0	0	9	90	1	1,29
8295	1.906	42	3	7,14	1	1,89	8	19,05	2	3,78
8616	3.337	41	2	4,88	0	0	14	34,15	0	0
9842	3.405	15	2	13,33	5	5,29	8	53,33	7	7,40
9866	1.987	18	3	16,67	0	0	6	33,33	1	1,81
10489	2.315	41	3	7,32	0	0	13	31,71	0	0
Σύνολο:	17.679	206	18	11,01	7	1,29	75	43,59	12	2,31

SSM IV αυξήθηκε από 20,77% σε 43,59%, με τον αριθμό των λανθασμένων ανιχνεύσεων να παραμένει σε παρόμοια επίπεδα. Το όριο της μέγιστης διάρκειας των επιλεγόμενων τμημάτων φαίνεται και εδώ να λειτουργεί αποτρεπτικά για την ανίχνευση περισσότερων κρίσεων και την πληρέστερη αξιολόγηση των καταγραφών αυτών. Ωστόσο, οι συνθήκες ανίχνευσης μπορούν να εντοπίσουν ακόμα και σε αυτούς τους ασθενείς επιληπτική δραστηριότητα από αρκετές κρίσεις, επιβεβαιώνοντας ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία μπορεί να εντοπίσει επιληπτική δραστηριότητα ακόμα και υπό συνθήκες για τις οποίες δεν είχε αρχικά σχεδιαστεί.

Τέλος, η συνεισφορά κάθε συνθήκης ανίχνευσης για την ανάλυση ανά κανάλι του ΗΕΓ παρουσιάζεται στο Σχήμα 23, όπου για πρώτη φορά φαίνεται ότι η συνθήκη 1 δεν αποτελεί την πιο κοινή έκφραση της επιληπτικής δραστηριότητας. Οι συνθήκες ανίχνευσης κρίσεων 1-3 είναι πολύ κοντά σε συνεισφορά, με το 28,8-31,4% των συνολικών τμημάτων να προέρχεται από αυτές, ενώ η συνθήκη 4 είχε για ακόμη μια φορά τη χαμηλότερη συνεισφορά στην ανίχνευση επιληπτικής δραστηριότητας. Οι διακυμάνσεις στην προέλευση των τμημάτων ανά ασθενή είναι έντονες, κυρίως λόγω του διαφορετικού τύπου κρίσεων που περιέχονται στη βάση TUSZ, γι' αυτό η χρήση και των τεσσάρων συνθηκών είναι και εδώ ενδεδειγμένη, ώστε να καλύπτονται καλύτερα όλες οι περιπτώσεις. Συγκριτικά με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της ανάλυσης με το ισοδύναμο φάσμα στο Σχήμα 22, είναι πολύ λιγότερες οι περιπτώσεις όπου το ποσοστό των επιλεγμένων επιληπτικών τμημάτων που προέρχεται από μια μόνο συνθήκη ξεπερνά το 50%.

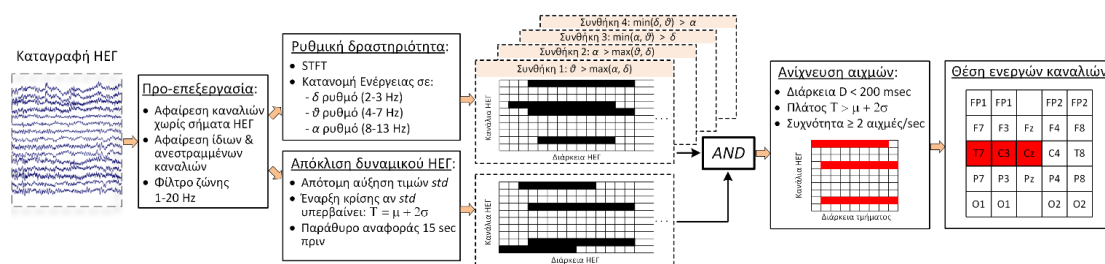


Σχήμα 23. Κατανομή επιλεγμένων τμημάτων ανά συνθήκη ανίχνευσης κρίσεων για τη βάση δεδομένων TUSZ v1.2.0. Ανάλυση ΗΕΓ ανά κανάλι καταγραφής.

2.3 Ανίχνευση κρίσεων βάσει ρυθμικής δραστηριότητας και αιχμών σήματος ΗΕΓ

Η μεθοδολογία ανίχνευσης κρίσεων που παρουσιάστηκε στην ενότητα 2.2, κατάφερε να ανιχνεύσει επιληπτική δραστηριότητα και την πλειονότητα των επισημασμένων κρίσεων, με μέση ευαισθησία που έφτασε το 95,1% με τη βάση δεδομένων CHB-MIT, και το 86,41% με δεδομένα της βάσης TUSZ. Εντούτοις, εμφανίστηκε η ανάγκη να βελτιωθεί το τελικό στάδιο της επιλογής των τμημάτων ΗΕΓ, καθώς η χρήση των ποσοστιαίων ορίων (3-7% της συνολικής διάρκειας της καταγραφής) παρουσιάζει προβλήματα κατά την αξιολόγηση σύντομων καταγραφών ή καταγραφών που περιέχουν πολλές επαναλαμβανόμενες κρίσεις. Για να ξεπεραστούν λοιπόν αυτά τα εμπόδια, αναπτύχθηκε ένα πιο έξυπνο σύστημα αξιολόγησης των τμημάτων του ΗΕΓ, που εξάγονται από την εφαρμογή των τεσσάρων συνθηκών με τις οποίες εξετάζεται η σχετική κατανομή της ενέργειας στο εύρος συχνοτήτων 2-13 Hz που αντιστοιχεί στους βασικούς ρυθμούς δ , θ και α (βλ. ενότητα 2.2.3), ανά κανάλι του ΗΕΓ. Η νέα μεθοδολογία (Σχήμα 24) αξιολογεί περισσότερες πτυχές της μορφολογίας του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια της επιληπτικής δραστηριότητας με βάση τη διαθέσιμη ιατρική βιβλιογραφία, ώστε να διαχωρίσει τα επιληπτικά τμήματα στο ΗΕΓ των ασθενών, χωρίς ποσοστιαία όρια επί της συνολικής διάρκειας του ΗΕΓ [170].

Για να ενισχυθεί η διαδικασία λήψης αποφάσεων, με σκοπό την αποτελεσματικότερη ανίχνευση των τμημάτων που περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα, εκτός από την αξιολόγηση της κατανομής της ενέργειας του ΗΕΓ κάθε καναλιού στους 3 βασικούς ρυθμούς, λαμβάνονται υπόψιν επιπλέον (α) η απότομη μεταβολή στη διακύμανση των τιμών του ΗΕΓ λόγω έντονων παροδικών εκφορτίσεων κατά την έναρξης της κρίσης, (β) η παρουσία επιληπτικών μορφολογικών χαρακτηριστικών στο σήμα υπό τη μορφή αιχμών και κυμάτων κατά τη διάρκεια των κρίσεων και, (γ) η σχετική θέση των καναλιών στα οποία εντοπίζεται ταυτόχρονα επιληπτική δραστηριότητα.



Σχήμα 24. Διαγραμματική απεικόνιση των βημάτων ανάλυσης και επεξεργασίας του ΗΕΓ με την προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης κρίσεων.

2.3.1 Ιατρικό υπόβαθρο μεθοδολογίας

Το βασικό μορφολογικό χαρακτηριστικό στο ΗΕΓ των περισσότερων κρίσεων είναι η εμφάνιση εκφορτίσεων. Οι βασικοί τύποι εκφορτίσεων που σχετίζονται με επιληπτική δραστηριότητα είναι οι αιχμές (spikes) και τα αιχμηρά κύματα (sharp waves). Πρόκειται για παροξυσμικές εκφάνσεις με αρκετά υψηλότερο δυναμικό σε σχέση με το υπόβαθρο της συνολικής δραστηριότητας του ΗΕΓ της τρέχουσας χρονικής περιόδου και με σύντομη διάρκεια, στα 25–70 msec για τις αιχμές και 70–200 msec για τα αιχμηρά κύματα. Εκφορτίσεις με μεγαλύτερη διάρκεια, εντάσσονται στην κατηγορία των αργών κυμάτων (slow waves) [32]. Ο επιληπτικός φαινότυπος αιχμών και αιχμηρών κυμάτων μπορεί να εμφανίσει με διαφορετικούς συνδυασμούς αυτών (π.χ. σύμπλεγμα αιχμής-κύματος, πολλαπλών αιχμών/κυμάτων). Αυτές οι εκφορτίσεις εμφανίζονται τόσο στις εστιακές όσο και στις γενικευμένες κρίσεις, επομένως η ανίχνευσή τους μέσα στο ΗΕΓ είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για όλους τους τύπους κρίσεων [156, 171]. Ένα εξίσου σημαντικό στοιχείο είναι ότι οι αιχμές και τα κύματα διαφοροποιούνται εμφανώς από την περιβάλλουσα ρυθμική δραστηριότητα κατά την έναρξη των κρίσεων, κάτι που μπορεί να αξιοποιηθεί για τον εντοπισμό του σημείου έναρξης με μεγαλύτερη ακρίβεια. με αποτέλεσμα η συμπεριφορά αυτή να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση της επιληπτικής δραστηριότητας.

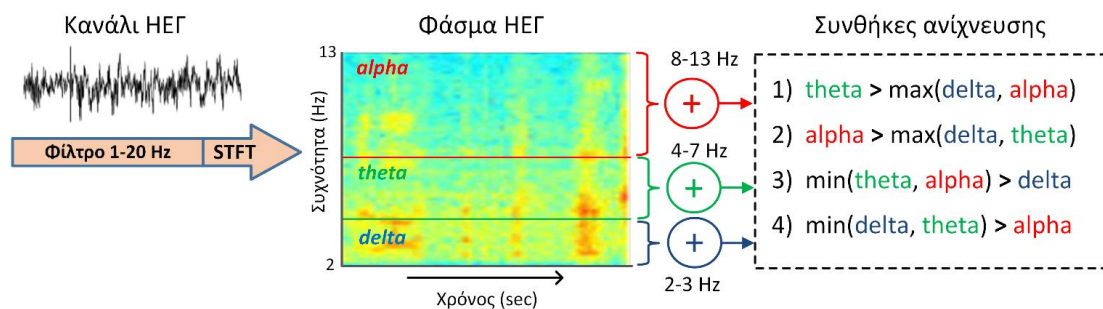
Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει επίσης, ότι ο αριθμός των αιχμών και των κυμάτων που εντοπίζονται στο ΗΕΓ παρουσιάζει σημαντικές χρονικές διακυμάνσεις, ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς. Η συχνότητα εμφάνισης αιχμών ή/και αιχμηρών κυμάτων στα σήματα αυξάνεται σημαντικά καθώς πλησιάζει το σημείο έναρξης μιας κρίσης, ενώ ο αριθμός τους υπερδιπλασιάζεται και παραμένει σε αντίστοιχα υψηλά επίπεδα κατά τη διάρκεια της κρίσης [172, 173]. Συνεπώς, αυτό είναι ακόμα ένα χαρακτηριστικό της επιληπτικής δραστηριότητας που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κριτήριο ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων. Το τελευταίο στοιχείο αξιολόγησης είναι η σχετική θέση των καναλιών του ΗΕΓ όπου εντοπίζονται όλα τα παραπάνω στοιχεά επιληπτικής δραστηριότητας. Είτε πρόκειται για εστιακές είτε για γενικευμένες κρίσεις, η επιληπτική δραστηριότητα θα πρέπει να εμφανίζεται σε γειτονικά κανάλια του ΗΕΓ με τον αριθμό και το εύρος τους να διαφέρει, ανάλογα με τον τύπο των κρίσεων. Αν μεμονωμένες, αλλά απομακρυσμένες μεταξύ τους,

περιοχές του εγκεφάλου ενεργοποιούνται ταυτόχρονα, συνήθως, δεν πρόκειται για επιληπτική δραστηριότητα. Επίσης, η ανίχνευση της χωρικής κατανομής της επιληπτικής δραστηριότητας αποτελεί σημαντική πληροφορία για το ιατρικό προσωπικό κατά τη διαδικασία της διάγνωσης.

Συνολικά λοιπόν, εξετάζοντας περισσότερα χαρακτηριστικά της τυπικής επιληπτικής δραστηριότητας, η ανίχνευση των κρίσεων με την νέα μεθοδολογία μπορεί να γίνει με ποιοτικά κριτήρια και χωρίς να απαιτείται κάποιο ποσοστιαίο όριο για την επιλογή των πιο πιθανών τμημάτων όπως προηγουμένως. Για λόγους άμεσης σύγκρισης με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της προηγούμενης μεθοδολογίας, και αυτή η μεθοδολογία αξιολογείται με τα ίδια σύνολα δεδομένων, χρησιμοποιώντας καταγραφές ΗΕΓ από τις δύο ανοικτές βάσεις CHB-MIT και TUSZ v1.2.0.

2.3.2 Προεπεξεργασία – Ανάλυση φάσματος – Συνθήκες ανίχνευσης κρίσεων

Τα αρχικά στάδια της ανάλυσης του ΗΕΓ είναι κοινά με τη μεθοδολογία που παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα. Τυχόν σήματα που μπορεί να συμπεριλαμβάνονται στα αρχεία των καταγραφών, αλλά δεν σχετίζονται με την εγκεφαλική δραστηριότητα, όπως ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), καρδιακοί παλμοί, κορεσμός του οξυγόνου στο αίμα (SpO_2), σήματα διέγερσης από εμφυτεύσιμα ηλεκτρόδια ή ηλεκτροοφθαλμογράφημα (EOG), απορρίπτονται καθώς δεν αξιολογούνται στην παρούσα ανάλυση, όπως και κανάλια του ΗΕΓ τα οποία εμφανίζονται επανειλημμένα. Η μόνη διαφορά είναι ότι πλέον δεν χρειάζεται να εξασφαλιστεί η παρουσία όλων των καναλιών καθ' όλη τη διάρκεια της καταγραφής, αφού το κάθε αρχείο EDF αξιολογείται ξεχωριστά και ανεξάρτητα. Επίσης, εισάγεται με τη νέα μεθοδολογία και το φιλτράρισμα όλων των σημάτων ΗΕΓ, χρησιμοποιώντας ένα ζωνοδιαβατό φίλτρο άπειρης κρουστικής απόκρισης (infinite impulse response, IIR filter) με εύρος συχνοτήτων 1-20 Hz, ώστε να περιοριστεί ο αντίκτυπος της υψηλής δραστηριότητας, που οφείλεται κυρίως σε κινήσεις ηλεκτροδίων, μυϊκά παράσιτα και θόρυβο από εξωτερικές πηγές. Στη συνέχεια, τα σήματα του ΗΕΓ αναλύονται για την εξαγωγή του φάσματος ανά κανάλι, χρησιμοποιώντας τον μετασχηματισμό Fourier βραχέως χρόνου και την εξαγωγή της κατανομής της ενέργειας του ΗΕΓ κάθε καναλιού στους ρυθμούς δ , θ και α ανά δευτερόλεπτο καταγραφής, ακολουθώντας τη διαδικασία που παρουσιάστηκε στην ενότητα 2.2.2.



Σχήμα 25. Προεπεξεργασία και ανάλυση φάσματος και εφαρμογή συνθηκών ανίχνευσης επιληπτικής δραστηριότητας ανά κανάλι του σήματος ΗΕΓ.

Έπειτα, εφαρμόζονται οι 4 συνθήκες της ενότητας 2.2.3 για να βρεθούν τα τμήματα του ΗΕΓ που εμφανίζουν αυξημένη ρυθμική δραστηριότητα και συγκέντρωση ενέργειας στα επιμέρους εύρη συχνοτήτων. Τα αρχικά στάδια της διαδικασίας απεικονίζονται στο διάγραμμα του Σχήματος 25.

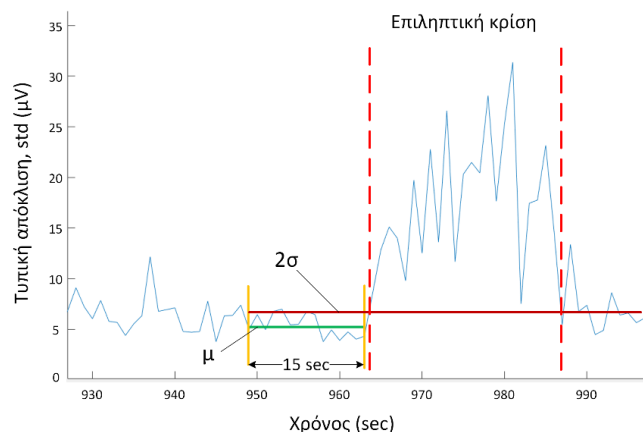
2.3.3 Εκτίμηση απόκλισης του δυναμικού ΗΕΓ

Στους περισσότερους τύπους κρίσεων, η επιληπτική δραστηριότητα συνοδεύεται από αύξηση του πλάτους του σήματος λόγω της εμφάνισης συμπλεγμάτων αιχμών ή/και αιχμηρών κυμάτων. Οι απότομες αλλαγές στις τιμές του δυναμικού κάθε καναλιού του ΗΕΓ λόγω αυτών των επιληπτικών προτύπων μπορούν να εντοπιστούν με τη μέτρηση της τυπικής απόκλισης (std). Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 26, η μορφολογία του σήματος αλλάζει απότομα με την έναρξη της κρίσης, με αποτέλεσμα οι μετρούμενες τιμές std να εμφανίζουν σημαντική αύξηση και να διατηρούν υψηλές τιμές απόκλισης καθ' όλη τη διάρκεια της κρίσης. Όπως και κατά την εξαγωγή του φάσματος, η μέτρηση της τυπικής απόκλισης των τιμών του ΗΕΓ υπολογίζεται ανά κανάλι της καταγραφής σε διαδοχικά διαστήματα διάρκειας ενός δευτερολέπτου.

Για την παρακολούθηση των μεταβολών στο πλάτος του σήματος χρησιμοποιείται ένα παράθυρο ολίσθησης διάρκειας 15 δευτερολέπτων, ως σημείο αναφοράς για την ανίχνευση επιληπτικής δραστηριότητας. Για να θεωρηθεί ως πιθανή κρίση οι τιμές std του τμήματος του ΗΕΓ που ακολουθεί μετά το παράθυρο αναφοράς, θα πρέπει να υπερβαίνουν ένα δυναμικό όριο αυξημένης απόκλισης (T) το οποίο ορίζεται ως:

$$T = \mu + 2\sigma, \quad (9)$$

όπου μ είναι η μέση τιμή και σ η τυπική απόκλιση του τμήματος ΗΕΓ μέσα στο

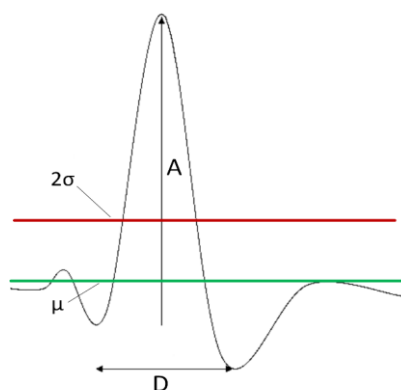


Σχήμα 26. Μεταβολή της τυπικής απόκλισης του δυναμικού του σήματος ΗΕΓ κατά την έναρξη και διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης. Το σημείο έναρξης και λήξης της κρίσης σημειώνεται με διακεκομμένες γραμμές. Το παράθυρο αναφοράς διάρκειας 15 δευτερολέπτων πριν την κρίση σημειώνεται επίσης.

παράθυρο αναφοράς των 15 δευτερολέπτων. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 26, όσο οι τιμές *std* του σήματος παραμένουν συνεχώς πάνω από το δυναμικό όριο T , το τμήμα του ΗΕΓ που ακολουθεί επιλέγεται ως υποψήφιο για να περιέχει επιληπτική δραστηριότητα. Η διάρκεια του τμήματος αυτού θα πρέπει να ξεπερνά τα 4 δευτερόλεπτα για να επιλεγεί ως επιληπτικής προέλευσης, αλλιώς απορρίπτεται. Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι η χρήση του παραθύρου ολίσθησης επιτρέπει στο όριο T να μεταβάλλεται δυναμικά κατά τη διάρκεια της καταγραφής, με αποτέλεσμα το σύστημα να μπορεί να προσαρμόζεται στις τρέχουσες συνθήκες καταγραφής. Επιπλέον, είναι προφανές ότι για να εντοπιστεί μια κρίση θα πρέπει να παρέχεται η καταγραφή του ΗΕΓ πριν από την έναρξη, ώστε να υπάρχει το παράθυρο αναφοράς.

2.3.4 Ανίχνευση αιχμών - αιχμηρών κυμάτων

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 24, τα τμήματα του ΗΕΓ τα οποία έχουν μαρκαριστεί, επειδή καλύπτουν κάποια από τις 4 συνθήκες ανίχνευσης ρυθμικής δραστηριότητας στους ρυθμούς δ , θ και α , αλλά και επειδή εμφάνισαν μεταβολή στην απόκλιση του σήματος, επιλέγονται για περαιτέρω ανάλυση, με σκοπό την ανεύρεση αιχμών και αιχμηρών κυμάτων στο εσωτερικό τους. Η σύγκριση για την ταυτόχρονη ενεργοποίηση και των δύο κριτηρίων ανίχνευσης γίνεται ανά κανάλι του ΗΕΓ και ανά δευτερόλεπτο καταγραφής. Για τα τμήματα αυτά του ΗΕΓ αναλύεται στη συνέχεια η μορφολογία των σημάτων τους ώστε, να ανιχνευθεί η παρουσία αιχμών, αιχμηρών κυμάτων ή συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος αλλά και η συχνότητα εμφάνισής τους.



Σχήμα 27. Ανάλυση στο πεδίο του χρόνου για την ανίχνευση αιχμών και αιχμηρών κυμάτων στο ΗΕΓ. A=Πλάτος κορυφής αιχμής/κύματος, D=Διάρκεια αιχμής/κύματος.

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 27, η ανάλυση του ΗΕΓ κάθε καναλιού για την παρουσία αιχμών γίνεται απευθείας στο πεδίο του χρόνου. Η ανίχνευση αιχμών και κυμάτων γίνεται βάσει των δύο βασικών παραμέτρων τους, της διάρκειας (D) και του πλάτους (A). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η τυπική διάρκεια της αιχμής και του αιχμηρού κύματος είναι σαφώς καθορισμένη σε <70 msec και 70-200 msec αντίστοιχα. Οι τυπικές αυτές τιμές διάρκειας D χρησιμοποιούνται και στην παρούσα ανάλυση για την ανίχνευσή τους. Το πλάτος A όμως, δεν έχει εξίσου ξεκάθαρη οριοθέτηση. Μια αιχμή ή ένα αιχμηρό κύμα συνήθως ανιχνεύεται ανάλογα με το τρέχον υπόβαθρο της συνολικής περιβάλλουσας δραστηριότητας του σήματος, και όχι με απόλυτες τιμές πλάτους κορυφής, καθώς οι τιμές πλάτους μεταβάλλονται ανάλογα με τη δραστηριότητα του εγκεφάλου, αλλά και τις συνθήκες καταγραφής. Επομένως, η ανίχνευση αιχμών είναι μια αρκετά σύνθετη διαδικασία, ακόμη και σε περιπτώσεις οπτικής αξιολόγησης από έμπειρο προσωπικό [174].

Στην προτεινόμενη μεθοδολογία, για να θεωρηθεί επιληπτικής προέλευσης, το πλάτος A της κυματομορφής θα πρέπει να υπερβαίνει ένα δυναμικό όριο T_A (κόκκινη γραμμή, Σχήμα 27), που ορίζεται ως:

$$T_A > \mu + 2\sigma, \quad (10)$$

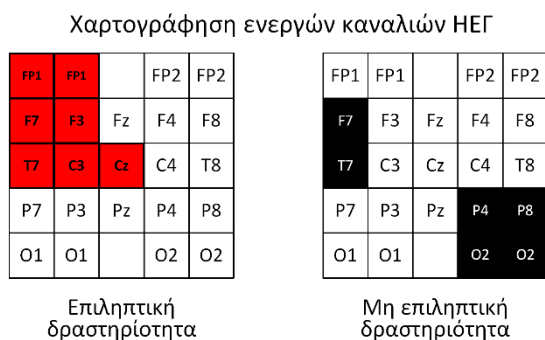
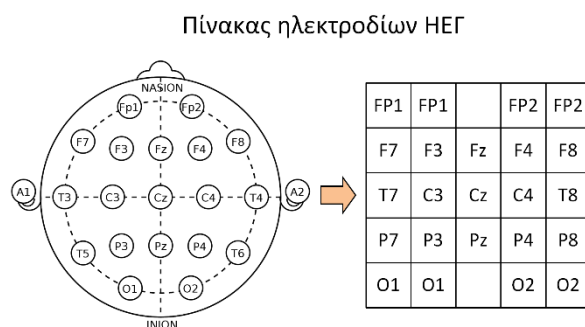
όπου, μ είναι η μέση τιμή και σ η τυπική απόκλιση του σήματος ΗΕΓ του επιλεγμένου τμήματος. Η προσέγγιση αυτή για τον καθορισμό ενός δυναμικού ορίου ανίχνευσης, όπως στην εξίσωση (10), είναι απαραίτητη λόγω της μη στατικής φύσης του ΗΕΓ και ακολουθεί τη λογική παρόμοιων μεθόδων αυτόματης ανίχνευσης αιχμών

που έχουν παρουσιαστεί σε προηγούμενες μελέτες της βιβλιογραφίας. Ενδεικτικά, το εύρος της διασποράς που έχει χρησιμοποιηθεί σε αντίστοιχες μελέτες κυμαίνεται μεταξύ 1-5 φορές την τυπική απόκλιση [174, 175]. Η χρήση του συντελεστή 2 προτιμήθηκε στην παρούσα ανάλυση ώστε να μην είναι πολύ αυστηρή η συνθήκη ανίχνευσης, αφού δεν χρησιμοποιούνται δεδομένα εκπαίδευσης για τη μικρορύθμιση τέτοιων παραμέτρων. Επίσης, το ελάχιστο πλάτος για να θεωρεί μια αιχμή (ή ένα αιχμηρό κύμα) ως έγκυρη ορίζεται στα 20 μV .

Επιπρόσθετα, για να θεωρηθεί ότι το υπό εξέταση τμήμα περιέχει επιληπτική δραστηριότητα, θα πρέπει να ανιχνευθούν πολλαπλά πρότυπα αιχμών ή αιχμηρών κυμάτων. Πιο συγκεκριμένα, η συχνότητα εμφάνισης αιχμών ή αιχμηρών κυμάτων σε κάθε τμήμα θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ίση με 2 πρότυπα ανά δευτερόλεπτο. Όπως έχει δείχθει σε προηγούμενες μελέτες, ο αριθμός των εκφορτίσεων στο ΗΕΓ αυξάνεται κατακόρυφα λόγω της επιληπτικής δραστηριότητας [176], ενώ σε συνεχείς ενδοκρανιακές καταγραφές έχει φανεί ότι η συχνότητα εμφάνισής τους αυξάνεται όσο πλησιάζει η κρίση, φτάνοντας από 5 αιχμές/sec μέχρι και περίπου 19 αιχμές/sec κατά τη διάρκειά της [172, 173]. Το όριο των 2 αιχμών/sec επιλέγεται για την παρούσα ανάλυση καθώς αφενός η μεθοδολογία δεν στοχεύει στην αξιολόγηση ενδοκρανιακών καταγραφών και αφετέρου υπάρχουν τύποι κρίσεων όπου τα επιληπτικά συμπλέγματα εμφανίζουν χαμηλές συχνότητες (π.χ. μέχρι και 2,5 Hz στις επιληπτικές αφαιρέσεις). Επιπλέον, τα κριτήρια ανίχνευσης σχεδιάζονται να λειτουργούν συλλογικά, για αυτό και αποφεύγεται η εφαρμογή αυστηρών κριτηρίων μεμονωμένα, ιδιαίτερα ελλείψει δεδομένων εκπαίδευσης.

2.3.5 Χωρική κατανομή ενεργών καναλιών ΗΕΓ

Ο έλεγχος των καναλιών του ΗΕΓ που πληρούν όλα τα προηγούμενα κριτήρια ανίχνευσης επιληπτικής δραστηριότητας αποτελεί το τελευταίο βήμα της προτεινόμενης μεθοδολογίας αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων, με σκοπό να αξιολογηθεί η έκταση των εγκεφαλικών φλοιών που πλήττονται και η σχετική θέση των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται. Αρχικά, η τρισδιάστατη αναπαράσταση της θέσης των ηλεκτροδίων σύμφωνα με το πρωτόκολλο τοποθέτησης 10-20, μετατρέπεται σε έναν δισδιάστατο πίνακα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 28. Κάθε ηλεκτρόδιο καταγραφής αντιστοιχεί σε ένα κελί του πίνακα, με



Σχήμα 28. Μετατροπή του 3D μοντέλου τοποθέτησης ηλεκτροδίων σε 2D αναπαράσταση πίνακα (πάνω). Έλεγχος της σχετικής θέσης των ενεργών καναλιών για την επικύρωση της επιληπτικής δραστηριότητας (κάτω).

εξαίρεση τα ηλεκτρόδια FP1, FP2, O1 και O2 τα οποία εμπλέκονται σε περισσότερα διπολικά κανάλια του μοντέλου καταγραφής (δηλ. FP1-F3/F7, FP2-F4/F8, T5/P3-O1 και T6/P4-O2). Χρησιμοποιώντας τη δισδιάστατη αναπαράσταση της θέσης των ηλεκτροδίων γύρω από το κεφάλι του ασθενούς, μπορεί να αξιολογηθεί η σχετική θέση όλων των ενεργών ηλεκτροδίων σε κάθε τμήμα του ΗΕΓ που καλύπτει όλα τα προηγούμενα κριτήρια ανίχνευσης.

Για να θεωρηθεί λοιπόν η δραστηριότητα σε κάποιο από αυτά τα τμήματα ως επιληπτικής προέλευσης, θα πρέπει όλα τα ενεργά κανάλια στα οποία εμφανίζεται να είναι γειτονικά μεταξύ τους. Αυτή η απαίτηση καλύπτει τόσο εστιακές όσο και γενικευμένες κρίσεις. Στην περίπτωση των εστιακών κρίσεων, η δραστηριότητα περιορίζεται σε μια περιοχή του εγκεφάλου και συνήθως ένα ημισφαίριο. Επομένως τα πιο έντονα συμπτώματα θα εμφανιστούν στο ΗΕΓ των γειτονικών καναλιών που είναι πιο κοντά στην περιοχή αυτή. Αντίστοιχα, στις περιπτώσεις γενικευμένων κρίσεων, η επιληπτική δραστηριότητα καλύπτει τη συντριπτική πλειοψηφία των περιοχών του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα η ανίχνευση επιληπτικών προτύπων να γίνεται στα περισσότερα κανάλια, και κατ' επέκταση, στα περισσότερα ηλεκτρόδια

του πίνακα του Σχήματος 28. Αντιθέτως, περιπτώσεις όπου απομακρυσμένες περιοχές ενεργοποιούνται ταυτόχρονα, όπως φαίνεται κάτω και δεξιά στο Σχήμα 28, έχουν πολύ μικρή πιθανότητα να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα και έτσι τα τμήματα αυτά απορρίπτονται ως μη επιληπτικά. Ο αριθμός των ενεργών κελιών του πίνακα δεν αξιολογείται, παρά μόνο η σχετική θέση των καναλιών που καλύπτουν όλα τα κριτήρια ανίχνευσης που ελέγχθηκαν στα προηγούμενα στάδια της μεθοδολογίας. Αν το τμήμα που επιλέχθηκε περιλαμβάνει ενεργά γειτονικά, όπως φαίνεται κάτω και αριστερά στο Σχήμα 28, τότε το επιλεγμένο τμήμα θεωρείται ότι περιέχει επιληπτική δραστηριότητα και προωθείται για οπτικό έλεγχο και επικύρωση από το ιατρικό προσωπικό.

2.3.6 Αποτελέσματα αξιολόγησης – Βάση δεδομένων CHB-MIT

Τα περιεχόμενα της βάσης δεδομένων CHB-MIT Scalp EEG Database παρουσιάστηκαν αναλυτικά στην ενότητα 2.2.6.1 παραπάνω. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιούνται και για την αξιολόγηση αυτής της μεθοδολογίας, ώστε να υπάρχει δυνατότητα άμεσης σύγκρισης. Μάλιστα, καθώς η ανάλυση γίνεται πλέον ανά καταγραφή με βάση την οργάνωση σε επιμέρους αρχεία EDF και δεν απαιτείται σταθερό μοντέλο καταγραφής ΗΕΓ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτή την ανάλυση το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, διάρκειας περίπου 983 ωρών ΗΕΓ με 198 επιληπτικές κρίσεις (συμπεριλαμβάνοντας τα 3 αρχεία που είχαν απορριφθεί προηγουμένως από την καταγραφή *chb_12*, λόγω διαφορετικής σύνθεσης καναλιών με τα υπόλοιπα). Όλες οι καταγραφές χρησιμοποιούνται απευθείας για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας, εφόσον δεν χρειάζονται δεδομένα για εκπαίδευση ή βελτιστοποίηση παραμέτρων των κριτηρίων ανίχνευσης. Η ανάπτυξη της μεθοδολογίας έγινε με τη χρήση του λογισμικού Matlab (The Mathworks, Inc., Natick, MA).

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Συνολικά, ανιχνεύθηκαν 174 από τις 198 κρίσεις από όλους τους ασθενείς της βάσης, με την μέση ευαισθησία ανίχνευσης κρίσεων να φτάνει το 91,35% και το μέσο ρυθμό των λανθασμένων ανιχνεύσεων να ανέρχεται σε 12,15 λάθη ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ. Η προτεινόμενη μεθοδολογία κατάφερε να ανιχνεύσει επιληπτική δραστηριότητα σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών της βάσης δεδομένων CHB-MIT, με την ελάχιστη ευαισθησία στο 25%, μειωμένη σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή της προηγούμενης

Πίνακας 12. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων CHB-MIT. Φύλο: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε ώρες, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.

Δεδομένα αξιολόγησης					Αποτελέσματα αξιολόγησης			
A/A	Φύλο	Ηλικία (χρόνια)	Διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Κρίσεις	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h
chb_01	Θ	11	40,5	7	6	85,71	86	2,12
chb_02	A	11	35	3	3	100	237	6,77
chb_03	Θ	14	38	7	7	100	164	4,32
chb_04	A	22	156	4	4	100	1.137	7,29
chb_05	Θ	7	39	5	5	100	377	9,67
chb_06	Θ	1,5	66,5	10	6	60,00	1.147	17,25
chb_07	Θ	14,5	67	3	3	100	369	5,51
chb_08	A	3,5	20	5	5	100	96	4,80
chb_09	Θ	10	68	4	4	100	1.244	18,29
chb_10	A	3	50	7	7	100	280	5,60
chb_11	Θ	12	35	3	3	100	552	15,77
chb_12	Θ	2	23	40	34	85,00	244	10,62
chb_13	Θ	3	33	12	8	66,67	721	21,85
chb_14	Θ	9	26	8	2	25,00	582	22,38
chb_15	A	16	40	20	20	100	935	23,37
chb_16	Θ	7	19	10	7	70,00	351	18,47
chb_17	Θ	12	21	3	3	100	454	21,62
chb_18	Θ	18	35,5	6	6	100	224	6,31
chb_19	Θ	19	30	3	3	100	458	15,27
chb_20	Θ	6	27,5	8	8	100	460	16,71
chb_21	Θ	13	33	4	4	100	272	8,24
chb_22	Θ	9	31	3	3	100	439	14,16
chb_23	Θ	6	26,5	7	7	100	259	9,78
chb_24	-	-	21	16	16	100	114	5,43
Σύνολο/Μέση τιμή:			~983	198	174	91,35	11.202	12,15

ανάλυσης στην ενότητα 2.2.6.1.2, όπου έφτασε το 67% κατά την αξιολόγηση με το ίδιο σύνολο δεδομένων. Επιπροσθέτως, ο ρυθμός των λανθασμένων ανιχνεύσεων εμφανίζεται ελαφρά αυξημένος, συγκριτικά με τα 10,13 λάθη ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ της προηγούμενης μεθοδολογίας. Ο υψηλός αριθμός λανθασμένων ανιχνεύσεων αποτελεί ένα σημείο προβληματισμού, καθώς αποτελεί ένα εξίσου σημαντικό χαρακτηριστικό στην διάδοση συστημάτων αυτόματης αξιολόγησης καταγραφών ΗΕΓ στο κλινικό περιβάλλον. Δεδομένου ότι δεν χρησιμοποιούνται δεδομένα εκπαίδευσης για την βελτίωση των κριτηρίων ανίχνευσης, η μεθοδολογία θα πρέπει να εξειδικευτεί περισσότερο με την ανάπτυξη διαφορετικών υποσυστημάτων ανίχνευσης που εστιάζουν σε επιμέρους τύπους κρίσεων με πιο ειδικά κριτήρια, για να αυξηθεί και η ειδικότητα του μοντέλου συνολικά (βλ. ενότητα 2.4).

2.3.7 Αποτελέσματα αξιολόγησης – Βάση δεδομένων TUSZ v1.2.0

Τα σύνολο δεδομένων της βάσης δεδομένων TUH EEG Seizure Corpus (TUSZ) v1.2.0 παρουσιάστηκε αναλυτικά στην ενότητα 2.2.6.2. Όπως και προηγουμένως, τα ίδια δεδομένα χρησιμοποιούνται και στην παρούσα αξιολόγηση, για να υπάρχει δυνατότητα άμεσης σύγκρισης των αποτελεσμάτων. Σε αντίθεση με τη μεθοδολογία της ενότητας 2.2, σε αυτή την ανάλυση δεν χρησιμοποιούνται πλέον τα όρια για την επιλογή τμημάτων οπτικού ελέγχου (3-7% της συνολικής διάρκειας), και ως εκ τούτου δεν υπάρχει περιορισμός στη συχνότητα εμφάνισης των κρίσεων στις καταγραφές των ασθενών. Επομένως, και οι 40 καταγραφές της βάσης TUSZ χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση αυτής της μεθοδολογίας σε μια ενιαία ανάλυση. Επίσης, όπως και στα προηγούμενα πειράματα αξιολόγησης, όλες οι καταγραφές ΗΕΓ χρησιμοποιούνται απευθείας για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας, καθώς δεν απαιτούνται δεδομένα για εκπαίδευση, και η αξιολόγηση έγινε με τη χρήση του λογισμικού Matlab.

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης με τη βάση TUSZ παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Συνολικά, ανιχνεύθηκαν 180 από τις 266 κρίσεις όλων των ασθενών, με την μέση τιμή της ευαισθησίας να φτάνει το 81,15% και τον ρυθμό λανθασμένων ανιχνεύσεων να ανέρχεται σε 5,33 λάθη ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ. Σε αντίθεση με την αξιολόγηση με τη βάση CHB-MIT παραπάνω, ο ρυθμός λανθασμένων ανιχνεύσεων παρουσιάζει έντονες μεταβολές από ασθενή σε ασθενή, δεδομένου ότι σε 13 από τους 29 δεν βρέθηκε κανένα τμήμα του ΗΕΓ που να επιλέχθηκε χωρίς πράγματι να περιέχει επιληπτική δραστηριότητα, ενώ στους υπόλοιπους 16 ο ρυθμός λάθος ανιχνεύσεων έφτασε μέχρι και σχεδόν τα 30 λάθη/ώρα. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει τη μεγάλη ετερογένεια στις καταγραφές της βάσης TUSZ, η οποία περιέχει κρίσεις που εντοπίστηκαν σε ασθενείς από καταγραφές ΗΕΓ ρουτίνας, μέχρι και σε ασθενείς που βρίσκονται υπό συνεχή παρακολούθηση σε κωματώδη κατάσταση.

Για τους 3 ασθενείς της βάσης TUSZ όπου δεν ανιχνεύθηκε καμία κρίση, η μετέπειτα ανάλυση των συνοδευτικών αρχείων σχολιασμού και επισήμανσης των κρίσεων, φανέρωσε ότι στις συγκεκριμένες καταγραφές υπάρχει συνεχής επιληπτική δραστηριότητα από την αρχή μέχρι το τέλος των σημάτων ΗΕΓ που περιέχονται στα αντίστοιχα αρχεία EDF. Κατά συνέπεια, η μετάβαση από τη μεσοκριτική κατάσταση

Πίνακας 13. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων TUSZ v1.2.0. Φύλο: Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια ΗΕΓ=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε ώρες, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής ΗΕΓ.

Δεδομένα αξιολόγησης					Αποτελέσματα αξιολόγησης			
A/A	Φύλο	Ηλικία (χρόνια)	Διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Κρίσεις	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h
21	Θ	27	1.992	2	2	100	5	9,04
1006	A	62	1.821	1	1	100	0	0
1587	Θ	62	2.504	2	2	100	13	18,69
1770	Θ	26	2.370	1	1	100	0	0
1981	A	55	1.924	1	1	100	0	0
2521	Θ	27	1.893	1	1	100	0	0
2657	A	5	2.004	4	3	75,00	8	14,37
4456	Θ	43	1.873	1	1	100	0	0
4671	A	27	1.930	39	32	82,05	0	0
5034	Θ	82	2.123	1	0	0	0	0
5479	Θ	50	3.244	5	2	40,00	4	4,44
5943	Θ	69	2.799	10	9	90,00	3	3,86
6514	Θ	60	7.497	7	7	100	4	1,92
6546	A	41	2.074	2	2	100	17	29,51
6811	Θ	72	2.074	5	5	100	6	10,41
7032	Θ	68	2.450	1	0	0	0	0
7128	A	45	3.491	8	8	100	0	0
8295	Θ	22	1.906	42	23	54,76	5	9,44
8480	A	43	10.963	1	1	100	39	12,81
8616	Θ	78	3.337	41	40	97,56	0	0
9578	A	25	11.695	7	7	100	26	8,00
9630	Θ	67	1.998	2	2	100	0	0
9839	A	65	1.831	2	2	100	2	3,93
9842	A	25	3.405	15	15	100	2	2,11
9866	Θ	40	1.987	19	9	47,37	1	1,77
10062	Θ	39	4.490	3	2	66,67	0	0
10421	Θ	42	1.879	1	1	100	4	7,66
10427	Θ	18	2.618	1	1	100	12	16,50
10489	A	54	2.315	41	0	0	0	0
Σύνολο/Μέση τιμή:			92.487	266	180	81,15	151	5,33

στην επιληπτική δραστηριότητα δεν είναι διαθέσιμη στο ΗΕΓ αυτών των ασθενών, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να εφαρμοστεί ο έλεγχος για την εκτίμηση της αλλαγής της απόκλισης του δυναμικού ΗΕΓ (βλ. ενότητα 2.3.3 παραπάνω). Η μεθοδολογία φαίνεται να λειτουργήσει όπως αναμενόταν, καθώς δεν επιλέχθηκαν καθόλου τμήματα, όπως δηλώνει ο μηδενικός αριθμός τμημάτων είτε σε σωστές είτε σε λάθος ανιχνεύσεις. Με βάση την επίδοση ανίχνευσης κρίσεων στους υπόλοιπους ασθενείς, οι περισσότερες από αυτές τις επιληπτικές κρίσεις αναμένεται να είχαν ανιχνευθεί, αν στα αρχεία των καταγραφών παρεχόταν ένα πιο ευρύ τμήμα του ΗΕΓ, το οποίο θα συμπεριλάμβανε και τη δραστηριότητα πριν την έναρξη της επιληπτικής

δραστηριότητας. Αν εξαιρεθούν λοιπόν αυτές οι 3 περιπτώσεις, η ευαισθησία των υπόλοιπων ασθενών της βάσης TUSZ ανέρχεται σε 90,52% (με ελάχιστη τιμή 40%), προσεγγίζοντας τα επίπεδα απόδοσης των συνεχών καταγραφών ΗΕΓ της βάσης CHB-MIT, αλλά με λιγότερο από το μισό ρυθμό λανθασμένων διαγνώσεων ανά ώρα.

2.4 Μοντέλο εξειδικευμένων υποσυστημάτων ανίχνευσης – Επιληπτικές αφαιρέσεις

Οι μεθοδολογίες ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων που παρουσιάστηκαν στις ενότητες 2.2 και 2.3, ήταν οι πρώτες που εισήγαγαν μεθόδους ανάλυσης χωρίς επίβλεψη, αλλά με κριτήρια ανίχνευσης που βασίζονται στην ιατρική γνώση, και αξιολογήθηκαν με μεγάλο όγκο δεδομένων από ανοιχτές βάσεις καταγραφών ΗΕΓ. Αν και η μέση ευαισθησία ανίχνευσης κρίσεων βρέθηκε σε πολύ ικανοποιητικά επίπεδα, από 81,15% για την ανάλυση μικρών τμημάτων ΗΕΓ έως και 95,1% για την ανάλυση συνεχών καταγραφών, η έλλειψη δεδομένων εκπαίδευσης για τη βελτιστοποίηση των κριτηρίων ανίχνευσης οδήγησε και σε αντίστοιχα υψηλές τιμές λανθασμένων ανιχνεύσεων, μεταξύ 5,33-12,15 λάθη/ώρα καταγραφής. Για να γίνει αποδεκτή και να βρει πρακτική εφαρμογή μια μεθοδολογία αυτόματης ανίχνευσης, θα πρέπει και η ειδικότητα ανίχνευσης να είναι εξίσου υψηλή όσο και η ευαισθησία. Για να βελτιωθεί η επιλεκτικότητα, διατηρώντας την αρχική προσέγγιση της ανίχνευσης κρίσεων βάσει μόνο της ιατρικής γνώσης και χωρίς δεδομένα εκπαίδευσης, το μοντέλο ανίχνευσης γενικών χαρακτηριστικών του ΗΕΓ, που μπορεί να διακρίνει όλους τους τύπους επιληπτικών κρίσεων, έπρεπε να αντικατασταθεί από εξειδικευμένα υποσυστήματα ανίχνευσης συγκεκριμένου τύπου κρίσεων το καθένα, τα οποία λειτουργούν συλλογικά για να καλύψουν όλους τους τύπους επιληψίας.

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζεται το πρώτο τέτοιο υποσύστημα για την ανίχνευση των επιληπτικών αφαιρέσεων. Εστιάζοντας σε έναν μόνο τύπο κρίσεων, τα κριτήρια ανίχνευσης μπορούν πλέον να γίνουν πιο συγκεκριμένα, στοχεύοντας στην αναγνώριση των βασικών χαρακτηριστικών της σημειολογίας και των επιληπτικών προτύπων μόνο αυτού του τύπου κρίσεων. Όπως και στις προηγούμενες μεθοδολογίες, ο σχεδιασμός της ανάλυσης του ΗΕΓ και όλων των κριτηρίων ανίχνευσης, βασίζεται αποκλειστικά και μόνο σε πληροφορίες από τις διαθέσιμες ιατρικές γνώσεις και περιγραφές σχετικά με την τυπική σημειολογία του ΗΕΓ κατά τη

διάρκεια των επιληπτικών αφαιρέσεων. Η προτεινόμενη μεθοδολογία αξιολογείται με την έκδοση v1.5.0 της βάσης δεδομένων TUSZ, στοχεύοντας σε αντίστοιχα υψηλά επίπεδα ευαισθησίας στην ανίχνευση επιληπτικών αφαιρέσεων, αλλά με σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό λανθασμένων ανιχνεύσεων ανά ώρα ΗΕΓ.

2.4.1 Ιατρικό υπόβαθρο μεθοδολογίας

Οι επιληπτικές αφαιρέσεις (γνωστές και ως *petit mal*) ταξινομούνται ως επιληπτικές κρίσεις με γενικευμένη έναρξη, στις οποίες εμπλέκονται αμφότερα τα ημισφαίρια του εγκεφάλου. Στην τυπική τους μορφή έκφρασης, χαρακτηρίζονται από απώλεια συνείδησης κατά τη διάρκεια της κρίσης, απλανές βλέμμα, εστιάζοντας στο κενό ή σε κάποιο αντικείμενο, και μειωμένη απόκριση του ατόμου. Οι αφαιρέσεις αποτελούν μέρος αρκετών συνδρόμων επιληψίας, με πιο συνηθισμένα την επιληψία με αφαιρέσεις της παιδικής ηλικίας/εφηβείας (childhood absence epilepsy) και τη νεανική μυοκλονική επιληψία (Juvenile Myoclonic Epilepsy, JME) [177]. Αυτά τα επιληπτικά σύνδρομα επηρεάζουν παιδιά και εφήβους, με τους ασθενείς να υποφέρουν καθημερινά από πολύ συχνές, επαναλαμβανόμενες κρίσεις με τυπική διάρκεια από 2-20 δευτερόλεπτα.

Η σημειολογία του ΗΕΓ των επιληπτικών κρίσεων τύπου αφαίρεσης περιλαμβάνει την εμφάνιση ευδιάκριτων, επαναλαμβανόμενων συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος ή πολλαπλών αιχμών-κύματος (spike-and-wave, polyspike-and-wave complexes), με τυπική συχνότητα στα 3 Hz, αν και μπορεί να εμφανίζονται διακυμάνσεις από 2,5-4,5 Hz [178]. Ως γενικευμένες κρίσεις, τα συμπλέγματα αιχμής-κύματος εμφανίζονται στα περισσότερα κανάλια του ΗΕΓ που χρησιμοποιούνται κατά την παρακολούθηση του ασθενούς, και μάλιστα, με πολύ καλό συγχρονισμό. Η προέλευση των κρίσεων εντοπίζεται συνήθως στην υπερδιέγερση νευρώνων του σωματισθητικού φλοιού που μεταφέρονται γρήγορα στον θάλαμο, ο οποίος αποτελεί το κέντρο αναμετάδοσης των περισσότερων νευρικών σημάτων του ανθρώπινου εγκεφάλου. Η γενικευμένη σύγχρονη επιληπτική δραστηριότητα που παρατηρείται κατά τη διάρκεια αυτών των κρίσεων, οφείλεται στην άμεση διάδοση της υπερδιέγερσης μέσω των εκτεταμένων δικτύων μεταξύ θαλάμου-εγκεφαλικών φλοιών [179].

Με βάση λοιπόν αυτά τα χαρακτηριστικά της σημειολογίας του ΗΕΓ των αφαιρέσεων, το υποσύστημα ανίχνευσης των τμημάτων που περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα

σχεδιάζεται να εντοπίζει την εμφάνιση έντονης ρυθμικής δραστηριότητας στο εύρος συχνοτήτων 2,5-4,5 Hz, την εμφάνιση επαναλαμβανόμενων περιοδικών προτύπων με σαφή και καλά καθορισμένη περιοδικότητα μέσα στο ίδιο εύρος συχνοτήτων και την ταυτόχρονη παρουσία των παραπάνω, στην πλειοψηφία των καναλιών που χρησιμοποιούνται κατά την καταγραφή του ΗΕΓ. Για την αξιολόγηση της ύπαρξης περιοδικότητας στα πιθανά επιληπτικά τμήματα, λόγω της εμφάνισης του χαρακτηριστικού συμπλέγματος αιχμής-κύματος, η προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης επιληπτικών αφαιρέσεων βασίζεται στην ανάλυση της αυτοσυσχέτισης του σήματος ΗΕΓ, ενώ αξιοποιούνται και στοιχεία ανάλυσης από τις γενικές μεθοδολογίες ανίχνευσης κρίσεων που παρουσιάστηκαν προηγουμένως στις ενότητες 2.2 και 2.3. Η επιλογή των τμημάτων που περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα γίνεται και εδώ μόνο με ιατρικά κριτήρια ανίχνευσης, χωρίς την επίβλεψη ή παρεμβολή του ιατρικού προσωπικού, χωρίς την ανάγκη για εκπαίδευση ή την απαίτηση για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με τον υπό αξιολόγηση ασθενή. Τα επιμέρους βήματα ανάλυσης και τα κριτήρια ανίχνευσης των επιληπτικών αφαιρέσεων παρουσιάζονται αναλυτικά παρακάτω.

2.4.2 Ανάλυση φάσματος σημάτων ΗΕΓ

Το πρώτο βήμα της μεθοδολογίας συνίσταται από την εξαγωγή του φάσματος για κάθε κανάλι του ΗΕΓ και την εκτίμηση της κατανομής της ενέργειας στις επιμέρους συχνότητες. Η μέθοδος που ακολουθείται είναι κοινή για όλες τις μεθοδολογίες και έχει περιγράψει προηγουμένως στην ενότητα 2.2.2. Συνοπτικά, το σήμα κάθε καναλιού μετασχηματίζεται στο πεδίο χρόνου-συχνότητας, χρησιμοποιώντας τον μετασχηματισμό Fourier βραχέος χρόνου, με παράθυρο ολίσθησης διάρκειας 1 δευτερολέπτου και μηδενική επικάλυψη μεταξύ γειτονικών τμημάτων. Η ανάλυση του εξαγόμενου φάσματος είναι στο 1 Hz και φτάνει μέχρι την συχνότητα Nyquist. Δεν απαιτείται κάποια προεπεξεργασία του σήματος εκτός από την αφαίρεση καναλιών που δεν σχετίζονται με την καταγραφή εγκεφαλικής δραστηριότητας (π.χ. ECG, καρδιακοί παλμοί, SpO2, EOG), εφόσον αυτά υπάρχουν.

Για τις ανάγκες της παρούσας ανάλυσης, το φάσμα ενδιαφέροντος περιορίζεται από τα 3 Hz έως και τα 50Hz. Το κάτω όριο των 3 Hz επιλέγεται με βάση την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης των επιληπτικών συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος στις

αφαιρετικές κρίσεις (δηλ. ελάχιστο 2,5 Hz). Το όριο των 3 Hz προτιμάται από τη μετάβαση χαμηλότερα στα 2 Hz για τον περιορισμό της έντονης επίδρασης από παράσιτα και θόρυβο χαμηλών συχνοτήτων (π.χ. μετακίνηση ηλεκτροδίων). Το άνω όριο αποκοπής των 50 Hz επιλέγεται για να αποφευχθούν οι παρεμβολές που προκαλούνται από τον θόρυβο των γραμμών ηλεκτροδότησης (60 Hz για τη βάση TUSZ), αν και σε αρκετές περιπτώσεις καταγραφών αυτό έχει προβλεφθεί και το εύρος των αντίστοιχων συχνοτήτων έχει ήδη αποκοπεί μέσω φίλτρου. Επιπλέον, η διατήρηση της δραστηριότητας των υψηλότερων συχνοτήτων άνω των 60 Hz δεν ενδείκνυται, καθώς η συμβολή τους δεν είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανίχνευση αυτού του τύπου επιληπτικών κρίσεων.

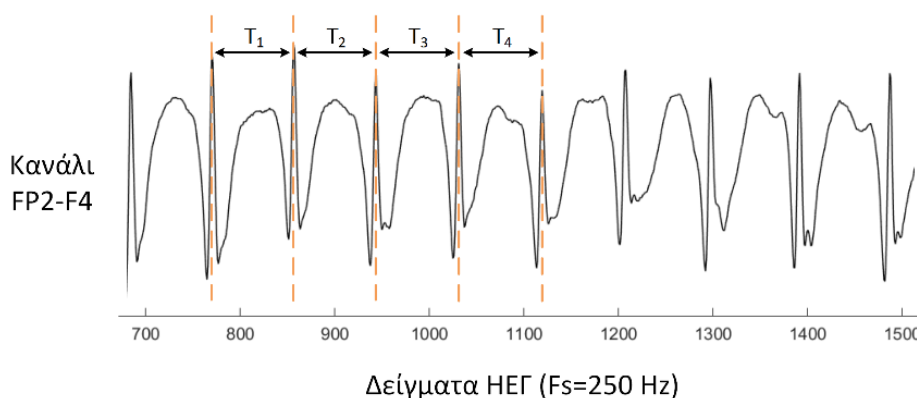
Έπειτα, τα περιεχόμενα της ζώνης συχνοτήτων 3-5 Hz που περιβάλλει το εύρος ενδιαφέροντος για την δραστηριότητα των επιληπτικών αφαιρέσεων, συγκρίνονται με το αντίστοιχο φάσμα της ζώνης συχνοτήτων 6-50Hz. Εάν η μέγιστη τιμή της κατανομής ενέργειας στη ζώνη συχνοτήτων 3-5 Hz υπερβαίνει την αντίστοιχη μέγιστη τιμή όλων των υψηλότερων συχνοτήτων μεταξύ 6-50 Hz, τότε υπάρχει εμφανείς συγκέντρωση ρυθμικής δραστηριότητας στο εύρος του ΗΕΓ που σχετίζεται άμεσα με την αναμενόμενη ρυθμική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια των επιληπτικών αφαιρέσεων. Συνεπώς, όπου ικανοποιείται το κριτήριο:

$$\max(P_{3-5\text{ Hz}}^5) > \max(P_{6-50\text{ Hz}}^{50}), \quad (11)$$

όπου, P είναι η κατανομή ενέργειας του σήματος σε κάθε συχνότητα, το αντίστοιχο τμήμα του ΗΕΓ επιλέγεται για περαιτέρω ανάλυση, καθώς είναι πιθανό να περιέχει επιληπτική δραστηριότητα αφαιρετικών κρίσεων. Για να είναι έγκυρα, τα τμήματα του ΗΕΓ που επιλέγονται θα πρέπει να έχουν διάρκεια τουλάχιστον 2 δευτερολέπτων, αλλά και να μην ξεπερνούν τα 40 δευτερόλεπτα. Το όριο των 40 δευτερολέπτων είναι το διπλάσιο από την τυπική διάρκεια μια κρίσης αφαίρεσης, επομένως τμήματα με μεγαλύτερη διάρκεια μπορούν να απορριφθούν με ασφάλεια ως μη επιληπτικά, αποδίδοντας την ρυθμική δραστηριότητα που εντοπίστηκε σε κάποια άλλη αιτία. Ο στόχος αυτού του σταδίου ανάλυσης του ΗΕΓ είναι η πραγματοποίηση ενός αρχικού ελέγχου για την απόρριψη της πλειοψηφίας των σημάτων ΗΕΓ, τα οποία έχουν πολύ μικρή πιθανότητα να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα που σχετίζεται με αυτόν τον τύπο κρίσεων.

2.4.3 Ανάλυση συσχέτισης σημάτων ΗΕΓ

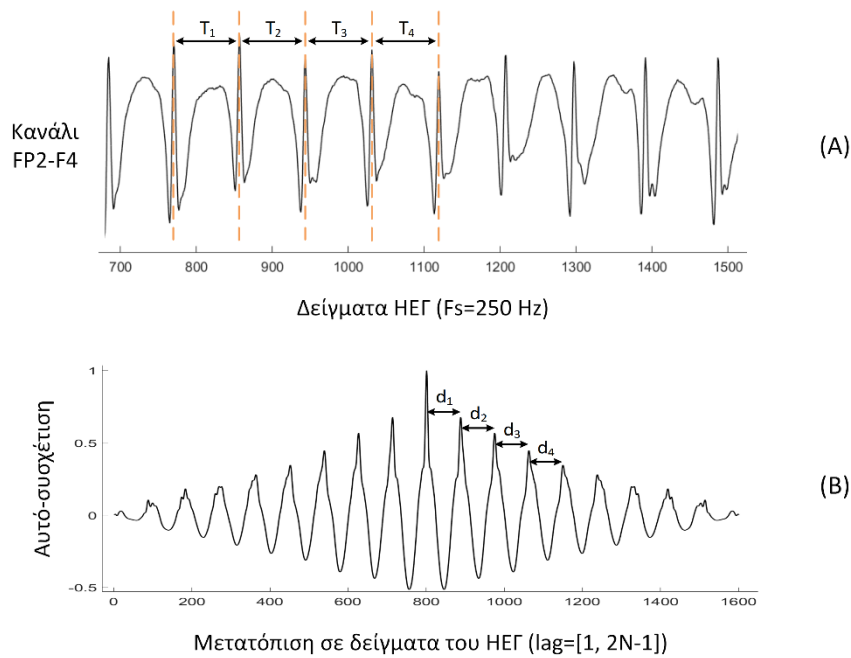
Έχοντας επιλέξει τα τμήματα του ΗΕΓ που είναι πιο πιθανό να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα, στο δεύτερο βήμα της μεθοδολογίας διεξάγεται μια λεπτομερής ανάλυση σε όλα τα επιλεγμένα τμήματα, για να προσδιοριστεί εάν η ρυθμική δραστηριότητα στην περιοχή 3-5 Hz περιέχει επαναλαμβανόμενα πρότυπα, όπως τα συμπλέγματα αιχμής-κύματος που αναμένεται να εμφανιστούν στις επιληπτικές αφαιρέσεις, ή οφείλεται σε κάποια άλλη αιτία (φυσιολογική ή μη). Ο βασικός παράγοντας που αξιοποιείται για τη διαφοροποίηση των επιληπτικών τμημάτων είναι η εμφάνιση του συμπλέγματος αιχμής-κύματος, το οποίο μπορεί να εντοπιστεί στο ΗΕΓ μέσα σε 1-2 δευτερόλεπτα μετά την έναρξη της κρίσης και συνεχίζει να εμφανίζεται περιοδικά καθ' όλη τη διάρκειά της. Μία τυπική έκφραση επιληπτικής κρίσης στο ΗΕΓ ασθενών με αφαιρέσεις παρουσιάζεται στο Σχήμα 29, χρησιμοποιώντας πραγματικά δεδομένα ΗΕΓ από το κανάλι FP2-F4, του ασθενούς 657 της βάσης δεδομένων TUSZ. Το χαρακτηριστικό σύμπλεγμα των κρίσεων αυτού του τύπου εμφανίζεται με σταθερή περιοδική έκφραση, όπως δηλώνεται από τους χρόνους $T_1, T_2, T_3, T_4, \dots$ ανάμεσα στα διαδοχικά επιληπτικά πρότυπα. Η διάρκεια κάθε συμπλέγματος είναι αρκετά σταθερή, ώστε το χαρακτηριστικό αυτό να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον διαχωρισμό τους από άλλα τμήματα που δεν περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα. Μάλιστα, λαμβάνοντας υπόψιν τη χαοτική φύση του ΗΕΓ που το καθιστά έντονα μη στατικό σήμα υπό κανονικές συνθήκες, η συμπεριφορά αυτή είναι σπάνιο να εμφανιστεί φυσιολογικά κατά τη διάρκεια μιας καταγραφής.



Σχήμα 29. Απεικόνιση μιας τυπικής κυματομορφής του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης αφαίρεσης. Η επαναλαμβανόμενη εμφάνιση του συμπλέγματος αιχμής-κύματος σημειώνεται με διακεκομμένες γραμμές.

Η ανάλυση συσχέτισης είναι η απλούστερη τεχνική επεξεργασίας σήματος για την εκτίμηση της ομοιότητας μεταξύ δύο σημάτων ή της ύπαρξης περιοδικών προτύπων μέσα στο ίδιο το σήμα (αυτοσυσχέτιση). Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται και στην παρούσα ανάλυση για να εκτιμηθεί εάν τα τμήματα του ΗΕΓ που επιλέγονται από τη συχνοτική ανάλυση στο προηγούμενο βήμα περιέχουν επαναλαμβανόμενα πρότυπα, όπως αυτά που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των αφαιρετικών κρίσεων (Σχήμα 29). Για τον υπολογισμό της αυτοσυσχέτισης κάθε επιλεγμένου τμήματος χρησιμοποιείται η συνάρτηση $xcorr$ του λογισμικού Matlab, με την οποία μετριέται η ομοιότητα μεταξύ του αρχικού σήματος και όλων των χρονικά μετατοπισμένων εκδοχών του κατά διαστήματα l , όπου $l = 1, 2, 3, \dots, 2N - 1$ είναι η μετατόπιση (lag) και N ο συνολικός αριθμός των δειγμάτων του ΗΕΓ κάθε τμήματος. Η εκτίμηση της ομοιότητας για κάθε μετατόπιση κανονικοποιείται στο διάστημα $[-1, 1]$, όπου το 1 δηλώνει τέλεια αυτοσυσχέτιση μεταξύ των σημάτων και το -1 δηλώνει τέλεια αυτοσυσχέτιση με διαφορά φάσης π . Ο υπολογισμός της αυτοσυσχέτισης εμφανίζει πάντα μέγιστη τιμή +1 για μετατόπιση $l = N$, όπου το αρχικό τμήμα συγκρίνεται πρακτικά με τον εαυτό του, και συμμετρικές τιμές για κάθε τιμή $N \pm l$. Στο Σχήμα 30 παρουσιάζεται το σήμα του προηγούμενου παραδείγματος μαζί με την κανονικοποιημένη εκτίμηση της αυτοσυσχέτισής του. Τα μέτρα ομοιότητας μεταβάλλονται από $[-0,5, +1]$, με τη μέγιστη ομοιότητα (στο +1) να προκύπτει για την τιμή $l = N = 800$, και συμμετρικές τιμές αυτοσυσχέτισης για κάθε τιμή μετατόπισης δεξιά και αριστερά αυτής. Η παρουσία περιοδικών προτύπων εντός του υπό ανάλυση τμήματος ΗΕΓ εμφανίζεται με την απότομη αύξηση της αυτοσυσχέτισης στις κορυφές του Σχήματος 30.B, οι οποίες στην περίπτωση των επιληπτικών κρίσεων αφαίρεσης αναμένεται να εμφανίζουν ένα τοπικό μέγιστο (κορυφή), κάθε φορά που η μετατόπιση του σήματος d_i συμπίπτει με την περίοδο T_i του συμπλέγματος αιχμής-κύματος. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 30.B, εξαιτίας της χαρακτηριστικής σημειολογίας των επιληπτικών αφαιρέσεων, τα διαστήματα $d_1, d_2, d_3, d_4, \dots$ μεταξύ των διαδοχικών μέγιστων κορυφών υψηλής αυτοσυσχέτισης εμφανίζουν εξίσου σταθερή περιοδικότητα. Αυτό αποτελεί ένα βασικό στοιχείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση των κρίσεων αυτού του τύπου.

Προτείνονται λοιπόν 3 κριτήρια ανίχνευσης για την αυτόματη αναγνώριση των



Σχήμα 30. (Α) Απεικόνιση μιας τυπικής κυματομορφής του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια επιληπτικής κρίσης αφαίρεσης. (Β) Διάγραμμα αυτοσυσχέτισης του σήματος (Α). Το επαναλαμβανόμενο σύμπλεγμα αιχμής-κύματος διάρκειας T εντοπίζεται στο διάγραμμα αυτοσυσχέτισης ως κορυφή μετά από κάθε μετατόπιση d .

επιληπτικών αφαιρέσεων, αξιολογώντας: α) την ελάχιστη τιμή αυτοσυσχέτισης για να θεωρηθεί μια περιοδική δραστηριότητα μέσα σε ένα τμήμα του ΗΕΓ ως παρόμοια, β) τη απόσταση μεταξύ των διαδοχικών κορυφών αυτοσυσχέτισης (σε αριθμό δειγμάτων του σήματος ΗΕΓ), που δηλώνουν την εμφάνιση επαναλαμβανόμενων προτύπων και, γ) την απόκλιση στις αποστάσεις αυτές μεταξύ των διαδοχικών κορυφών αυτοσυσχέτισης κατά τη μετατόπιση l του σήματος.

Αρχικά, για να θεωρηθούν ως παρόμοια το αρχικό τμήμα του ΗΕΓ και το χρονικά μετατοπισμένο κατά l σήμα του, θα πρέπει η τοπικά μέγιστη τιμή αυτοσυσχέτισης σε κάθε κορυφή του Σχήματος 30.Β να υπερβαίνει την τιμή 0,2, ενώ τουλάχιστον μια εκ των κορυφών αυτών θα πρέπει να εμφανίζει αυτοσυσχέτιση άνω του 0,5 (δηλ. τουλάχιστον στο μισό της μέγιστης κανονικοποιημένης ομοιότητας). Επιπλέον, επειδή ορισμένες περιπτώσεις κρίσεων αφαίρεσης μπορεί να περιέχουν συμπλέγματα πολλαπλών αιχμών-κύματος αντί για μια αιχμή, ενδέχεται να εμφανίζεται μια συστάδα κοντινών τοπικών κορυφών καθώς η εκτίμηση της αυτοσυσχέτισης θα αυξομειώνεται ελαφρώς για κάθε αιχμή του συμπλέγματος. Για να αντιμετωπιστεί η επίδραση αυτού του προτύπου στην ανίχνευση των τοπικών

κορυφών, αν σε κάποια μετατόπιση d_i εμφανίζονται πολλαπλές κορυφές, επιλέγεται μόνο η μεγαλύτερη κορυφή της συστάδας εντός ενός διαστήματος μετατοπίσεων $d_i \pm Fs/10$. Η διάρκεια του διαστήματος ορίζεται συναρτήσει της συχνότητας δειγματοληψίας (Fs), εφόσον αυτή μπορεί να μεταβάλλεται σημαντικά από καταγραφή σε καταγραφή (π.χ. από 250-1024 Hz στη βάση TUSZ).

Στη συνέχεια, υπολογίζεται το διάστημα μεταξύ των διαδοχικών κορυφών για κάθε κορυφή που καλύπτει τα παραπάνω κριτήρια (δηλ. διαστήματα $d_1, d_2, d_3, d_4, \dots$ στο Σχήμα 30.Β). Για να θεωρηθεί η δραστηριότητα του τμήματος ΗΕΓ ως επιληπτική, θα πρέπει η μέση τιμή όλων των διαστημάτων μεταξύ κάθε διαδοχικής κορυφής του διαγράμματος αυτοσυσχέτισης να εμπίπτει εντός των ορίων της τυπικής συχνότητας εμφάνισης του συμπλέγματος των κρίσεων αφαίρεσης, μεταξύ 2,5-4,5 Hz. Συνεπώς, ένα τμήμα του ΗΕΓ θεωρείται ότι περιέχει επιληπτική δραστηριότητα αν για τη μέση τιμή D μεταξύ των διαδοχικών κορυφών ισχύει:

$$\frac{Fs}{4,5} \leq D = \frac{d_1 + d_2 + d_3 + \dots + d_k}{k} \leq \frac{Fs}{2,5}, \quad (12)$$

όπου, Fs είναι η συχνότητα δειγματοληψίας του σήματος και k ο συνολικός αριθμός των τοπικών κορυφών, με τιμή άνω του 0,2 στο γράφημα αυτοσυσχέτισης. Τα τμήματα του ΗΕΓ που περιέχουν επαναλαμβανόμενα πρότυπα με υψηλότερη ή χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης απορρίπτονται ως μη επιληπτικά.

Το τελευταίο κριτήριο ανίχνευσης περιλαμβάνει την αξιολόγηση της απόκλισης των τιμών όλων των διαστημάτων μεταξύ των διαδοχικών κορυφών, υπολογίζοντας την τυπική απόκλιση (std) μεταξύ των τιμών $d_1, d_2, d_3, d_4, \dots$, η οποία θα πρέπει να είναι μικρότερη από το 2% της συχνότητας δειγματοληψίας, ως εξής:

$$std(d_i) = \sqrt{\frac{1}{k-1} \sum_{i=1}^k |d_i - D|} \leq Fs * 0,02. \quad (13)$$

Η εκτίμηση της απόκλισης αποτελεί τον πιο χρήσιμο παράγοντα για τον διαχωρισμό των επιληπτικών τμημάτων που καλύπτουν όλα τα προηγούμενα κριτήρια, καθώς η αναμενόμενη απόκλιση μεταξύ των συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος είναι ελάχιστη (δηλ. $d_i \cong T_i$ στο Σχήμα 30), κάτι που δεν συμβαίνει εύκολα στο ΗΕΓ υπό άλλες

συνθήκες. Όπως και προηγουμένως, το κατώφλι ρυθμίζεται σε σχέση με τα συχνότητα δειγματοληψίας, αφού αυτή μπορεί να μεταβάλλεται από καταγραφή σε καταγραφή. Το κριτήριο της απόκλισης του 2% μπορεί να φαίνεται αυστηρό, αλλά λόγω της ιδιαίτερης σημειολογίας των κρίσεων αφαίρεσης, στην πραγματικότητα η περιοδικότητα του προτύπου είναι τόσο καλά καθορισμένη, που οι τιμές *std* μετρούνται πρακτικά ακόμη και αρκετά χαμηλότερα της μονάδας σε τμήματα του ΗΕΓ με επιληπτική δραστηριότητα. Ωστόσο, δεν μπορεί να γίνει βελτιστοποίηση των κατωφλίων και των διαφόρων παραμέτρων καθώς δεν χρησιμοποιούνται δεδομένα εκπαίδευσης. Κατά συνέπεια, όλα τα όρια της προτεινόμενης μεθοδολογίας έχουν πιο συντηρητική προσέγγιση, στοχεύοντας στην συλλογική τους ανιχνευτική ικανότητα για τον εντοπισμό των κρίσεων αφαίρεσης και τον περιορισμό των λανθασμένων ανιχνεύσεων.

Η ανάλυση της αυτοσυσχέτισης των τμημάτων του ΗΕΓ που έχουν επιλεγεί στο πρώτο βήμα επαναλαμβάνεται και σε επιμέρους μικρότερα διαστήματα του αρχικού τμήματος, καθώς όπως φαίνεται στο παράδειγμα του Σχήματος 31, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα τα όρια της επιληπτικής δραστηριότητας να μην έχουν εντοπιστεί ακριβώς στο βήμα 1. Για αυτό τον λόγο τα αρχικά όρια των τμημάτων βάσει της κατανομής της ενέργειας από την ανάλυση του φάσματος (ενότητα 2.4.2), περικόπτονται ακολουθώντας μια επαναληπτική διαδικασία αφαίρεσης δειγμάτων του ΗΕΓ από τα άκρα του αρχικού τμήματος (προς τα εμπρός και πίσω), σε διαστήματα ίσα με $F_s / 10$ δείγματα σε κάθε επανάληψη. Η διαδικασία εφαρμόζεται μέχρι το εναπομείναν σήμα να έχει διάρκεια τουλάχιστον ενός δευτερολέπτου,

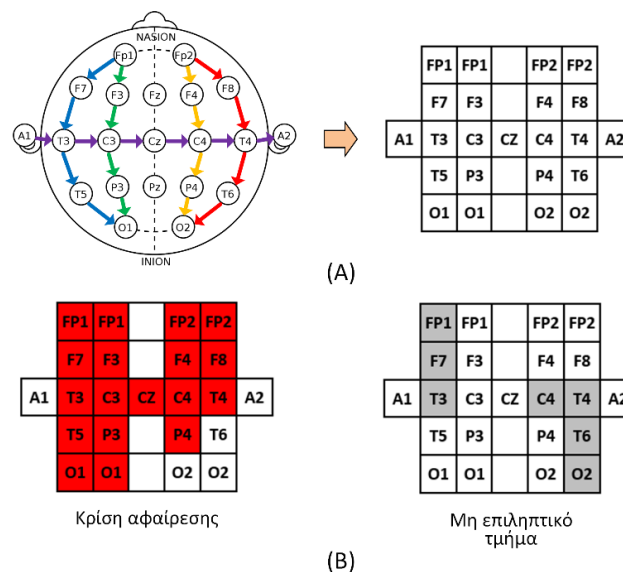


Σχήμα 31. Περικοπή των άκρων του αρχικού τμήματος ΗΕΓ κατά $F_s/10$ ώστε να προσεγγιστούν τα πραγματικά όρια της κρίσης (διακεκομμένες γραμμές) κατά την ανάλυση αυτοσυσχέτισης.

εφόσον η επιληπτική δραστηριότητα μπορεί να βρίσκεται οπουδήποτε εντός της αρχικής διάστασης του τμήματος του ΗΕΓ. Εάν τα κριτήρια ανίχνευσης βάσει της ανάλυσης της αυτοσυσχέτισης δεν ικανοποιούνται για οποιοδήποτε υποδιαίρεση του αρχικού τμήματος, τότε το τμήμα αυτό απορρίπτεται ως μη επιληπτικό.

2.4.4 Χωρική κατανομή ενεργών καναλιών ΗΕΓ

Το τελευταίο βήμα της προτεινόμενης μεθοδολογίας ανίχνευσης των επιληπτικών κρίσεων τύπου αφαιρέσεων, περιλαμβάνει τον έλεγχο των καναλιών του ΗΕΓ που πληρούν όλα τα προηγούμενα κριτήρια ανίχνευσης επιληπτικής δραστηριότητας, προκειμένου να αξιολογηθεί η έκταση της δραστηριότητας και η σχετική θέση των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται. Η ανάλυση ακολουθεί τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε και στην προηγούμενη μεθοδολογία (βλ. ενότητα 2.3.5). Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση η βάση δεδομένων TUSZ v1.5.0, όπου το μοντέλο καταγραφής σε όλες τις περιπτώσεις ακολουθεί το πρωτόκολλο τοποθέτησης ηλεκτροδίων Temporal Central Parasagittal (TCP) [180]. Τα κανάλια καταγραφής παρουσιάζονται στο Σχήμα 32.Α και, όπως φαίνεται με τα βέλη, ακολουθούν τόσο διαμήκεις όσο και εγκάρσιες διαδρομές. Η σχετική θέση των ηλεκτροδίων μετατρέπεται σε μια 2D απεικόνιση υπό τη μορφή πίνακα, επιτρέποντας τη μετέπειτα αξιολόγηση των ενεργών καναλιών κάθε τμήματος που πληροί όλα τα κριτήρια ανίχνευσης των προηγούμενων βημάτων.



Σχήμα 32. (Α) Μετατροπή του 3D μοντέλου Temporal Central Parasagittal (TCP) τοποθέτησης ηλεκτροδίων σε 2D αναπαράσταση πίνακα. (Β) Έλεγχος σχετικής θέσης ενεργών καναλιών για την επικύρωση της επιληπτικής δραστηριότητας.

Δεδομένου ότι οι κρίσεις επιληπτικών αφαιρέσεων είναι γενικευμένες, αναμένεται να εμφανιστεί σύγχρονη δραστηριότητα στα περισσότερα κανάλια του ΗΕΓ. Για να θεωρηθεί λοιπόν ότι η δραστηριότητα ενός επιλεγμένου τμήματος προέρχεται από επιληπτική κρίση τύπου αφαίρεσης, θα πρέπει να ενεργοποιηθούν ταυτόχρονα είτε 3 από τις 4 διαμήκεις κατευθύνσεις των καναλιών του μοντέλου TCP (σημειώνονται με μπλε, πράσινο, κίτρινο και κόκκινο βέλη στο Σχήμα 32.Α) με τουλάχιστον 3 από τα 5 ηλεκτρόδια ανά διαμήκη διαδρομή (δηλ. στήλες στο Σχήμα 32.Α), είτε 2 ηλεκτρόδια και στις 4 διαμήκεις κατευθύνσεις των καναλιών, με τουλάχιστον 3 ηλεκτρόδια σε 2 εξ αυτών, δηλαδή:

$$\text{Αν } \begin{cases} 3/5 \text{ ηλεκτρόδια, } 3/4 \text{ στήλες,} \\ (2/5 \text{ ηλεκτρόδια, } 4/4 \text{ στήλες}) \& (3/5 \text{ ηλεκτρόδια, } 2/4 \text{ στήλες}), \\ \text{άλλο,} \end{cases} \begin{matrix} \text{επιληπτικό} \\ \text{επιληπτικό} \\ \text{μη επιληπτικό} \end{matrix} \quad (14)$$

Περιπτώσεις όπου λιγότερα κανάλια ενεργοποιούνται ταυτόχρονα έχουν πολύ μικρή πιθανότητα να περιέχουν γενικευμένη επιληπτική δραστηριότητα, όπως αυτή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των αφαιρέσεων, και για αυτό τα τμήματα αυτά απορρίπτονται ως μη επιληπτικά. Παραδείγματα επιληπτικών και μη επιληπτικών ενεργοποιήσεων, ανάλογα με τον αριθμό και την κατανομή των ενεργών καναλιών του ΗΕΓ, παρουσιάζονται στο Σχήμα 32.Β. Τα ηλεκτρόδια A1, A2 και CZ δεν λαμβάνονται υπόψιν για τους σκοπούς αυτής της ανάλυσης.

2.4.5 Αποτελέσματα αξιολόγησης – Βάση δεδομένων TUSZ v1.5.0

Η νεότερη έκδοση v1.5.0 της βάσης δεδομένων TUH EEG Seizure Corpus (TUSZ) ακολουθεί την ίδια οργάνωση σύντομων αρχείων ΗΕΓ, όπως και η έκδοση v1.2.0 που παρουσιάστηκε αναλυτικά στην ενότητα 2.2.6.2. Η μεγάλη διακύμανση στο ηλικιακό εύρος και των τύπο των επιληπτικών κρίσεων που περιέχονται στη βάση TUSZ διατηρείται, αλλά η νέα έκδοση περιέχει μεγαλύτερο όγκο δεδομένων, από περισσότερους ασθενείς. Τα περιεχόμενα της έκδοσης v1.5.0 παρουσιάζονται στον Πίνακα 14. Συγκριτικά με την έκδοση v1.2.0, τα συνολικά αρχεία EDF αυξήθηκαν από 2.582 σε 5.610, με αποτέλεσμα η συνολική διάρκεια του ΗΕΓ να φτάνει πλέον τις 922,64 ώρες από περίπου 504 ώρες. Οι καταγραφές προέρχονται από 637 ασθενείς (έναντι 315 προηγούμενων), εκ των οποίων οι 238 εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις. Το μοντέλο τοποθέτησης των ηλεκτροδίων ακολουθεί το πρωτόκολλο Temporal Central

Πίνακας 14. Περιεχόμενα της βάσης δεδομένων TUN EEG Seizure Corpus (TUSZ) v1.5.0.

Περιεχόμενα TUSZ v1.5.0	
Συνολικός αριθμός ασθενών	637
Ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις	238
Συνολικός αριθμός κρίσεων	3.055
Ασθενείς με κρίσεις αφαιρέσεων	12
Συνολικός αριθμός κρίσεων αφαιρέσεων	99
Συνολικός αριθμός αρχείων καταγραφών EDF	5.610
Συνολική διάρκεια καταγραφών ΗΕΓ	3.321.516 sec (922,64 h)
Συνολική διάρκεια όλων των κρίσεων	229.176 sec (63,66 h)
Συνολική διάρκεια κρίσεων αφαιρέσεων	852 sec (0,24 h)

Parasagittal, TCP (βλ. Σχήμα 32). Στις περισσότερες περιπτώσεις τα διαθέσιμα κανάλια ανέρχονται σε 21, ενώ 19 κανάλια συμπεριλαμβάνονται σε ορισμένες καταγραφές. Ο ρυθμός δειγματοληψίας για τις περισσότερες καταγραφές έχει οριστεί στα 250 Hz, αλλά αλλαγές σε διαφορετικούς ρυθμούς δειγματοληψίας είναι εξίσου συχνές, φτάνοντας μέχρι και τα 1024 Hz σε ορισμένους ασθενείς.

Σε ότι αφορά τους ασθενείς με κρίσεις επιληπτικών αφαιρέσεων, αυτές εντοπίζονται μόνο σε 12 από τους 238 ασθενείς της βάσης δεδομένων TUSZ v1.5.0 που εμφάνισαν κρίσεις. Συνολικά 99 κρίσεις τύπου αφαίρεσης σημειώνονται στα αρχεία σχολιασμού των καταγραφών τους. Η μέση διάρκεια των 99 κρίσεων είναι $8,61 \pm 5,34$ δευτερόλεπτα (εύρος 1,4-26,4 δευτερόλεπτα, σύνολο 852 δευτερόλεπτα). Όλες οι υπόλοιπες καταγραφές ΗΕΓ, συνολικής διάρκειας άνω των 922 ωρών, χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της επιλεκτικότητας της προτεινόμενης μεθοδολογίας και της συχνότητας εμφάνισης λάθος ανιχνεύσεων. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται και συνολικά 66,4 ώρες από σήματα ΗΕΓ που περιέχουν διαφορετικούς τύπους κρίσεων (π.χ. τονικές, κλονικές, τονικοκλονικές, απλές και σύνθετες εστιακές, κτλ.), οι οποίες για τους σκοπούς της παρούσας αξιολόγησης θεωρούνται επίσης ως λανθασμένες ανιχνεύσεις, αν επιλεγούν από την προτεινόμενη μεθοδολογία, καθώς αυτή επικεντρώνεται στην ανίχνευση μόνο των αφαιρέσεων. Όλες οι διαθέσιμες καταγραφές χρησιμοποιούνται απευθείας για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας, αφού δεν απαιτούνται δεδομένα για εκπαίδευση ή βελτιστοποίηση παραμέτρων των κριτηρίων ανίχνευσης. Επίσης, θα πρέπει να

σημειωθεί ότι σε αντίθεση με τις μεθοδολογίες των ενοτήτων 2.2-2.3, δεν υπάρχει περιορισμός στη διάρκεια των καταγραφών (έναντι χρήσης μόνο όσων είχαν διάρκεια >30 λεπτών προηγουμένως). Η ανάπτυξη και η αξιολόγηση της μεθοδολογίας έγινε με το λογισμικό Matlab.

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης με το σύνολο των δεδομένων της βάσης TUSZ v.1.5.0 παρουσιάζονται στον Πίνακα 15. Ακολουθήθηκαν δύο προσεγγίσεις για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας, εξετάζοντας τη μια φορά κάθε ασθενή ξεχωριστά και την άλλη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων της βάσης. Και οι δύο προσεγγίσεις βασίζονται στα ίδια αποτελέσματα, αλλά διαφοροποιούνται ως προς την ερμηνεία τους. Στην πρώτη προσέγγιση της αξιολόγησης ανά ασθενή, τα αποτελέσματα αξιολογούνται ξεχωριστά ανά ασθενή και στη συνέχεια λαμβάνεται ο μέσος όρος αυτών, δείχνοντας το αναμενόμενο επίπεδο απόδοσης για κάθε νέο ασθενή. Η μέση ευαισθησία έφθασε το 97,27% και ο ρυθμός λανθασμένων ανιχνεύσεων το 0,425

Πίνακας 15. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων TUSZ v1.5.0. Φύλο: Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Διάρκεια HEF=Συνολική διάρκεια καταγραφών σε ώρες, Sens=Ευαισθησία, FD/h=Λάθος ανιχνεύσεις/ώρα καταγραφής HEF.

Αξιολόγηση ανά ασθενή της βάσης TUSZ v1.5.0								
A/A	Φύλο	Ηλικία (χρόνια)	Διάρκεια HEF (sec)	Κρίσεις αφαιρέσεων	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h
675	Θ	4-6	2.482	27	22	81,48	0	0
1113	Θ	20	2.810	14	14	100	0	0
1413	Θ	10-14	3.841	11	11	100	0	0
1795	Θ	9	1.241	2	2	100	0	0
1984	A	6	1.459	9	9	100	6	14,80
2448	A	4	2.221	10	10	100	6	9,72
2657	A	5	2.674	10	10	100	16	21,54
3053	Θ	5	1.471	1	1	100	0	0
3281	A	13-19	2.770	2	2	100	1	1,30
3306	Θ	13	1.426	4	4	100	0	0
3635	A	6	1.618	7	6	85,71	0	0
8608	A	44	1.531	2	2	100	0	0
Σύνολο:			25.544	99	93	-	29	-
Υπόλοιποι ασθενείς (625)			3.295.972	-	-	-	145	0,357
Μέση τιμή:			-	-	-	97,27	-	0,425*

Αξιολόγηση της βάσης TUSZ v1.5.0 συνολικά								
Ασθενείς	Αρχεία EDF	Λοιπές κρίσεις	Διάρκεια HEF (ώρες)	Κρίσεις αφαιρέσεων	Ανιχνεύσεις	Sens (%)	Λάθος ανιχνεύσεις	FD/h
637	5.610	2.956	922,64	99	93	93,94	174	0,189

* Μέση τιμή από όλους τους ασθενείς.

λάθη/ώρα, ενώ ανιχνεύθηκε επιτυχώς επιληπτική δραστηριότητα σε κάθε έναν από τους 12 ασθενείς που παρουσίασαν κρίσεις επιληπτικών αφαιρέσεων, με την ελάχιστη ευαισθησία μάλιστα να μετριέται στο 81,48% για τον ασθενή 675. Στη δεύτερη προσέγγιση, η αξιολόγηση γίνεται ανεξάρτητα από ποιον ασθενή προέρχονται τα δεδομένα του ΗΕΓ, σαν ένα σύστημα μαύρου κουτιού στο οποίο εισάγονται τα αρχεία EDF και επιστρέφει τα αποτελέσματα της ανίχνευσης επιληπτικής δραστηριότητας. Τα αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας στο σύνολο των δεδομένων της βάσης TUSZ v1.5.0, δείχνουν την ευαισθησία ανίχνευσης κρίσεων επιληπτικών αφαιρέσεων στο 93,94% με 93 στις 99 κρίσεις να ανιχνεύονται επιτυχώς, και 174 λανθασμένες ανιχνεύσεις στο σύνολο των 922,64 ωρών καταγραφής, δηλαδή 0,189 λάθη ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν την ευρωστία των κριτηρίων ανίχνευσης, διότι παρόλο που δεν υπάρχει τρόπος βελτιστοποίησης των παραμέτρων τους με σκοπό τη μεγιστοποίηση της απόδοσης (το μοντέλο σχεδιάστηκε χωρίς εκπαίδευση ή επίβλεψη), η μεθοδολογία προσεγγίζει την αναμενόμενη σημειολογία της τυπικής δραστηριότητας του ΗΕΓ από διαφορετικές πτυχές, που συλλογικά καταφέρνουν να διακρίνουν τις κρίσεις αυτές με πολύ καλή ακρίβεια. Για παράδειγμα, από επιπρόσθετους ελέγχους μετά την παραπάνω αξιολόγηση, προέκυψε ότι η μέγιστη αυτοσυσχέτιση στα τμήματα του ΗΕΓ που περιείχαν κρίσεις ήταν μεταξύ 0,7-0,9, ενώ το όριο έχει οριστεί στο 0,5, ενισχύοντας έτσι την άποψη ότι η συνεργασία των κριτηρίων ανίχνευσης είναι καθοριστική για την απόδοση του συστήματος συνολικά, και παράλληλα εξασφαλίζει ότι το μοντέλο δεν έχει προσαρμοστεί στο σύνολο TUSZ, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί και σε άλλους πληθυσμούς ασθενών.

Τέλος, τα αποτελέσματα του ποσοστού επικάλυψης της χρονικής διάρκειας των 93 κρίσεων που ανιχνεύθηκαν επιτυχώς από την προτεινόμενη μεθοδολογία παρουσιάζονται στον Πίνακα 16. Από τα 1.022 δευτερόλεπτα της πραγματικής συνολικής δραστηριότητας των 93 κρίσεων που ανιχνεύθηκαν, τα επιλεγμένα τμήματα περιείχαν 924 δευτερόλεπτα, με αποτέλεσμα το 90,41% της συνολικής διάρκειας των κρίσεων να επικαλύπτεται με τα επιλεγμένα τμήματα του ΗΕΓ που προωθούνται προς οπτικό έλεγχο από το ιατρικό προσωπικό. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συνολική διάρκεια των 93 κρίσεων παρουσιάζεται αυξημένη σε

Πίνακας 16. Ανάλυση χρονικής επικάλυψης μεταξύ των επιλεγμένων τμημάτων και της πραγματικής διάρκειας των κρίσεων βάσει αρχείων σχολιασμού των καταγραφών.

Επιτυχείς ανιχνεύσεις κρίσεων	Συνολική διάρκεια των 93 κρίσεων	Συνολική διάρκεια των επιλεγμένων τμημάτων ΗΕΓ που περιέχουν τις 93 κρίσεις	Επικάλυψη με επιληπτική δραστηριότητα	Ποσοστό κρίσεων που ανιχνεύθηκε
93	1.022 sec	1.116 sec	924 sec	90,41%

σχέση με την τιμή του Πίνακα 14, καθώς τα όρια κάθε κρίσης στρογγυλοποιούνται προς τα κάτω κατά την έναρξη και προς τα πάνω κατά τη λήξη της κρίσης αντίστοιχα, δεδομένου ότι η ανάλυση των σημάτων ΗΕΓ γίνεται ανά δευτερόλεπτο με την προτεινόμενη μεθοδολογία.

2.5 Συζήτηση

Παρόλο που το ΗΕΓ, χάρη στην εξαιρετική χρονική του ανάλυση, είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική για την παρακολούθηση ασθενών με ενδείξεις ή με διαγνωσμένη επιληψία, τα ανοιχτά δεδομένα με καταγραφές ΗΕΓ είναι πολύ σπάνια, περιορίζοντας σημαντικά την εκτέλεση ανεξάρτητης έρευνας στο συγκεκριμένο τομέα. Η έλλειψη μεγάλου όγκου ανοιχτών δεδομένων δεν επιτρέπει την επαρκή αξιολόγηση των περισσότερων τεχνικών μηχανικής μάθησης, καθώς χρειάζονται πολλά δεδομένα για την εκπαίδευσή τους και ακόμα περισσότερα για την πλήρη αξιολόγηση της απόδοσής τους, ώστε να εξασφαλιστεί η πιστότητα της μεθόδου κατά την μελλοντική αξιολόγηση με διαφορετικά δεδομένα νέων ασθενών. Ιδανικά, οι διαδικασίες εκπαίδευσης και αξιολόγησης θα πρέπει να διενεργούνται σε δεδομένα ΗΕΓ από διαφορετικούς ασθενείς, για να προσομοιώνονται οι πραγματικές συνθήκες που θα κληθούν να αντιμετωπίσουν. Η αδυναμία προσαρμογής στις δύσκολες συνθήκες των καθημερινών κλινικών εφαρμογών αποτελεί το μεγαλύτερο εμπόδιο στη μετάβαση των μεθοδολογιών αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων στο ΗΕΓ από το ερευνητικό περιβάλλον στην κλινική πράξη.

Ως εναλλακτική λύση, στην περιορισμένη διάθεση ανοιχτών δεδομένων ΗΕΓ προτάθηκαν και αναπτύχθηκαν στο κεφάλαιο αυτό τρεις μεθοδολογίες ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων χωρίς επίβλεψη ή εκπαίδευση, ώστε να μεγιστοποιηθεί η αξία όσων ανοιχτών καταγραφών είναι μέχρι αυτή τη στιγμή διαθέσιμες, καθώς χρησιμοποιούνται εξολοκλήρου για την αξιολόγησή τους. Επιπλέον, δεδομένου ότι η ανάπτυξη γίνεται με βάση το ιατρικό υπόβαθρο και χωρίς την προσαρμογή σε

συγκεκριμένα δεδομένα εκπαίδευσης, η απόδοσή τους μπορεί πιο εύκολα να αναπαραχθεί σε νέα δεδομένα, όπως φάνηκε από τα παρόμοια αποτελέσματα ανίχνευσης κατά την αξιολόγηση με δύο διαφορετικές βάσεις δεδομένων, με διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών και συνθήκες καταγραφής του ΗΕΓ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά το χρόνο δημοσίευσής τους, οι συγκεκριμένες μεθοδολογίες ήταν οι μοναδικές στη διεθνή βιβλιογραφία στις οποίες μελετήθηκε η ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων χωρίς επίβλεψη (unsupervised), χωρίς δεδομένα εκπαίδευσης ή ρύθμιση παραμέτρων ανίχνευσης και αξιολογήθηκαν, μάλιστα, με καταγραφές από ανοιχτές βάσεις δεδομένων, επιτρέποντας άμεση σύγκριση με τη βιβλιογραφία.

Οι δύο πρώτες μεθοδολογίες, που παρουσιάστηκαν στις ενότητες 2.2 και 2.3 αντίστοιχα, σχεδιάστηκαν για να ανιχνεύουν όλους τους τύπους κρίσεων, στοχεύοντας στην υποβοήθηση του ιατρικού προσωπικού ώστε να επιταχύνεται η διαδικασία της αξιολόγησης των καταγραφών ΗΕΓ. Η πρώτη μεθοδολογία βασίζεται στην ανάλυση του φάσματος και την κατανομή της ενέργειας, εντοπίζοντας τμήματα του ΗΕΓ που παρουσιάζουν έντονη ρυθμική δραστηριότητα στο εύρος συχνοτήτων 2-13 Hz, που αντιστοιχεί στους βασικούς ρυθμούς δ , θ και α , με 4 απλές συνθήκες ανίχνευσης. Σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση πολύωρων συνεχών καταγραφών, όπως στη βάση δεδομένων CHB-MIT, και η ευαισθησία ανίχνευσης έφτασε κατά μέσο όρο μέχρι και το 95,1%. Αντίστοιχα, η αξιολόγηση με καταγραφές μικρής διάρκειας από τη βάση δεδομένων TUSZ v1.2.0 οδήγησε σε μέση τιμή της ευαισθησίας στο 86,41%. Ένα σημαντικό συμπέρασμα από την αξιολόγηση στην ενότητα 2.2 είναι ότι η ανάλυση του ΗΕΓ ανά διαθέσιμο κανάλι της καταγραφής έχει σαφή πλεονεκτήματα στην ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων. Η αύξηση είναι πιο εμφανής στην αξιολόγηση με τις συνεχείς καταγραφές της βάσης δεδομένων CHB-MIT, όπου η ευαισθησία αυξήθηκε κατά +7,1% φτάνοντας στο 95,1% στην ανάλυση ανά κανάλι (Πίνακας 6), έναντι 88% με το συνολικό ισοδύναμο φάσμα (Πίνακας 5). Στις σύντομες καταγραφές της βάσης TUSZ v1.2.0, εμφανίστηκε μικρότερη αύξηση κατά +1,49% μεταβαίνοντας από 84,92% για την ανάλυση του ισοδύναμου φάσματος (Πίνακας 8), σε 86,41% στην ανάλυση κάθε καναλιού του ΗΕΓ ξεχωριστά (Πίνακας 10). Ίσως το πιο σημαντικό γεγονός είναι ότι η μεθοδολογία κατάφερε να εντοπίσει, με την ανάλυση ανά κανάλι, επιληπτική δραστηριότητα σε όλους τους ασθενείς και των δύο βάσεων,

με την ελάχιστη ευαισθησία στο 67% για τη βάση CHB-MIT (Πίνακας 6) και 20% για τη βάση TUSZ v1.2.0 (Πίνακας 10). Οι τιμές αυτές προήλθαν επιλέγοντας τα τμήματα του ΗΡΓ που είναι πιο πιθανό να περιέχουν επιληπτική δραστηριότητα, ισόποσα από κάθε μια εκ των τεσσάρων συνθηκών ανίχνευσης και ανά ώρα της καταγραφής με τη μέθοδο SSM IV, η οποία βρέθηκε ως η καλύτερη προσέγγιση σε όλα τα πειράματα αξιολόγησης. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι η επιληπτική δραστηριότητα εντοπίζεται πιο εύκολα ελέγχοντας τη ρυθμική δραστηριότητα με την οποία εκφράζεται κάθε τύπος κρίσεων στο ΗΕΓ του ασθενούς, αλλά αυτή η δραστηριότητα δεν είναι πάντα η πιο έντονη στο σύνολο της καταγραφής κάθε ασθενούς (κυρίως λόγω θορύβου). Επίσης, η καλύτερη απόδοση της επιλογής πιθανών επιληπτικών τμημάτων ανά ώρα του ΗΕΓ, δηλώνει ότι οι κρίσεις εντοπίζονται καλύτερα όταν συγκρίνονται με τα αμέσως πιο γειτονικά τους διαστήματα, καθώς το υπόβαθρο του ΗΕΓ μεταβάλλεται μέσα στη μέρα ανάλογα με την τρέχουσα κατάσταση του ασθενούς.

Τα επιλεγμένα τμήματα αντιπροσωπεύουν το 5% της συνολικής αρχικής διάρκειας της καταγραφής κάθε ασθενούς, επιταχύνοντας σημαντικά τη διαδικασία αξιολόγησης, ενώ καθώς εντοπίστηκαν κρίσεις σε όλους τους ασθενείς, ο χρήστης δεν θα νιώθει ότι καταναλώνει χρόνο άσκοπα, ένα σημείο καίριας σημασίας για την μεταφορά τέτοιων συστημάτων στο κλινικό περιβάλλον. Το όριο αυτό όμως, όπως φάνηκε από την ανάλυση με τη βάση TUSZ v1.2.0, εισάγει ένα μειονέκτημα όταν η συχνότητα εμφάνισης των κρίσεων ανά ώρα καταγραφής είναι πολύ μεγάλη, αφού περιορίζει πλέον την ικανότητα ανίχνευσης όλων των κρίσεων, εφόσον η διάρκειά τους ξεπερνά εκ των πραγμάτων το 5% της καταγραφής. Επιπλέον, η επιλογή τμημάτων ανά ώρα καταγραφής με τη μέθοδο SSM IV, αν και φάνηκε αποδοτική στην ανίχνευση των κρίσεων, εισάγει αρκετά μεγάλο αριθμό τμημάτων που δεν αντιστοιχούν σε κρίσεις, ειδικά όταν στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών οι κρίσεις έχουν πολύ μικρή συχνότητα εμφάνισης. Κατά συνέπεια, ο ρυθμός των λανθασμένων ανιχνεύσεων ανήλθε σε 10,13 λάθη/ώρα ΗΕΓ και 4,42 λάθη/ώρα ΗΕΓ για τη βάση CHB-MIT και TUSZ v1.2.0 αντίστοιχα.

Για να ξεπεραστούν αυτά τα προβλήματα αναπτύχθηκε η δεύτερη μεθοδολογία γενικής ανίχνευσης κρίσεων χωρίς επίβλεψη στην ενότητα 2.3. Συνδυάζοντας την ανάλυση φάσματος ανά κανάλι του ΗΕΓ και τις συνθήκες της πρώτης μεθοδολογίας,

με την εμφάνιση έντονων διακυμάνσεων στις τιμές πλάτους του ΗΕΓ, την αξιολόγηση της συχνότητας εμφάνισης αιχμών και αιχμηρών τμημάτων και την σχετική θέση των ενεργών καναλιών, η μεθοδολογία αυτή απομονώνει πλέον τα τμήματα που σχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις, χωρίς όρια οπτικής αξιολόγησης ή αναγκαστική επιλογή ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ. Επιπροσθέτως, η ανάλυση για την ανίχνευση κρίσεων γίνεται ανεξάρτητα ανά αρχείο EDF και δεν υπάρχει περιορισμός στην διατήρηση σταθερού μοντέλου καναλιών καταγραφής (montage) σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η ευαισθησία ανίχνευσης κρίσεων στις συνεχείς καταγραφές της βάσης CHB-MIT βρέθηκε ακριβώς ίδια σε απόλυτες τιμές, με 174 κρίσεις συνολικά να ανιχνεύονται επιτυχώς, αν και μεσοσταθμικά παρατηρήθηκε μικρή μείωση από 95,1% (Πίνακας 6) σε 91,35% με τη νέα μεθοδολογία (Πίνακας 13). Αξιολογώντας με τις σύντομες καταγραφές της βάσης TUSZ v1.2.0, η μεθοδολογία κατάφερε να ανιχνεύσει κρίσεις ανεξαρτήτως συχνότητας εμφάνισης στο ΗΕΓ, εντοπίζοντας συνολικά 180 κρίσεις έναντι 122 με την μεθοδολογία της ενότητας 2.2. Η μέση τιμή της ευαισθησίας αυξήθηκε από 86,41% σε 90,52%, εξαιρώντας 3 καταγραφές στις οποίες λείπει εντελώς η προκριτική περίοδος που είναι απαραίτητη για την ανίχνευση των κρίσεων από τη μεθοδολογία της ενότητας 2.3. Κρίσεις ανιχνεύθηκαν επιτυχώς ξανά σε όλους τους ασθενείς και των δύο βάσεων.

Επιδιώκοντας όμως την καλύτερη λειτουργία υπό οποιοσδήποτε συνθήκες έκφρασης της επιληπτικής δραστηριότητας (όπως σε ασθενείς με πολύ συχνές επιληπτικές κρίσεις της βάσης TUSZ v1.2.0), η προσαρμογή της δεύτερης μεθοδολογίας οδήγησε σε αύξηση των λανθασμένων ανιχνεύσεων. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης με τη βάση CHB-MIT μεταξύ των Πινάκων 6 και 12, δείχνει αύξηση του ρυθμού λανθασμένων ανιχνεύσεων από 10,13 λάθη/ώρα σε 12,15 λάθη/ώρα, ενώ η σύγκριση των αντίστοιχων αποτελεσμάτων της αξιολόγησης με τη βάση TUSZ v1.2.0 στους Πίνακες 10 και 13 δείχνει αύξηση από 3,46 λάθη/ώρα σε 5,33 λάθη/ώρα. Η αύξηση αυτή φανερώνει τη δυσκολία σχεδιασμού μεθοδολογιών ανίχνευσης χωρίς δεδομένα εκπαίδευσης και χωρίς επίβλεψη, αφού τα κριτήρια ανίχνευσης πρέπει να είναι αρκετά γενικά για να είναι εφαρμόσιμα σε όλους τους ασθενείς και δεν μπορεί να γίνει μικρορύθμιση οποιασδήποτε παραμέτρου αυτών. Ωστόσο, ένα σημαντικό πλεονέκτημα της δεύτερης μεθοδολογίας είναι η εισαγωγή της αξιολόγησης της

θέσης των ενεργών καναλιών μέσω των χαρτών ενεργοποίησης, οι οποίοι μπορούν να παρουσιάσουν τις περιοχές όπου εντοπίστηκε επιληπτική δραστηριότητα, παρέχοντας επιπλέον πληροφορίες που διευκολύνουν την αναγνώριση του τύπου των κρίσεων (δηλ. εστιακή ή γενικευμένη κρίση).

Είναι λοιπόν σαφές ότι παρά την εισαγωγή περισσότερων παραμέτρων ελέγχου των βασικών κοινών χαρακτηριστικών επιληπτικής δραστηριότητας όλων των τύπων κρίσεων (ρυθμική δραστηριότητα, εμφάνιση αιχμών, σχετική θέση καναλιών), οι διαφορές στη μορφολογία κάθε τύπου κρίσεων, στις συνθήκες καταγραφής του ΗΕΓ, η ηλικία και οι ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς, δημιουργούν ένα σύνθετο πρόβλημα που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με γενικά κριτήρια ανίχνευσης, κοινά για όλους τους τύπους κρίσεων, προσφέροντας ταυτόχρονα υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Για αυτό, προτάθηκε ένα μοντέλο ανίχνευσης που βασίζεται σε επιμέρους υποσυστήματα που εστιάζουν σε διαφορετικούς τύπους κρίσεων. Κάθε υποσύστημα αναπτύσσεται με βάση τη διαθέσιμη ιατρική γνώση και την τυπική σημειολογία του αντίστοιχου τύπου κρίσεων χωρίς δεδομένα εκπαίδευσης, αλλά η εξειδικευμένη πλέον ανάλυση επιτρέπει τη δημιουργία πιο συγκεκριμένων κριτηρίων ανίχνευσης.

Το πρώτο τέτοιο υποσύστημα παρουσιάστηκε στην ενότητα 2.4 στοχεύοντας στην ανίχνευση των επιληπτικών αφαιρέσεων (absence seizures). Εστιάζοντας αποκλειστικά και μόνο στην αναγνώριση της τυπικής σημειολογίας των κρίσεων αυτού του τύπου, η προτεινόμενη μεθοδολογία κατάφερε να εντοπίσει τις 93 από τις συνολικά 99 κρίσεις επιληπτικών αφαιρέσεων που περιέχονται στη βάση TUSZ v1.5.0, με τη μέση ευαισθησία στο 97,27% (Πίνακας 15). Η σημαντική διαφορά, όμως, εντοπίζεται στο ρυθμό των λανθασμένων ανιχνεύσεων, ο οποίος από την αξιολόγηση με πάνω από 922 ώρες καταγραφών ΗΕΓ μειώθηκε σε 0,189-0,425 λάθη/ώρα (έναντι 5,33-12,15 λάθη/ώρα προηγουμένως), προσεγγίζοντας επίπεδα που, όπως θα φανεί και με τη σύγκριση με τη διεθνή βιβλιογραφία παρακάτω, μέχρι τώρα έχουν επιτευχθεί μόνο από εκπαιδευμένα συστήματα ανίχνευσης. Μάλιστα, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στις υπόλοιπες καταγραφές, εκτός από μεσοκριτικά διαστήματα, περιέχονται και 2.956 κρίσεις διαφορετικού τύπου από του υπόλοιπους ασθενείς της βάσης TUSZ v1.5.0, οι οποίες για το συγκεκριμένο υποσύστημα ανίχνευσης χαρακτηρίζονται επίσης ως λανθασμένες ανιχνεύσεις, αν επιλεγούν.

Η εξειδίκευση των κριτηρίων ανίχνευσης ανά τύπο κρίσης φαίνεται λοιπόν ότι αποτελεί τη βέλτιστη λύση κατά το σχεδιασμό μεθοδολογιών χωρίς επίβλεψη και δεδομένα εκπαίδευσης. Τα αντίστοιχα υποσυστήματα για τους υπόλοιπους βασικούς τύπους επιληπτικών κρίσεων αποτελούν αντικείμενο άμεσης μελλοντικής μελέτης, ώστε να δημιουργηθεί ένα ακριβές σύστημα αυτόματης ανίχνευσης των περισσότερων κρίσεων, σχεδιασμένο με γνώμονα τις ανάγκες της καθημερινής κλινικής πράξης, για την αποτελεσματική και γρήγορη αξιολόγηση κάθε ασθενούς.

2.5.1 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία

Η σύγκριση των προτεινόμενων μεθοδολογιών ανίχνευσης κρίσεων με προηγούμενες μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζεται στον Πίνακα 17. Από τις μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 17, μόνο δύο βασίζονται σε αντίστοιχες μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν χωρίς δεδομένα εκπαίδευσης ή επίβλεψη [181, 182]. Στη μελέτη του Birjandtalab και των συνεργατών του, η αξιολόγηση έγινε χρησιμοποιώντας μόνο ένα μικρό υποσύνολο της βάσης δεδομένων CHB-MIT, που αποτελούταν από τις μισές περιπτώσεις ασθενών και μόνο 2 λεπτά καταγραφών ΗΕΓ, πριν και μετά από κάθε κρίση, με αποτέλεσμα η συνολική διάρκεια των καταγραφών αξιολόγησης να φτάνει μόλις τις 7 ώρες (από τις 983 ώρες που είναι διαθέσιμες). Η αξιολόγηση έγινε βάσει τμημάτων (segment-based analysis), δίνοντας μια μέση τιμή ευαισθησίας 80,3% και ειδικότητας 98,3%, χωρίς ωστόσο αυτά τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα με τις υπόλοιπες μελέτες του Πίνακα 17, όπου ακολουθήθηκε η ανάλυση βάσει αριθμού επιτυχώς ανιχνευμένων κρίσεων και λανθασμένων ανιχνεύσεων (event-based analysis). Στην μελέτη του Ahmad και των συνεργατών του χρησιμοποιήθηκε επίσης ένα υποσύνολο της βάσης CHB-MIT (μόνο όσα αρχεία EDF περιείχαν κρίσεις), με τη συνολική διάρκεια των καταγραφών αξιολόγησης περίπου στις 200 ώρες. Η μεθοδολογία αυτή εμφάνισε χαμηλότερη απόδοση, καθώς τα αποτελέσματα έδειξαν παρόμοια ή μικρότερη ευαισθησία, με 92,7% έναντι 91,35-95,1%, αλλά σαφώς υψηλότερο αριθμό λανθασμένων ανιχνεύσεων, με 17,77 λάθη/ώρα έναντι 10,13-12,15 λάθη/ώρα.

Σε όλες τις υπόλοιπες μελέτες του Πίνακα 17 (σημειώνονται με το σύμβολο $\diamond$), οι μεθοδολογίες που αναπτύχθηκαν χρησιμοποίησαν αξιολογημένα δεδομένα από καταγραφές ΗΕΓ για την εκπαίδευση αλγορίθμων μηχανικής μάθησης ή τη

Πίνακας 17. Σύγκριση των μεθοδολογιών με τη διεθνή βιβλιογραφία. Sens=Ευαισθησία, FDR=Πυθμός λανθασμένων ανιχνεύσεων/ώρα ΗΕΓ.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Αριθμός κρίσεων	Διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Μεθοδολογία	Εκπαίδευση/Αξιολόγηση	Sens (%)	FDR (h ⁻¹)
Birjandtalab <i>et al.</i> , 2016 [181]	12	88	7	Ανάλυση φάσματος, ομαδοποίηση	Αξιολόγηση με επιλεγμένα δεδομένα βάσης CHB-MIT	80,3*	-
Ahmad <i>et al.</i> , 2017 [182]	23	197	200	Scattering Transform – Διακριτός μετασχηματισμός με Wavelets, ανίχνευση με κατώφλια	Αξιολόγηση με επιλεγμένα δεδομένα βάσης CHB-MIT	92,7	17,77
♦ Fürbass <i>et al.</i> , 2015 [153]	24	197	983	Ανίχνευση ρυθμικής δραστηριότητας, ανάλυση ενέργειας, απόρριψη μη επιληπτικής δραστηριότητας με ταξινομητές	Εκπαίδευση με ιδιωτικά δεδομένα/ Αξιολόγηση με βάση CHB-MIT	67	0,32
♦ Wilson <i>et al.</i> , 2004 [150]	426	672	1.049	Ομαδοποίηση, Νευρωνικά δίκτυα, εμπειρικοί κανόνες	Εκπαίδευση/Αξιολόγηση με διαφορετικά ιδιωτικά δεδομένα	76	0,11
♦ Saab & Gotman 2005 [142]	16	69	360	Μετασχηματισμός με Wavelet, κατηγοριοποίηση με πιθανότητες (τύπος Bayes)	Εκπαίδευση/Αξιολόγηση με διαφορετικά ιδιωτικά δεδομένα	76	0,34
♦ Mitra <i>et al.</i> , 2009 [149]	28	206	33,6	Ανίχνευση με κανόνες σε πολλαπλά επίπεδα	Εκπαίδευση/Αξιολόγηση με διαφορετικά ιδιωτικά δεδομένα	79,8	0,86
♦ Kelly <i>et al.</i> , 2010 [152]	55	146	1.200	Φιλτράρισμα ΗΕΓ, ανάλυση φάσματος και πλάτους, ανίχνευση με κατώφλια	Εκπαίδευση/Αξιολόγηση με διαφορετικά ιδιωτικά δεδομένα	79,5	0,09
♦ Hopfengärtner <i>et al.</i> , 2014 [148]	159	794	25.278	Επιλογή καναλιών, ανάλυση φάσματος, κατανομή ενέργειας 2,5-12 Hz, ανίχνευση με κατώφλια	Εκπαίδευση/Αξιολόγηση με διαφορετικά ιδιωτικά δεδομένα	87,3	0,22
♦ Mathieson <i>et al.</i> , 2016 [143]	70	2.061	4.060	Εξαγωγή χαρακτηριστικών, SVM, κανονικοποίηση και φιλτράρισμα εξόδου, ανίχνευση με κατώφλια	Εκπαίδευση/Αξιολόγηση με διαφορετικά ιδιωτικά δεδομένα	75	0,4
♦ Temko <i>et al.</i> , 2013 [144]	51	1.142	2.540	Εξαγωγή χαρακτηριστικών, SVM, κανονικοποίηση και φιλτράρισμα εξόδου, ανίχνευση με κατώφλια	Εκπαίδευση/Αξιολόγηση με διαφορετικά ιδιωτικά δεδομένα	71	0,25
Προτεινόμενες μεθοδολογίες	23	60	21,4	Ανάλυση φάσματος, κατανομή ενέργειας ρυθμούς $\delta/\theta/\alpha$, ανίχνευση με κανόνες	Αξιολόγηση με βάση TUSZ v1.2.0 (καταγραφές ≥ 30 λεπτών)	86,41	4,42
	24	185	979,9		Αξιολόγηση με βάση CHB-MIT	95,1%	10,13
	29	266	25,69	Ανάλυση φάσματος, κατανομή ενέργειας ρυθμούς $\delta/\theta/\alpha$, ανίχνευση με κανόνες, απόκλιση δυναμικού ΗΕΓ, ανίχνευση αιχμών, χάρτες ενεργών καναλιών	Αξιολόγηση με βάση TUSZ v1.2.0 (καταγραφές ≥ 30 λεπτών)	81,15	5,33
	24	198	982,9		Αξιολόγηση με βάση CHB-MIT	91,35	12,15
	637 (12 με αφαιρέσεις)	99	922,64	Μόνο κρίσεις επιληπτικών αφαιρέσεων, ανάλυση φάσματος, κατανομή ενέργειας 3-5 Hz, ανάλυση αυτό-συσχέτισης, χάρτες ενεργών καναλιών		97,27	0,425
					Αξιολόγηση με βάση TUSZ v1.5.0	93,94	0,189

* Αξιολόγηση βάσει τμημάτων, δεν μπορεί να γίνει απευθείας σύγκριση με τις υπόλοιπες μελέτες.

♦ Ανάπτυξη μεθοδολογίας με χρήση δεδομένων εκπαίδευσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ενδεικτικές τιμές αναφοράς (απευθείας σύγκριση επισφαλής).

μικρορύθμιση κρίσιμων παραμέτρων και κατωφλίων ανίχνευσης, για όσες βασίζονται σε κανόνες για την ανίχνευση των κρίσεων, αντίστοιχα. Έτσι, έχουν ένα σαφές πλεονέκτημα έναντι των προτεινόμενων μεθοδολογιών ανίχνευσης κρίσεων χωρίς εκπαίδευση και, κατ' επέκταση, τα αποτελέσματά τους δεν είναι επί ίσοις όροις άμεσα συγκρίσιμα. Συμπεριλήφθηκαν ωστόσο στη σύγκριση, καθώς οι μεθοδολογίες αυτές αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας διαφορετικά δεδομένα, άγνωστα ως προς τη διαδικασία της εκπαίδευσης, δίνοντας ενδεικτικές τιμές αναφοράς όπου φαίνεται η δυσκολία προσαρμογής σε νέα δεδομένα από διαφορετικούς ασθενείς.

Συγκρίνοντας τους ρυθμούς λάθος ανιχνεύσεων ανά ώρα, γίνεται εμφανής η θετική επίδραση του σταδίου εκπαίδευσης, το οποίο επιτρέπει βελτιστοποιήσεις που μειώνουν σημαντικά τον αριθμό των λαθών, καθώς τα συστήματα αποκτούν επίγνωση των παραγόντων που οδηγούν σε λανθασμένες ανιχνεύσεις. Έτσι, στις περισσότερες μελέτες τα λάθη/ώρα είναι πολύ λιγότερα συγκριτικά με τις προτεινόμενες μεθοδολογίες της παρούσας διατριβής, όπου δεν χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα εκπαίδευσης. Επίσης, το γεγονός ότι αυτές οι μελέτες αξιολογήθηκαν με διαφορετικά (ιδιωτικά) δεδομένα ΗΕΓ δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Η εικόνα είναι πολύ διαφορετική συγκρίνοντας την ευαισθησία όπου οι προτεινόμενες μεθοδολογίες σημείωσαν υψηλότερες τιμές, ανιχνεύοντας τις περισσότερες κρίσεις στο ΗΕΓ το ασθενών. Υπό αυτή την προοπτική, ο αυξημένος αριθμός λανθασμένων ανιχνεύσεων μπορεί να θεωρηθεί ως ένας αντισταθμιστικός παράγοντας, ο οποίος επιτρέπει τη μεγαλύτερη ευαισθησία και την ικανότητα προσαρμογής σε δεδομένα από διαφορετικούς ασθενείς, με εντελώς διαφορετικές συνθήκες συλλογής. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρά την εκπαίδευσή τους, σε πέντε από τις μελέτες του Πίνακα 17 [142, 143, 148, 149, 152], τα συστήματα ανίχνευσης απέτυχαν να εντοπίσουν τουλάχιστον από μια κρίση σε κάθε ασθενή του συνόλου των δεδομένων αξιολόγησης, κάτι που δεν συνέβη από τις προτεινόμενες μεθοδολογίες, ενισχύοντας την ευρωστία τους.

Η μειωμένη ικανότητα γενίκευσης αυτών των μοντέλων, σε συνδυασμό με την αποτυχία εντοπισμού επιληπτικής δραστηριότητας σε όλους τους ασθενείς, αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για την μεταφορά τους στο κλινικό περιβάλλον. Αυτό φάνηκε και από μια πρόσφατη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν 4 προ-εκπαιδευμένα

συστήματα αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων (δηλ. Gotman [146], CNET [183], Reveal [150] και Saab [142]) για την αξιολόγηση ενός κοινού συνόλου δεδομένων ΗΕΓ. Τα συστήματα κατάφεραν να εντοπίσουν το 71-76% των κρίσεων, ενώ ο ρυθμός των λανθασμένων ανιχνεύσεων ανά ώρα ΗΕΓ έφτασε τα 2,24-9,65 λάθη/ώρα [184]. Μάλιστα, τα δύο τελευταία συστήματα παρουσιάζονται και στον Πίνακα 17, με παρόμοια ευαισθησία στο 76%, αλλά με μόλις 0,11 και 0,34 λάθη/ώρα αντίστοιχα, υποδεικνύοντας τα προβλήματα προσαρμογής σε νέα δεδομένα ΗΕΓ. Παρόμοια προβλήματα προσαρμογής έχουν αναφερθεί και από τη σύγκριση 3 εμπορικών συστημάτων αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων με κοινά δεδομένα ΗΕΓ, όπου δεν κατάφεραν να εντοπιστούν κρίσεις σε 37 από τους 70 ασθενείς (δηλ. 53%) [185]. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τον αντίκτυπο και την ευρωστία των προτεινόμενων μεθοδολογιών, αφού δεν εντοπίζονται αντίστοιχα προβλήματα κατά την αξιολόγηση με δύο διαφορετικές ανοιχτές βάσεις δεδομένων.

Τέλος, στον Πίνακα 17 παρουσιάζεται και η εξειδικευμένη μεθοδολογία ανίχνευσης κρίσεων επιληπτικών αφαιρέσεων (absence seizures), αν και δεν προσφέρει πλήρη αξιολόγηση όλων των τύπων κρίσεων, όπως οι υπόλοιπες. Τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά της βελτίωσης που μπορεί να επιτευχθεί με αντίστοιχα εξειδικευμένα συστήματα και για άλλους τύπους κρίσεων, τα οποία συνδυαστικά σε ένα ενιαίο μοντέλο μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση κάθε ασθενούς με επιληψία. Η άμεση σύγκριση με παρόμοιες μελέτες της βιβλιογραφίας δεν είναι εφικτή, αφού όλες οι προηγούμενες σχετικές μελέτες χρησιμοποιούν τεχνικές μηχανικής μάθησης που απαιτούν εκπαίδευση, ενώ και η αξιολόγησή τους είχε γίνει βάσει τμημάτων (segment-based evaluation). Η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης στις μελέτες αυτές διαμορφώθηκε σε 76,7% [186], 90,12% [187] και 92% [188] αντίστοιχα. Εκτός του ότι τα αποτελέσματα δεν είναι απευθείας συγκρίσιμα, το κύριο πλεονέκτημα της προτεινόμενης μεθοδολογίας είναι ότι αξιολογήθηκε με ένα μεγάλο σύνολο ανοιχτών δεδομένων (922,64 ώρες), ενώ σε όλες τις προηγούμενες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν πολύ μικρά σύνολα ιδιωτικών δεδομένων, τα οποία αποτελούνταν από 148-500 επιλεγμένα τμήματα ΗΕΓ με πολύ μικρή διάρκεια (2-15 δευτερόλεπτα), κάτι που περιορίζει την αξιοπιστία τους και την ικανότητα γενίκευσης σε νέα δεδομένα, όπως παρατηρήθηκε και με άλλες παρόμοιες τεχνικές.

Κεφάλαιο 3. Πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων

3.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

3.2 Μοντέλο πρόβλεψης κρίσεων με αλγορίθμους βαθιάς μηχανικής μάθησης

3.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών

3.4 Πρόβλεψη κρίσεων με μοντέλα Long Short-Term Memory (LSTM)

3.5 Αποτελέσματα αξιολόγησης - Βάση δεδομένων CHB-MIT

3.6 Σύγκριση με απλούς αλγορίθμους μηχανικής μάθησης

3.7 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία

Οι μεθοδολογίες πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων βασίζονται εξολοκλήρου σε συνεχείς καταγραφές ΗΕΓ. Σε αντίθεση με την ανίχνευση επιληπτικών κρίσεων, το βάρος της ανάλυσης μετατοπίζεται πλέον από τις επιληπτικές κυματομορφές στα διαστήματα του ΗΕΓ πριν την έναρξη των κρίσεων. Η ανάλυση του προκριτικού ΗΕΓ για την πρόβλεψη των κρίσεων έχει δυο βασικές προσεγγίσεις, όπως και στην περίπτωση της ανίχνευσης κρίσεων (Κεφάλαιο 2). Η πρώτη, βασίζεται στην ανάλυση των σημάτων για την εξαγωγή χαρακτηριστικών με σκοπό την παρακολούθηση της χρονικής μεταβολής των τιμών τους οδεύοντας προς την έναρξη της κρίσης. Όταν οι τιμές ξεπεράσουν κάποια προκαθορισμένα κατώφλια, το σύστημα ενεργοποιείται για να προειδοποιήσει για μια επερχόμενη κρίση. Από τη στιγμή που παράγεται η προειδοποίηση, δίνεται ένα χρονικό παράθυρο μέσα στο οποίο αναμένεται τελικά να εμφανιστεί η κρίση. Εφόσον η κρίση συμβεί εντός του παραθύρου πρόβλεψης τότε θεωρείται ότι προβλέφθηκε επιτυχώς, ενώ σε αντίθετη περίπτωση χαρακτηρίζεται ως λανθασμένη πρόβλεψη. Η δεύτερη προσέγγιση βασίζεται στη χρήση μηχανικής μάθησης για το διαχωρισμό των προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων του ΗΕΓ των ασθενών. Σε αυτή την περίπτωση ορίζεται ένα αντίστοιχο παράθυρο προκριτικής περιόδου και τα τμήματα του ΗΕΓ από το σημείο της έναρξης κάθε κρίσης και για όση διάρκεια ορίζει το παράθυρο πριν από αυτό, ομαδοποιούνται στην ίδια κλάση ως

προκριτικά. Όλα τα υπόλοιπα τμήματα του ΗΕΓ που προηγούνται του προκριτικού παραθύρου και όλα τα τμήματα μετά το τέλος της κρίσης κατηγοριοποιούνται ως μεσοκριτικά. Έχοντας εξάγει τις δύο κλάσεις, ένας αλγόριθμος ταξινόμησης εκπαιδεύεται έπειτα στο διαχωρισμό τους. Κάθε φορά που ένα τμήμα του ΗΕΓ αναγνωρίζεται ως προκριτικό παράγεται μια αντίστοιχη προειδοποίηση επερχόμενης κρίσης. Το προκριτικό παράθυρο και στις δύο προσεγγίσεις επιλέγεται αυθαίρετα από τους ερευνητές σε κάθε μελέτη και έχει δειχθεί ότι μπορεί να έχει διάρκεια από μερικά λεπτά ως και αρκετές ώρες πριν από μια κρίση.

3.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

3.1.1 Πρόβλεψη κρίσεων με κανόνες

Μια μεθοδολογία βασισμένη σε κανόνες πρόβλεψης κρίσεων αναπτύχθηκε από τους Aarabi και He [189]. Το σύστημα αξιολογούσε μικρά τμήματα από ΗΕΓ για να υπολογίσει πόσο διαφέρουν οι τιμές των εξαγόμενων χαρακτηριστικών από τα τμήματα αναφοράς στα οποία είχε εκπαιδευτεί (με βάση τη μέση τιμή και τη διακύμανση). Αν εντοπίζονταν σημαντικές διαφορές που ξεπερνούσαν ένα προκαθορισμένο κατώφλι στα περισσότερα κανάλια του ΗΕΓ, τότε το αντίστοιχο τμήμα θεωρούταν ότι ανήκει στην προκριτική περίοδο. Οι τιμές των κατωφλίων ορίστηκαν ανά ασθενή κατά την εκπαίδευση. Αν εντοπίζονταν συνεχόμενα προκριτικά τμήματα, τότε το σύστημα παρήγαγε μια προειδοποίηση για επερχόμενη κρίση. Δύο παράθυρα πρόβλεψης διάρκειας 30 και 50 λεπτών χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της εγκυρότητας των προβλέψεων, προβλέποντας το 86,7% και 92,9% των κρίσεων με 0,126 και 0,096 λάθος προβλέψεις ανά ώρα, αντίστοιχα. Για την αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 10 ασθενείς, από τους συνολικά 21 της βάσης δεδομένων του Freiburg [190], που περιείχαν 38 κρίσεις σε 280 ώρες ενδοκρανιακών καταγραφών.

Ο συγχρονισμός των σημάτων από διάφορα κανάλια του ΗΕΓ έχει επίσης δειχθεί ότι μεταβάλλεται σημαντικά κατά την προκριτική περίοδο, ακόμα και αρκετά λεπτά πριν από την εμφάνιση μιας κρίσης [191]. Τα σήματα του ΗΕΓ φαίνεται να συγχρονίζονται πριν τις κρίσεις τόσο σε ότι αφορά τις τιμές των δυναμικών εκφόρτισης, όσο και μεταξύ των φάσεων. Μια τέτοια μεθοδολογία πρόβλεψης κρίσεων με βάση το συγχρονισμό των σημάτων [192] αξιολογήθηκε επίσης με τους 21 ασθενείς της βάσης

του Freiburg και έδειξε ότι το 60% των κρίσεων μπορεί να προβλεφθεί προσαρμόζοντας τα αντίστοιχα κατώφλια προειδοποίησης ανά ασθενή, με κατά μέσο όρο 0,15 λάθος προβλέψεις/ώρα για παράθυρο πρόβλεψης στα 40 λεπτά.

Αντίστοιχες μελέτες έδειξαν επίσης ότι το ΗΕΓ γίνεται λιγότερο χαοτικό καθώς πλησιάζει η έναρξη μίας κρίσης, αναπτύσσοντας μεθοδολογίες πρόβλεψης κρίσεων που βασίζονταν στον υπολογισμό της τιμής του εκθέτη Lyapunov (maximal Lyapunov exponent, L_{max}), ο οποίος δίνει μια εκτίμηση του πόσο χαοτική είναι μια χρονοσειρά [193]. Υπολογίζοντας το L_{max} ανά τακτά χρονικά διαστήματα στα διαθέσιμα κανάλια του ΗΕΓ, μπορεί να προβλεφθεί η εμφάνιση μια κρίσης όταν οι τιμές του L_{max} των καναλιών κοντά στην επιληπτογόνο περιοχή είναι σημαντικά διαφορετικές από τα υπόλοιπα κανάλια και μικρότερες από ένα προκαθορισμένο κατώφλι. Ο αλγόριθμος αξιολογήθηκε με δεδομένα από 2 ασθενείς που περιείχαν 25 κρίσεις σε 107,5 ώρες ενδοκρανιακών καταγραφών, επιλέγοντας τα κανάλια που βελτιστοποιούσαν την πρόβλεψη των κρίσεων κατά την εκπαίδευση. Η πρώτη κρίση από κάθε ασθενή και όλα τα δεδομένα μέχρι την εμφάνισή της χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή των βέλτιστων καναλιών πρόβλεψης. Το 91,3% των υπόλοιπων κρίσεων προβλέφθηκε επιτυχώς με 0,121 λάθος προβλέψεις/ώρα, θέτοντας τη διάρκεια του παραθύρου πρόβλεψης στις 3 ώρες.

Μορφολογικά χαρακτηριστικά του ΗΕΓ έχουν επίσης μελετηθεί για να διαπιστωθεί εάν και κατά πόσο αυτά μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου. Πιο συγκεκριμένα, η ανίχνευση αιχμών στο ΗΕΓ των ασθενών φαίνεται να συνδέεται με την επερχόμενη εμφάνιση κρίσεων [173]. Αναλύοντας ενδοκρανιακές καταγραφές από τους 21 ασθενείς της βάσης του Freiburg, τα αποτελέσματα της μελέτης του Li και των συνεργατών του έδειξαν ότι η μέση τιμή του αριθμού των αιχμών αυξάνεται σημαντικά πλησιάζοντας προς την κρίση, από 1,7 κατά τη μεσοκριτική περίοδο, σε 4,98 και 18,97 για την προκριτική και κριτική περίοδο αντίστοιχα [172]. Ορίζοντας κατώφλια πρόβλεψης με βάση το ρυθμό εμφάνισης αιχμών στο ΗΕΓ κάθε ασθενούς, προβλέφθηκε επιτυχώς το 72,7% των κρίσεων με 0,11 λάθος προβλέψεις/ώρα χρησιμοποιώντας παράθυρο πρόβλεψης διάρκειας 50 λεπτών.

3.1.2 Πρόβλεψη κρίσεων με μηχανική μάθηση

Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης έχουν χρησιμοποιηθεί κατά κόρον για την

πρόβλεψη κρίσεων τα τελευταία χρόνια. Σε ένα τέτοιο σύστημα αναπτύχθηκε και εκπαιδεύτηκε ένα μοντέλο ταξινόμησης προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων με Support Vector Machines (SVMs), χρησιμοποιώντας χαρακτηριστικά από την εξαγωγή του φάσματος κάθε καναλιού ΗΕΓ και την κατανομή της ενέργειας σε διαφορετικά εύρη συχνοτήτων [194]. Η εξαγωγή του φάσματος έγινε με τη χρήση του μετασχηματισμού Fourier και στη συνέχεια υπολογίστηκε η ενέργεια του ΗΕΓ στους 5 βασικούς ρυθμούς (δ , θ , α , β και γ) και οι σχετικές διαφορές στη κατανομή της ενέργειας μεταξύ τους. Το σύστημα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα από 24 ασθενείς (16 με επιφανειακές και 8 με ενδοκρανιακές καταγραφές) που περιείχαν συνολικά 87 κρίσεις σε 1.537 ώρες συνεχών καταγραφών ΗΕΓ. Οι 3 πρώτες κρίσεις κάθε ασθενή και οι αντίστοιχες καταγραφές πριν από αυτές χρησιμοποιήθηκαν για εκπαίδευση. Στους ασθενείς με επιφανειακές καταγραφές η ευαισθησία έφτασε το 73,98% με 0,06 λάθος προβλέψεις/ώρα, ενώ στις περιπτώσεις των ενδοκρανιακών καταγραφών η μέση ευαισθησία βρέθηκε στο 78,36% με 0,15 λάθος προβλέψεις/ώρα, αντίστοιχα. Η βέλτιστη διάρκεια του προκριτικού παραθύρου επιλέχθηκε ανά ασθενή από 10-40 λεπτά με διαδοχικές δοκιμές. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, το γεγονός ότι στις επιφανειακές καταγραφές τα ηλεκτρόδια είναι διασκορπισμένα σε μεγαλύτερη επιφάνεια λαμβάνοντας πληροφορίες από περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου φαίνεται ότι αποτελεί πλεονέκτημα.

Παρόμοιες μεθοδολογίες ανάλυσης έδειξαν ότι τα συχνοτικά περιεχόμενα του ΗΕΓ μεταβάλλονται σημαντικά κατά την προκριτική περίοδο. Στη μελέτη τους ο Netoff και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν την κατανομή της ενέργειας του ΗΕΓ σε 9 εύρη συχνοτήτων (0,5–4 Hz, 4–8 Hz, 8–13 Hz, 13–30 Hz, 30–50 Hz, 50–70 Hz, 70–90 και >90 Hz) και έναν ταξινομητή SVM για να διαχωρίσουν προκριτικά και μεσοκριτικά τμήματα. Η αξιολόγηση έγινε με καταγραφές ΗΕΓ από 9 ασθενείς της βάσης του Freiburg (45 κρίσεις σε 219 ώρες), με τη μέση ευαισθησία να φτάνει το 77,8% χωρίς καμία λάθος πρόβλεψη [195]. Το παράθυρο της προκριτικής περιόδου είχε πολύ μικρότερη διάρκεια στα 5 λεπτά. Σε μια αντίστοιχη μελέτη, όπου αξιολογήθηκε ένα μεγαλύτερο δείγμα από 18 ασθενείς της βάσης του Freiburg (80 κρίσεις σε 433 ώρες), οι ερευνητές επικεντρώθηκαν στην εξαγωγή χαρακτηριστικών από το φάσμα των υψηλότερων συχνοτήτων, με τη μεθοδολογία να επιτυγχάνει σημαντικά υψηλότερη

μέση ευαισθησία στο 97,5%, αλλά και 0,27 λάθος προβλέψεις/ώρα [196]. Και σε αυτή τη μελέτη η ταξινόμηση έγινε με SVM. Εκτός από τον μετασχηματισμό Fourier και ο αντίστοιχος μετασχηματισμός με Wavelets έχει επίσης δειχθεί ως μια πολύ αποτελεσματική μέθοδος για τον υπολογισμό της κατανομής της ενέργειας του σήματος για το διαχωρισμό προκριτικών τμημάτων στο ΗΕΓ τόσο σε ενδοκρανιακές [197] όσο και επιφανειακές καταγραφές [198] με παρόμοια αποτελέσματα.

Σε μια διαφορετική προσέγγιση, χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός των μηδενικών μεταβάσεων (αλλαγή προσήμου στην κυματομορφή του ΗΕΓ) για την αναγνώριση προκριτικών τμημάτων και την πρόβλεψη των κρίσεων. Στην προτεινόμενη μεθοδολογία μελετήθηκαν οι διαφορές στους ρυθμούς των μηδενικών μεταβάσεων μεταξύ προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων χρησιμοποιώντας μεικτά Γκαουσιανά μοντέλα (Gaussian Mixture Models, GMMs) για την πρόβλεψη κρίσεων σε βάθος χρόνου 40 λεπτών [199]. Η μεθοδολογία αξιολογήθηκε με δεδομένα επιφανειακών καταγραφών από 20 ασθενείς που περιείχαν 86 κρίσεις σε 561 ώρες, προσφέροντας μέση ευαισθησία στο 88,34% και 0,155 λάθος προβλέψεις/ώρα.

Η συσχέτιση μεταξύ των κυματομορφών των καναλιών του ΗΕΓ αποτελεί μια ακόμα πολύ δημοφιλή τεχνική ανάλυσης των προκριτικών καταγραφών, καθώς παρέχει πληροφορίες για την ομοιότητα των σημάτων που προέρχονται από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου. Σε μια μελέτη που χρησιμοποιήθηκαν χαρακτηριστικά από τον υπολογισμό της συσχέτισης και της συνδιακύμανσης μεταξύ των καναλιών ενδοκρανιακών καταγραφών, οι μεταβολές στις τιμές των προκριτικών σημάτων σε σχέση με τα αντίστοιχα μεσοκριτικά ήταν αρκετά μεγάλες, ώστε αυτά να μπορούν να διαχωριστούν μέσω αλγορίθμων ταξινόμησης, προβλέποντας τις επερχόμενες κρίσεις με ευαισθησία 86% και 0,03 λάθος προβλέψεις/ώρα [200]. Τα δεδομένα αξιολόγησης προήλθαν από 19 ασθενείς της βάσης του Freiburg και το παράθυρο της προκριτικής περιόδου είχε οριστεί στα 30 λεπτά.

3.1.3 Πρόβλεψη κρίσεων με αλγορίθμους βαθιάς μάθησης

Για τη βελτίωση των νευρωνικών δικτύων προτάθηκαν μοντέλα τα οποία μπορούν να συνθέσουν πιο αποδοτικά πολύπλοκα δίκτυα, τα οποία μπορούν να προσαρμόζονται καλύτερα στα δεδομένα εκπαίδευσης, μαθαίνοντας πιο σύνθετες αναπαραστάσεις και κρυφές εξαρτήσεις. Λόγω της αυξημένης πολυπλοκότητας από τη χρήση

πολλαπλών κρυφών επιπέδων, τα δίκτυα αυτά ονομάζονται βαθιά δίκτυα και εντάσσονται στην κατηγορία των αλγορίθμων βαθιάς μηχανικής μάθησης. Τα τελευταία χρόνια οι αλγόριθμοι βαθιάς μηχανικής μάθησης γίνονται όλο και πιο δημοφιλείς στην ανάλυση ιατρικών εικόνων και σημάτων, χάρη στην αύξηση της διαθέσιμης υπολογιστικής ισχύος και της συλλογής μεγάλου όγκου δεδομένων [201]. Ένα από τα πλέον γνωστά μοντέλα βαθιάς μάθησης είναι τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolutional Neural Networks, CNNs), ένα είδος δικτύου που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα επίπεδα συνέλιξης (convolution) και συγκέντρωσης (pooling), το οποίο είναι ιδιαίτερα αποδοτικό στην ανάλυση δεδομένων που παρουσιάζουν μια πλεγματοειδή τοπολογία, όπως οι ιατρικές εικόνες [202].

Προτάθηκαν όμως και ορισμένες μελέτες που εισήγαγαν τα δίκτυα CNN στην ανάλυση του ΗΕΓ με σκοπό την πρόβλεψη κρίσεων. Σε μια τέτοια μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε ένα δίκτυο CNN με 3 διαδοχικά κρυφά επίπεδα συνέλιξης-συγκέντρωσης για την αξιολόγηση του φάσματος των σημάτων του ΗΕΓ, το οποίο είχε εξαχθεί με τη χρήση του Short-Time Fourier Transform. Το φάσμα αναλύθηκε ως εικόνα για την εύρεση διαφορών μεταξύ προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων [203]. Το μοντέλο αξιολογήθηκε με επιφανειακές καταγραφές από 13 ασθενείς της βάσης CHB-MIT που περιείχαν 64 κρίσεις και ενδοκρανιακές καταγραφές από 13 ασθενείς της βάσης Freiburg με 59 κρίσεις, ορίζοντας το παράθυρο πρόβλεψης στα 40 λεπτά. Κατά μέσο όρο, το 81% των κρίσεων προβλέφθηκε επιτυχώς και στα δύο σετ δεδομένων ΗΕΓ, ενώ ο ρυθμός των λάθος προβλέψεων βρέθηκε σημαντικά μικρότερος στην περίπτωση των ενδοκρανιακών καταγραφών με 0,06 λάθη/ώρα συγκριτικά με τα 0,16 λάθη/ώρα για την ανάλυση επιφανειακών καταγραφών.

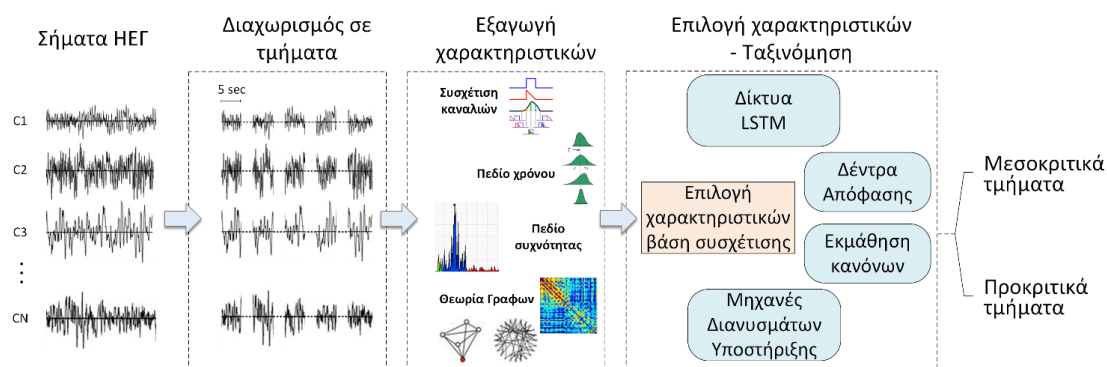
Εκπαιδεύοντας ένα πιο βαθύ δίκτυο CNN με 6 κρυφά επίπεδα και χρησιμοποιώντας το μετασχηματισμό με Wavelets για την εξαγωγή των συχνοτικών πληροφοριών του σήματος ΗΕΓ σε μια αντίστοιχη μελέτη [204], το σύστημα κατάφερε να προβλέψει το 83,3% των κρίσεων με 0,147 λάθος προβλέψεις/ώρα. Η αξιολόγηση έγινε με καταγραφές συνολικής διάρκειας 70,5 ωρών από 15 ασθενείς με 18 κρίσεις από τη βάση CHB-MIT με παράθυρο πρόβλεψης 10 λεπτών, και με ένα σύνολο ιδιωτικών δεδομένων ΗΕΓ που αποτελούταν από καταγραφές 12 ασθενών συνολικής διάρκειας περίπου 24 ωρών, στις οποίες περιέχονταν 15 κρίσεις. Το 93,3% των κρίσεων

προβλέφθηκε επιτυχώς με 0,128 λάθος προβλέψεις/ώρα. Τέλος, σε μια διαφορετική προσέγγιση ένα δίκτυο CNN εκπαιδεύτηκε υπολογίζοντας τη συσχέτιση μεταξύ των σημάτων του ΗΕΓ από διαφορετικά κανάλια ενδοκρανιακών καταγραφών αντί για το φάσμα της συχνότητας [205]. Εσωτερικά το CNN αποτελούταν από 5 κρυφά επίπεδα και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ήταν σε θέση να προβλέψει όλες τις κρίσεις, χωρίς καμιά λάθος πρόβλεψη στους 15 από τους 21 ασθενείς της βάσης του Freiburg, θέτοντας το παράθυρο πρόβλεψης στις 2 ώρες.

3.2 Μοντέλο πρόβλεψης κρίσεων με αλγορίθμους βαθιάς μηχανικής μάθησης

Σε αυτή την ενότητα παρουσιάζεται η προτεινόμενη μεθοδολογία για την πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων από δεδομένα ΗΕΓ. Η προτεινόμενη μεθοδολογία βασίζεται στο διαχωρισμό των προκριτικών τμημάτων του ΗΕΓ από τα αντίστοιχα μεσοκριτικά με τη χρήση παραδοσιακών αλγορίθμων ταξινόμησης [206] αλλά και μοντέλων βαθιάς μάθησης [207]. Η διαδικασία της ανάλυσης των σημάτων του ΗΕΓ και της εξαγωγής χαρακτηριστικών για την εκπαίδευση του ταξινομητή γίνεται ξεχωριστά για τον κάθε ασθενή. Τα βασικά στάδια της μεθοδολογίας παρουσιάζονται στο Σχήμα 33.

Στο πρώτο στάδιο της προεπεξεργασίας των δεδομένων πραγματοποιείται μια αρχική αξιολόγηση των διαθέσιμων καταγραφών ΗΕΓ, για την αναγνώριση του αριθμού των διαθέσιμων καναλιών και του μοντέλου καταγραφής (montage) που επιλέχθηκε κατά τη λήψη των σημάτων. Αυτό κρίνεται απαραίτητο, καθώς τόσο τα κανάλια, όσο και το μοντέλο καταγραφής που περιέχονται στα αρχεία των ασθενών, μπορεί να μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια μιας πολύωρης συνεχούς καταγραφής ΗΕΓ. Συλλέγοντας τις αντίστοιχες πληροφορίες για το σύνολο των αρχείων καταγραφής κάθε ασθενούς, όσα κανάλια δεν είναι διαθέσιμα σε όλη τη διάρκεια



Σχήμα 33. Τα βασικά στάδια της μεθοδολογίας πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων.

της καταγραφής απορρίπτονται από περαιτέρω ανάλυση, ώστε να διασφαλιστεί ότι η είσοδος του συστήματος θα δέχεται συνεχώς την ίδια ποσότητα πληροφορίας από το ΗΕΓ του ασθενούς, ανεξαρτήτως του σημείου της καταγραφής που αναλύεται κάθε στιγμή. Εκτός από τον έλεγχο της ομοιογένειας των καναλιών του ΗΕΓ, καμία άλλη προεπεξεργασία δεν εφαρμόζεται στα δεδομένα (π.χ. φιλτράρισμα για την απόρριψη στατικού θορύβου ή παρασιτικών δυναμικών από ενδογενείς ή εξωεγκεφαλικές παραμέτρους).

Το επόμενο στάδιο περιλαμβάνει το διαχωρισμό των σημάτων του ΗΕΓ σε τμήματα μικρότερης διάρκειας, τα οποία θα αναλυθούν ξεχωριστά για την εξαγωγή χαρακτηριστικών με βάση τα οποία θα γίνει η τελική ταξινόμηση. Η διάρκεια των τμημάτων αυτών ορίζεται στα 5 δευτερόλεπτα και τα διαδοχικά τμήματα διαχωρίζονται χωρίς να υπάρχει επικάλυψη μεταξύ τους. Για την εξαγωγή χαρακτηριστικών χρησιμοποιούνται οι πιο γνωστές τεχνικές επεξεργασίας και ανάλυσης του ΗΕΓ. Το σετ των εξαγόμενων χαρακτηριστικών περιέχει τιμές από την ανάλυση του ΗΕΓ στο πεδίο του χρόνου και στο πεδίο της συχνότητας, από τον υπολογισμό της συσχέτισης μεταξύ των διαφορετικών καναλιών του και από την κατασκευή Γράφων, σε μια προσπάθεια να δημιουργηθεί ένας χώρος χαρακτηριστικών ο οποίος θα περιέχει όσο το δυνατόν πληρέστερη πληροφορία. Το πλεονέκτημα της χρήσης του σταδίου εξαγωγής χαρακτηριστικών είναι ότι αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδος για να εμφανιστούν κρυφές και πιο σύνθετες συσχετίσεις που μπορεί να κρύβονται μέσα στα σήματα του ΗΕΓ. Ο αντίκτυπος της εξαγωγής χαρακτηριστικών στην απόδοση της τελικής ταξινόμησης, συγκριτικά με την απευθείας χρήση των σημάτων κάθε καναλιού του ΗΕΓ ως χρονοσειρά, αξιολογείται στην ενότητα 3.4 παρακάτω.

Το τελευταίο στάδιο περιλαμβάνει την εκπαίδευση του ταξινομητή, ο οποίος αναλαμβάνει να διαχωρίσει τα τμήματα σε προκριτικά και μεσοκριτικά, χρησιμοποιώντας τις τιμές των εξαγόμενων χαρακτηριστικών. Η ακρίβεια της πρόβλεψης κρίσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αλγόριθμο ταξινόμησης, και για αυτό αξιολογούνται διαφορετικές τεχνικές, τόσο από τον τομέα της κλασσικής μηχανικής μάθησης (αλγόριθμος RIPPER, δέντρα απόφασης, SVMs), όσο και της βαθιάς μάθησης (μοντέλο LSTM) στις επόμενες ενότητες. Αρχικά, το κάθε τμήμα 5

δευτερολέπτων ανατίθεται στην αντίστοιχη κλάση στην οποία ανήκει (κριτική, μεσοκριτική ή προκριτική), με βάση τη διάρκεια του προκριτικού παραθύρου και τα σημεία έναρξης και λήξης της κάθε κρίσης, όπως αυτά παρατίθενται στα αρχεία αξιολόγησης της βάσης δεδομένων. Τα τμήματα των κρίσεων απορρίπτονται αυτόματα καθώς δεν έχουν κάποια χρηστική αξία για την πρόβλεψή τους, με αποτέλεσμα να προκύπτει τελικά ένα δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης με δύο κλάσεις (προκριτική-μεσοκριτική). Η διάρκεια της προκριτικής περιόδου αποτελεί μια αυθαίρετη επιλογή για κάθε μελέτη, καθώς δεν έχει ακόμα αποδειχθεί ότι υπάρχει μια αυστηρώς καθορισμένη χρονική περίοδος πριν από την έναρξη της κάθε κρίσης. Διάφορες μελέτες μάλιστα έχουν δείξει ότι οι αλλαγές στην δραστηριότητα του ΗΕΓ μπορεί να εμφανίζονται μέχρι και αρκετές ώρες πριν την έναρξη [56, 141, 208]. Για λόγους πληρότητας, στην παρούσα διατριβή αξιολογούνται 4 προκριτικά παράθυρα με διάρκεια από 15 λεπτά έως και 2 ώρες πριν από την έναρξη των κρίσεων.

3.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Η εξαγωγή των χαρακτηριστικών γίνεται ξεχωριστά για κάθε επιμέρους τμήμα του ΗΕΓ, αναλύοντας τις τιμές των σημάτων από όλα τα διαθέσιμα κανάλια. Ο αριθμός των δειγμάτων σε κάθε τμήμα διάρκειας 5 δευτερολέπτων εξαρτάται από τη συχνότητα δειγματοληψίας που είχε επιλεγεί κατά την καταγραφή των δεδομένων (π.χ. 1280 δείγματα για 256 Hz). Τα χαρακτηριστικά που εξάγονται είναι από τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα στην ανάλυση του ΗΕΓ, τα οποία, όπως έχει δειχθεί και από προηγούμενες μελέτες, είναι πολύ χρήσιμα και για την πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων, αφού οι τιμές τους μεταβάλλονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου.

3.3.1 Χαρακτηριστικά στο πεδίο του χρόνου

Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται χαρακτηριστικά που μπορούν να υπολογιστούν απευθείας από τα δείγματα του ΗΕΓ, όπως αυτά καταγράφηκαν κατά τη λήψη του. Στα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνονται:

Μέση τιμή (mean):

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i. \quad (15)$$

Διακύμανση (variance):

$$\sigma^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (C_i - \mu)^2. \quad (16)$$

Τυπική απόκλιση (standard deviation):

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (C_i - \mu)^2}. \quad (17)$$

Ασσυμετρία (skewness):

$$s = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (C_i - \mu)^3}{\sigma^3}. \quad (18)$$

κυρτότητα (kurtosis):

$$k = \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (C_i - \mu)^4}{\sigma^4}. \quad (19)$$

Αριθμός μηδενικών διαβάσεων (zero crossings):

$$C_{i-1} > 0 \text{ και } C_i < 0 \quad \text{ή} \quad C_{i-1} < 0 \text{ και } C_i > 0. \quad (20)$$

Πλάτος σήματος, από κορυφή σε κορυφή (V peak-to-peak):

$$V_{p-p} = |\max(C_i) - \min(C_i)|. \quad (21)$$

Εμβαδόν σήματος με τον κανόνα τραπεζίου (signal area):

$$\int_a^b f(x) dx \cong \frac{b-a}{2N} \sum_{n=1}^N C_i(n) - C_i(n+1). \quad (22)$$

Όλα τα χαρακτηριστικά εξάγονται ξεχωριστά ανά κανάλι του ΗΕΓ. Παρόλου που οι παραπάνω μετρήσεις είναι σχετικά απλές, έχουν μεγάλη δυναμική στην αναγνώριση προκριτικών αλλαγών στο ΗΕΓ των ασθενών. Για παράδειγμα, έχειδειχθεί ότι η διακύμανση μειώνεται σημαντικά κατά την προκριτική περίοδο, ενώ αντίθετα η κυρτότητα αυξάνεται πλησιάζοντας προς στο σημείο έναρξης της κρίσης [209]. Επίσης, όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 3.1, ο αριθμός των αιχμών και οι μηδενικές διαβάσεις μεταβάλλονται σημαντικά κατά την προκριτική περίοδο.

3.3.2 Χαρακτηριστικά στο πεδίο της συχνότητας

Η συχνοτική ανάλυση του ΗΕΓ είναι από τις πλέον χρήσιμες τεχνικές, καθώς η

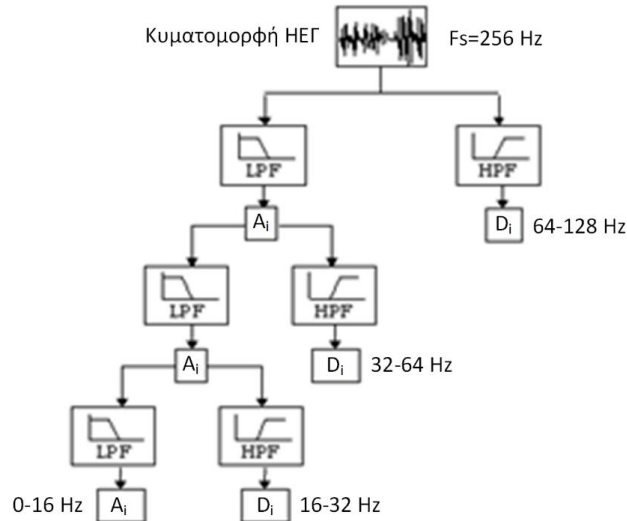
κατανομή της ενέργειας του σήματος κρύβει πολλές πληροφορίες για την κατάσταση του εγκεφάλου. Έτσι, υπολογίζεται η κατανομή της ενέργειας του σήματος στους βασικούς ρυθμούς του ΗΕΓ: δ (1-3 Hz), θ (4-7 Hz), α (8-13 Hz), β (14-30 Hz), γ_1 (31-55 Hz) και γ_2 (65-110 Hz). Το φάσμα του ΗΕΓ για την κατανομή της ενέργειας εξάγεται υπό τη μορφή του περιοδογράμματος (Periodogram, P), που βασίζεται στο διακριτό Μετασχηματισμό Fourier (Discrete Fourier Transform, DFT). Το εύρος συχνοτήτων 55-65 Hz δεν λαμβάνεται υπόψιν λόγω των παρεμβολών του δικτύου ηλεκτροδότησης. Το φάσμα με βάση το μετασχηματισμό Fourier δίνεται από τον τύπο:

$$P = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=0}^{N-1} x_n e^{-i2\pi f n} \right|^2. \quad (23)$$

Επίσης, εκτός από την κατανομή της ενέργειας στους παραπάνω 6 ρυθμούς, χρησιμοποιείται και η ολική ενέργεια του σήματος του κάθε καναλιού.

Στη συνέχεια εφαρμόζεται στα σήματα του ΗΕΓ κάθε τμήματος και ο διακριτός μετασχηματισμός με Wavelets (Discrete Wavelet Transform, DWT) για τον υπολογισμό της κατανομής της ενέργειας, μέσω του αλγορίθμου πυραμίδας που προτάθηκε από τον Mallat [210], με βασικό χαρακτηριστικό το μικρό υπολογιστικό κόστος. Ο μετασχηματισμός γίνεται σε διαδοχικά στάδια σε μια επαναληπτική διαδικασία που διαχωρίζει κάθε φορά την πληροφορία που περιέχεται στις υψίσυχνες τιμές του σήματος, εφαρμόζοντας υψιπερατά και χαμηλοπερατά φίλτρα, τα οποία συντίθενται από το αρχικό Wavelet (mother Wavelet). Στην παρούσα ανάλυση, ως αρχικό Wavelet επιλέχθηκε το τέταρτο Daubechies Wavelet. Σε κάθε επίπεδο τα δείγματα του σήματος λόγω του φιλτραρίσματος μειώνονται στα μισά. Ενδεικτικά, η διαδικασία απεικονίζεται στο Σχήμα 34 για 3 επίπεδα, θεωρώντας ως συχνότητα δειγματοληψίας τα 256 Hz, που είναι και η συχνότητα δειγματοληψίας της βάσης CHB-MIT που θα χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας. Οι συντελεστές D_i ονομάζονται *Detail coefficients* ενώ οι συντελεστές A_i *Approximation coefficients* και χρησιμοποιούνται για να ορίσουν τις εξόδους του υψιπερατού και χαμηλοπερατού φίλτρου αντίστοιχα.

Με την εφαρμογή του DWT μπορεί να εκτιμηθεί με μικρό υπολογιστικό κόστος η κατανομή της ενέργειας του σήματος στις επιμέρους υποσυχνότητες 64-128 Hz, 32-



Σχήμα 34. Απεικόνιση του διακριτού μετασχηματισμού 3 επιπέδων με Wavelets.

64 Hz, 16-32 Hz, 8-16 Hz, 4-8 Hz, 2-4 Hz, 1-2 Hz και <1 Hz. Η χρήση 7 επιπέδων επιτρέπει να υπολογιστεί η κατανομή της ενέργειας σε φάσματα πολύ κοντά σε αυτά των βασικών ρυθμών, να διαχωριστεί επαρκώς ο δ ρυθμός στα 1-3 Hz και να απορριφθούν οι συχνότητες <1 Hz που συνήθως περιέχουν έντονα παρασιτικά δυναμικά (π.χ. από τη μετακίνηση των ηλεκτροδίων).

3.3.3 Συσχέτιση μεταξύ καναλιών και αυτό-συσχέτιση

Ο υπολογισμός της συσχέτιση μεταξύ των διαφορετικών καναλιών του ΗΕΓ (cross-correlation) μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με την ταυτόχρονη ενεργοποίηση διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, καθώς έχει δειχθεί ότι τόσο ο συγχρονισμός όσο και ο αποσυγχρονισμός μεταξύ αυτών, μπορεί να δηλώσει μια επερχόμενη κρίση. Η συσχέτιση εξετάζεται ανά ζεύγος, μεταξύ όλων των πιθανών συνδυασμών των διαθέσιμων καναλιών, και υπολογίζεται με βάση την πράξη της συνέλιξης (*) από την παρακάτω εξίσωση, λαμβάνοντας υπόψιν τη χρονική μετατόπιση n μεταξύ των σημάτων (time delay ή lag):

$$\rho_{C_i C_j}[m+n] = \frac{(C_i * C_j)[m+n]}{\sigma_{C_i} \sigma_{C_j}}, n \in [-m, +m]. \quad (24)$$

Τα σήματα πρέπει να έχουν ίδια διάρκεια m για να μπορεί να υπολογιστεί ο συντελεστής συσχέτισης. Οι τελικές τιμές της συσχέτισης κανονικοποιούνται στο διάστημα [-1, 1]. Όσο η τιμή τείνει προς τη μονάδα, τόσο καλύτερη είναι η συσχέτιση

μεταξύ του ζεύγους καναλιών που εξετάζονται, ενώ οι αρνητικές τιμές δηλώνουν την ύπαρξη συσχέτισης με διαφοράς φάσης. Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιείται ως χαρακτηριστικό η μέγιστη απόλυτη τιμή της συσχέτισης, συνυπολογίζοντας τη χρονική μετατόπιση του σήματος και εκτιμώντας την ομοιότητα μεταξύ των κυματομορφών σε κάθε τμήμα, ασχέτως αν είναι θετική ή αρνητική η συσχέτιση:

$$\rho = \max\left(\left|\rho_{c_i c_j}[m+n]\right|\right). \quad (25)$$

Ο αριθμός των εξαγόμενων χαρακτηριστικών συσχέτισης εξαρτάται από τον αριθμό των διαθέσιμων καναλιών του ΗΕΓ και δίνεται από την εξίσωση:

$$\frac{n!}{2!(n-2)!}, \quad (26)$$

όπου n ο αριθμός των καναλιών.

Εκτός από τη συσχέτιση μεταξύ των διαφορετικών καναλιών, υπολογίζεται επίσης και ο χρόνος αποσυσχέτισης (decorrelation time). Ο χρόνος αποσυσχέτισης δηλώνει το χρόνο διάστημα μέχρι την πρώτη μετάβαση από το μηδέν της κυματομορφής της αυτοσυσχέτισης του κάθε καναλιού. Η αυτοσυσχέτιση (autocorrelation) υπολογίζεται με τον ίδιο τρόπο όπως και η συσχέτιση μεταξύ διαφορετικών καναλιών, με τη χρήση της εξίσωσης (24) παραπάνω, αλλά με τη συνέλιξη του κάθε καναλιού με τον εαυτό του. Όπως αναμένεται η αυτοσυσχέτιση έχει τη μέγιστη τιμή +1 όταν συγκρίνονται οι δύο ίδιες κυματομορφές χωρίς χρονική καθυστέρηση, αλλά μειώνεται καθώς μετατοπίζεται το ένα σήμα ως προς το άλλο. Το σημείο στο οποίο μηδενίζεται για πρώτη φορά η αυτοσυσχέτιση είναι ο ζητούμενος χρόνος αποσυσχέτισης και υπολογίζεται για κάθε διαθέσιμο κανάλι χωριστά.

3.3.4 Χαρακτηριστικά θεωρίας γράφων

Η θεωρία γράφων έχει εισαχθεί για τη μελέτη και αξιολόγηση των ανατομικών και λειτουργικών συνδέσεων μεταξύ των διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου. Η αναπαράσταση της συνδεσιμότητας μεταξύ των καναλιών του ΗΕΓ γίνεται μέσα από ένα σύνολο σημείων (κόμβοι), που συνδέονται με γραμμές (ακμές), με τη χρήση γραφημάτων που ονομάζονται γράφοι. Οι κόμβοι είναι τα κανάλια του ΗΕΓ και οι ακμές δείχνουν το βάρος $w_{c_i c_j}$ της κάθε σύνδεσης όπως αυτό εξάγεται από τον

υπολογισμό της αντίστοιχης μετρικής συνδεσιμότητας μεταξύ του ζεύγους κόμβων C_i και C_j . Οι γράφοι μπορούν να εξαχθούν με τη χρήση διάφορων μετρικών συνδεσιμότητας μεταξύ των καναλιών του ΗΕΓ, όπως ο συντελεστής συσχέτισης (cross-correlation), ο δείκτης καθυστέρησης φάσης (phase lag index) ή ο δείκτης καθυστέρησης γραμμικής συνοχής (lagged linear coherence). Στην παρούσα ανάλυση ως μετρική συνδεσιμότητας του γράφου χρησιμοποιείται η συσχέτιση μεταξύ των καναλιών, καθώς οι μετρήσεις αυτές έχουν ήδη εξαχθεί στην προηγούμενη ενότητα 3.3.3. Έτσι, η πληροφορία για την δημιουργία του γράφου είναι ήδη διαθέσιμη, χωρίς να χρειάζονται εκ νέου υπολογισμοί, ώστε να μην αυξάνεται περεταίρω ο χρόνος και το υπολογιστικό κόστος της εξαγωγής των χαρακτηριστικών του. Μαθηματικά κάθε γράφος αναπαρίσταται ως ένα τετραγωνικός πίνακας $W \in R^{n \times n}$, όπου n είναι ο αριθμός των κόμβων ή καναλιών και κάθε κελί (i, j) περιέχει το βάρος της μετρικής των αντίστοιχων κόμβων w_{ij} . Εφόσον εξαχθεί, ο γράφος χρησιμοποιείται στη συνέχεια για τον υπολογισμό διαφόρων δευτερογενών χαρακτηριστικών τα οποία παρουσιάζονται αναλυτικά παρακάτω.

3.3.4.1 Τοπικές μετρικές γράφου

Οι τοπικές μετρικές περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά τα οποία υπολογίζονται για κάθε κόμβο του γράφου ξεχωριστά και περιλαμβάνουν τις τιμές:

- Εκκεντρότητας (eccentricity), μέγιστη απόσταση από έναν κόμβο C_i μέχρι οποιονδήποτε άλλο κόμβο του γράφου λαμβάνοντας υπόψιν τη μικρότερη δυνατή διαδρομή μεταξύ τους.
- Ενδιάμεσης εκκεντρότητας (betweenness centrality), ποσοστό των συντομότερων μονοπατιών που περνάνε από έναν κόμβο C_i ως προς τον συνολικό αριθμό των μονοπατιών αυτών. Κόμβοι με μεγάλες τιμές είναι κεντρικοί ή συνεκτικοί κόμβοι.
- Συντελεστή συσταδοποίησης (clustering coefficient), αριθμός των τριγώνων που περιέχουν τον κόμβο C_i προς τον αριθμό των ακμών του κόμβου.
- Τοπικής αποδοτικότητας (local efficiency), μέσο μήκος των συντομότερων μονοπατιών όλων των γειτονικών κόμβων που συνορεύουν με έναν κόμβο C_i .

3.3.4.2 Γενικές μετρικές γράφου

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν χαρακτηριστικά τα οποία εξάγονται λαμβάνοντας υπόψιν τη γενική εικόνα του γράφου και περιλαμβάνει έννοιες όπως:

- Μήκος χαρακτηριστικού μονοπατιού (characteristic path length), μέση τιμή του μήκους όλων των σύντομων μονοπατιών από κάθε κόμβο του γράφου.
- Γενική αποδοτικότητα (global efficiency), το αντίστροφο του μήκους των χαρακτηριστικών μονοπατιών. Η τιμή επηρεάζεται από την ύπαρξη πολλών σύντομων μονοπατιών.
- Διάμετρος (diameter), μέγιστη τιμή της εκκεντρότητας των κόμβων που ισοδυναμεί με το μεγαλύτερο χαρακτηριστικό μονοπάτι του γράφου.
- Ακτίνα (radius), ελάχιστη τιμή της εκκεντρότητας των κόμβων που ισοδυναμεί με το μικρότερο χαρακτηριστικό μονοπάτι του γράφου.

Όλα τα χαρακτηριστικά που εξάγονται από κάθε τμήμα ΗΕΓ στην ενότητα 3.3 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά ανά γενική κατηγορία στον Πίνακα 18.

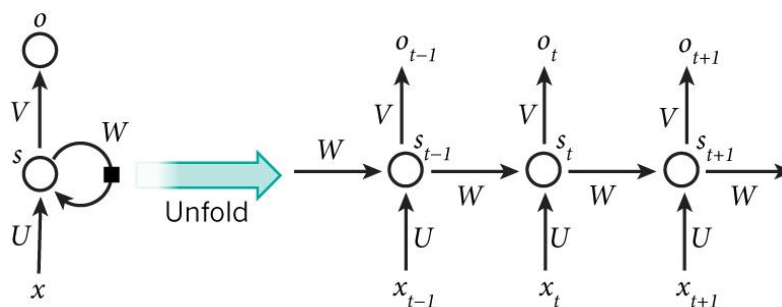
Πίνακας 18. Τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά ανά πεδίο ανάλυσης για το διαχωρισμό προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων του ΗΕΓ.

Πεδίο χρόνου	Στατιστικές τιμές	Μέση τιμή, διακύμανση, ασυμμετρία, κυρτότητα, τυπική απόκλιση.
	Αριθμός μηδενικών μεταβάσεων	Μετάβαση από θετικές σε αρνητικές τιμές και αντίστροφα.
	Τάση p-p	Διαφορά πλάτους (μέγιστη-ελάχιστη τιμή).
	Εμβαδόν σήματος	Απόλυτη τιμή.
Πεδίο συχνότητας	Διακριτός Μετασχηματισμός Fourier – Κατανομή ενέργειας φάσματος	Συνολική ενέργεια σήματος. Επιμέρους κατανομή ενέργειας: ▪ δ ρυθμός (≤ 3 Hz) ▪ θ ρυθμός (4-7 Hz) ▪ α ρυθμός (8-13 Hz) ▪ β ρυθμός (14-30 Hz) ▪ γ1 ρυθμός (30-55 Hz) ▪ γ2 ρυθμός (65-110 Hz)
	Διακριτός Μετασχηματισμός με Wavelet	Συντελεστές αποσύνθεσης 7 επιπέδων.
Συσχέτιση καναλιών	Συσχέτιση μεταξύ καναλιών	Μέγιστη απόλυτη τιμή συντελεστή συσχέτισης.
	Αυτό-συσχέτιση	Χρόνος αποσυσχέτισης.
Θεωρία Γράφων	Τοπικές μετρήσεις γράφου	Ενδιάμεση εκκεντρότητα, συντελεστής συσταδοποίησης, εκκεντρότητα, τοπική αποδοτικότητα.
	Γενικές μετρήσεις γράφου	Μήκος χαρακτηριστικού μονοπατιού, γενική αποδοτικότητα, διάμετρος, ακτίνα.

3.4 Πρόβλεψη κρίσεων με μοντέλα Long Short-Term Memory (LSTM)

Η αρχιτεκτονική των μοντέλων LSTM αποτελεί εξέλιξη των αναδρομικών νευρωνικών δικτύων (Recurrent Neural Networks, RNNs) και προτάθηκε για να βελτιώσει την ικανότητα προσαρμογής σε ακολουθιακά δεδομένα εκπαίδευσης. Τα RNNs ήταν η πρώτη κατηγορία νευρωνικών δικτύων που σχεδιάστηκαν ειδικά για την ανάλυση ακολουθιακών δεδομένων και χρονοσειρών, βρίσκοντας εφαρμογές στην ανάλυση ιατρικών σημάτων όπως το ΗΕΓ. Η ιδιαιτερότητα αυτών των δεδομένων είναι ότι κάθε τιμή είναι φυσική συνέχεια της προηγούμενης και εξαρτάται από αυτήν. Επίσης συχνά εμφανίζονται χρονικά μετατοπισμένα πρότυπα, τα οποία για να εντοπιστούν θα πρέπει το δίκτυο να είναι σε θέση να αντιδρά στην τρέχουσα είσοδο λαμβάνοντας υπόψιν και πληροφορίες που προηγήθηκαν ακόμα και αρκετό χρόνο πριν. Τα RNNs σχεδιάστηκαν για να διαχειρίζονται τέτοιες ακολουθιακές συνδέσεις, επιτρέποντας σε προηγούμενες τιμές εισόδου να επηρεάζουν την τρέχουσα απόκριση του δικτύου, υλοποιώντας ουσιαστικά έναν τύπο μνήμης, όπως φαίνεται στο Σχήμα 35. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται τρεις πίνακες με βάρη U , W και V , οι οποίοι εφαρμόζονται στα δεδομένα εισόδου, στα δεδομένα που μοιράζονται στο κρυφό επίπεδο (hidden layer) της επόμενης κατάστασης και προς την έξοδο του δικτύου αντίστοιχα. Τα βάρη διαμοιράζονται μεταξύ των διαφορετικών καταστάσεων όπως αυτές ορίζονται από το βάθος του δικτύου.

Ενώ θεωρητικά τα RNN δίκτυα με μεγάλο βάθος μπορούν να προσαρμοστούν σε σήματα όπως το ΗΕΓ, στην πράξη έχει φανεί δεν καταφέρνουν να εντοπίζουν αποτελεσματικά εξαρτήσεις σε μεγάλα διαστήματα. Ο λόγος είναι ότι οι τιμές για τα βάρη στους πίνακες U , W και V είναι κοινές για όλες τις χρονικές καταστάσεις που υποστηρίζονται από το βάθος του δικτύου, με αποτέλεσμα να είναι πολύ πιθανό

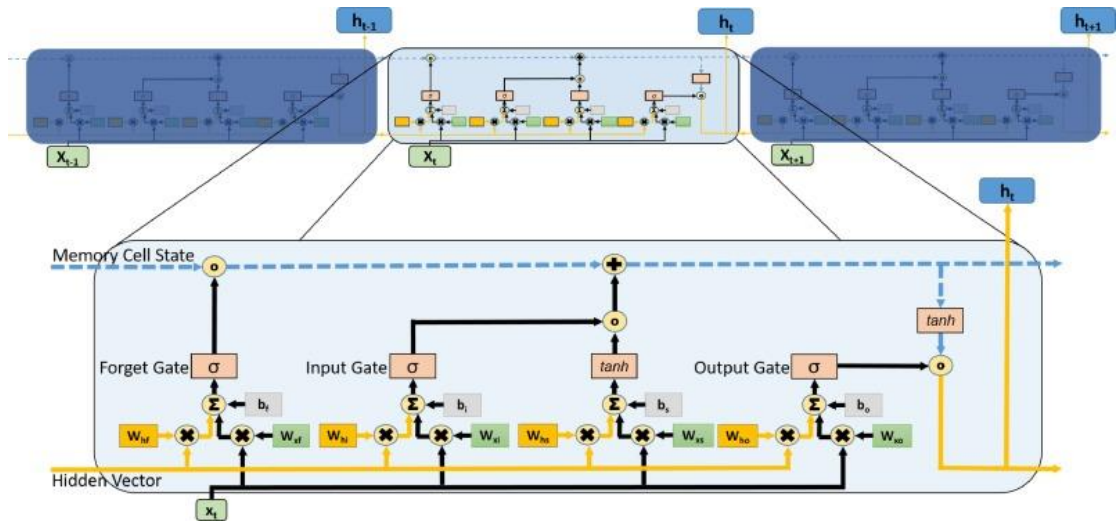


Σχήμα 35. Αρχιτεκτονική ενός αναδρομικού νευρωνικού δικτύου (Recurrent Neural Network, RNN) [211].

κάποια παράμετρος να πέσει σε αστάθεια, οδηγώντας σε απότομη αύξηση ή μείωση της κλίσης της συνάρτησης κόστους, με συνέπεια η διαδικασία της εκπαίδευσης να αποτυγχάνει, και το δίκτυο να μην μπορεί να προσαρμοστεί ικανοποιητικά στα δεδομένα λόγω της μεγάλης πολυπλοκότητας των συναρτήσεων υπολογισμού των βαρών. Το πρόβλημα αυτό συνήθως αναφέρεται ως πρόβλημα εξαφάνισης ή εκτόξευσης της κλίσης (vanishing or exploding gradient problem) και εμφανίζεται κυρίως λόγω της οπίσθιας διάδοσης σφάλματος στο χρόνο (Back-Propagation through time) [212].

3.4.1 Λειτουργία των δικτύων LSTM

Η παραπάνω δυσχέρεια της εσωτερικής αρχιτεκτονικής εν RNN δικτύου ξεπεράστηκε με την εισαγωγή του μοντέλου της μακράς βραχείας μνήμης (Long Short-Term Memory, LSTM) από τους Hochreiter και Schmidhuber το 1997 [213]. Ενώ πρακτικά τα κύτταρα μνήμης (memory cells) συνδέονται με παρόμοιο τρόπο όπως και στα RNN δίκτυα (Σχήμα 35), τα δίκτυα LSTM έχουν μια πιο σύνθετη αρχιτεκτονική στο εσωτερικό τους, που τους επιτρέπει να διαχειρίζονται καλύτερα την πληροφορία από μακρές περιόδους χρονοσειρών, χωρίς να απαιτείται ιδιαίτερη προσπάθεια κατά την εκπαίδευσή τους. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 36, αυτό επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας δύο κύριους διαύλους ροής της πληροφορίας από το ένα κύτταρο μνήμης στο επόμενο: (α) τον πίνακα κατάστασης των κυττάρων μνήμης (memory cell state vector, απεικονίζεται με μπλε διακεκομμένη γραμμή) και (β) τον πίνακα κατάστασης του κρυφού επιπέδου (hidden layer state vector, πορτοκαλί γραμμή). Ο αριθμός των κυττάρων μνήμης καθορίζει το βάθος της μνήμης και του κρυφού επιπέδου, και επιλέγεται κατά τον αρχικό σχεδιασμό του δικτύου ανάλογα με τις συνθήκες του προβλήματος. Όπως είναι φανερό, η μνήμη του δικτύου LSTM διατρέχει όλα τα κύτταρα μνήμης του, κάνοντας πιο εύκολη τη ροή πληροφορίας στο εσωτερικό του. Το κάθε κύτταρο του δικτύου (C_t) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προστεθεί ή/και να αφαιρεθεί πληροφορία από τη μνήμη του δικτύου χρησιμοποιώντας την πύλη εισόδου i_t (input gate) και την πύλη λήθης f_t (forget gate) αντίστοιχα, λαμβάνοντας υπόψη την τιμή εισόδου του δικτύου στην τρέχουσα κατάσταση x_t και την τιμή της προηγούμενης κρυφής κατάστασης του δικτύου h_{t-1} .



Σχήμα 36. Διασυνδεδεμένα κύτταρα μνήμης ενός δικτύου LSTM [214]. x_t : τιμή εισόδου δικτύου, c_t δίαυλος κατάστασης κυττάρων μνήμης, h_t : δίαυλος κατάστασης κρυφού επιπέδου, πύλη εισόδου (input gate) i_t , πύλη λήθης (forget gate) f_t , πύλη εξόδου (output gate) o_t .

Η έξοδος της πύλης λήθης f_t υπολογίζεται μέσω της σιγμοειδής συνάρτησης σ ως:

$$f_t = \sigma(W_{xf}x_t + W_{hf}h_{t-1} + b_f), \quad (27)$$

όπου W_{xf} και W_{hf} είναι οι πίνακες με τα βάρη για τις τιμές εισόδου x_t και κρυφής κατάστασης h_{t-1} αντίστοιχα, και b_f ένα διάνυσμα πόλωσης. Οι τιμές των W_{xf} , W_{hf} και b_f εφαρμόζονται αποκλειστικά στην πύλη λήθης f_t στην τρέχουσα κατάσταση c_t και ρυθμίζουν πόση πληροφορία πρέπει να «ξεχαστεί», αναλόγως με την είσοδο του δικτύου και την προηγούμενη κατάστασή του. Η έξοδος της σιγμοειδούς συνάρτησης έχει τιμές από $[0, 1]$, και εφαρμόζεται στην μνήμη του δικτύου πολλαπλασιάζοντας τον πίνακα μνήμης c_{t-1} κελί προς κελί. Η τιμή 0 στην έξοδο της πύλης λήθης ορίζει ότι τα περιεχόμενα της μνήμης θα πρέπει να ξεχαστούν τελείως, ενώ η τιμή 1 ότι δεν θα πρέπει να αλλοιωθούν καθόλου.

Η πύλη εισόδου ελέγχεται από τις παρακάτω συναρτήσεις:

$$i_t = \sigma(W_{xi}x_t + W_{hi}h_{t-1} + b_i), \quad (28)$$

$$\tilde{c}_t = \tanh(W_{xc}x_t + W_{hc}h_{t-1} + b_c). \quad (29)$$

Ο πίνακας $\tilde{c}_t$ περιέχει τις τιμές που θα προστεθούν στον πίνακα μνήμης λαμβάνοντας υπόψιν την τρέχουσα είσοδο x_t και την προηγούμενη κρυφή κατάσταση του δικτύου

h_{t-1} με τα αντίστοιχα βάρη τους $W_{x\tilde{c}}$ και $W_{h\tilde{c}}$, επίσης μοναδικά για την πύλη εισόδου. Η εξίσωση (28) αποτελείται από μια σιγμοειδή συνάρτηση που καθορίζει πόση από τη νέα πληροφορία του πίνακα $\tilde{c}_t$ θα προστεθεί τελικά στον πίνακα μνήμης, με την τιμή 0 να καθορίζει καμία προσθήκη πληροφορίας και την τιμή 1 να αφήνει όλη την πληροφορία από την τρέχουσα κατάσταση να προστεθεί στη μνήμη. Συνδυάζοντας τις δύο πύλες, η νέα κατάσταση μνήμης c_t υπολογίζεται ως:

$$c_t = i_t * \tilde{c}_t + f_t * \tilde{c}_{t-1}, \quad (30)$$

όπου το $*$ δηλώνει τον πολλαπλασιασμό των πινάκων στοιχείο προς στοιχείο. Έχοντας αποφασίσει την πληροφορία που θα πρέπει να αφαιρεθεί ή/και να προστεθεί, η κατάσταση του πίνακα μνήμης για το τρέχον κύτταρο μνήμης c_t , προωθείται ως είσοδος στο επόμενο διασυνδεδεμένο κύτταρο μνήμης c_{t+1} .

Τέλος, η έξοδος του κυττάρου μνήμης ελέγχεται με παρόμοιο τρόπο, βάσει των εξισώσεων:

$$o_t = \sigma(W_{xo}x_t + W_{ho}h_{t-1} + b_o), \quad (31)$$

$$h_t = o_t * \tanh(c_t). \quad (32)$$

Όπως και προηγουμένως, η σιγμοειδής πύλη εξόδου o_t (output gate) καθορίζει πόση από την πληροφορία της μνήμης του τρέχοντος κυττάρου c_t είναι χρήσιμο να μεταφερθεί στην έξοδό του, και κατ' επέκταση, στον πίνακα κατάσταση του κρυφού επιπέδου που θα χρησιμοποιηθεί ως είσοδος για το επόμενη κύτταρο μνήμης του δικτύου.

Έχοντας λοιπόν την ικανότητα να ρυθμίζει και να προσαρμόζει ανεξάρτητα τις τρεις πύλες για κάθε κύτταρο μνήμης του, ένα δίκτυο LSTM μπορεί να προσαρμοστεί πολύ καλύτερα στην ανάλυση δεδομένων που βασίζονται σε χρονοσειρές, όπως οι καταγραφές ΗΕΓ. Επίσης, ένα δίκτυο LSTM μπορεί να αποτελείται από πολλαπλά κρυφά επίπεδα, στα οποία η έξοδος της κρυφής κατάστασης του ενός επιπέδου κυττάρων μνήμης χρησιμοποιείται ως είσοδος για τα κύτταρα μνήμης του επόμενου επιπέδου, σχηματίζοντας πιο πολύπλοκες αρχιτεκτονικές με μεγάλο βάθος. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα ενός τέτοιου δικτύου αυξάνεται ταχύτατα, με αποτέλεσμα να προκύπτουν εκατομμύρια παράμετροι εκπαίδευσης για ένα δίκτυο με πολλαπλά

επίπεδα και μεγάλο αριθμό κυττάρων μνήμης σε κάθε επίπεδο. Με τόσο βαθιά δίκτυα πρέπει να αντιμετωπιστούν δύο προβλήματα:

1. Το υπολογιστικό κόστος, το οποίο είναι τεράστιο και απαιτούνται μέχρι και συστοιχίες υπολογιστικών μονάδων για την εκπαίδευση τέτοιων δικτύων.
2. Ακόμη όμως και αν υπάρχουν τα διαθέσιμα μέσα για να καλυφθεί το υπολογιστικό κόστος, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο και έναν πολύ μεγάλο σύνολο από δείγματα δεδομένων (big data), ώστε να είναι αποτελεσματική η μάθηση και να μην εμφανιστεί το πρόβλημα της υπέρμετρης προσαρμογής στα δεδομένα εκπαίδευσης (overfitting).

Για αυτό το λόγο, παρότι η πρόοδος στο κομμάτι των υπολογιστών παρέχει πλέον μεγάλη υπολογιστική ισχύ με σχετικά μικρό κόστος, ο σχεδιασμός ενός δικτύου LSTM πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, έχοντας ως στόχο να επιτευχθεί το ζητούμενο αποτέλεσμα με όσο το δυνατόν λιγότερες παραμέτρους, ώστε τα μοντέλα που παράγονται να είναι γενικεύσιμα και χρηστικά.

3.4.2 Αρχιτεκτονική του δικτύου LSTM

Δεδομένου ότι τα μοντέλα LSTM δεν έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη κρίσεων, δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με την βέλτιστη σχεδίαση της εσωτερικής αρχιτεκτονικής ώστε να επιτυγχάνεται βέλτιστη απόδοση. Έτσι, πραγματοποιείται στην ενότητα αυτή μια προκαταρκτική ανάλυση, εξετάζοντας τρεις διαφορετικές αρχιτεκτονικές δικτύων LSTM, που αποτελούνται από μια απλή διάταξη, με λίγα κύτταρα μνήμης σε ένα επίπεδο, μέχρι πιο σύνθετα δίκτυα, με μεγαλύτερο βάθος και αριθμό στοιχείων. Τα δίκτυα αυτά θα δοκιμαστούν με ένα μικρό υποσύνολο καταγραφών ΗΕΓ από τρεις τυχαία επιλεγμένους ασθενείς της βάσης CHM-MIT, για να αξιολογηθεί η ακρίβεια ταξινόμησης μεταξύ προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων του ΗΕΓ και να επιλεγεί η βέλτιστη αρχιτεκτονική.

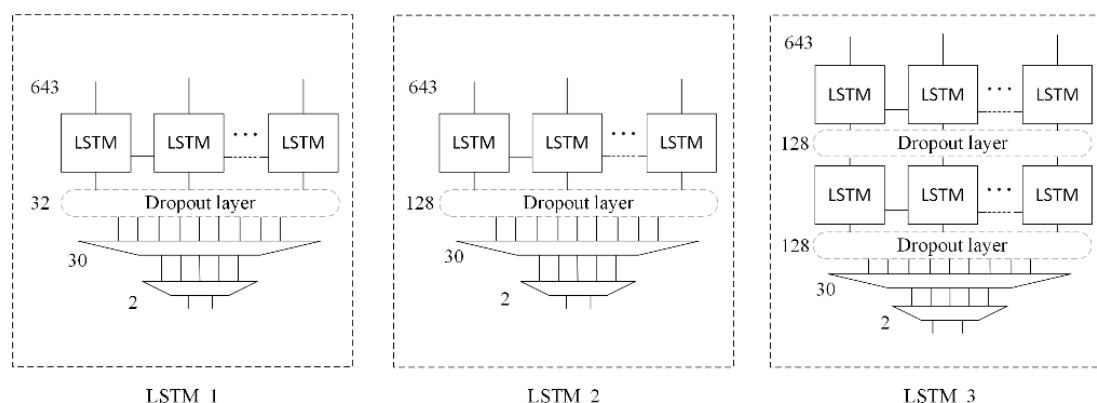
Η πρώτη αρχιτεκτονική, LSTM_1, αποτελεί την απλούστερη προσέγγιση με το δίκτυο να αποτελείται από ένα κρυφό επίπεδο με 32 κύτταρα μνήμης. Στη δεύτερη αρχιτεκτονική, LSTM_2, ο αριθμός των κυττάρων μνήμης του δικτύου αυξάνεται σε 128, διατηρώντας τη σχεδίαση με ένα μόνο επίπεδο. Στην τρίτη σχεδίαση, LSTM_3, το βάθος του δικτύου αυξάνεται, εισάγοντας ένα ακόμα κρυφό επίπεδο, αλλά ο

αριθμός των κυττάρων μνήμης σε κάθε επίπεδο διατηρείται σταθερός σε 128. Οι τρεις αρχιτεκτονικές παρουσιάζονται στο Σχήμα 37. Στο Σχήμα 37 απεικονίζονται και ενδιάμεσα επίπεδα αφαίρεσης νευρώνων (dropout layers). Η χρήση των επιπέδων dropout έχει προταθεί ως μια μέθοδος για να μειωθεί το πρόβλημα του overfitting στα δεδομένα εκπαίδευσης, ώστε τα δίκτυα LSTM να γίνονται πιο εύρωστα και γενικεύσιμα σε νέα δείγματα. Πρακτικά, σκοπός τους είναι να μηδενίζουν τυχαία ορισμένες από τις εξόδους του κάθε επιπέδου, ώστε να απομακρύνουν ένα ποσοστό από την πληροφορία του δικτύου και να είναι πιο δύσκολο για αυτά να μάθουν πολύ συγκεκριμένα μοτίβα, που δεν θα ήταν χρήσιμα κατά την αξιολόγηση με διαφορετικά δεδομένα. Η χρησιμότητα του επιπέδου αυτού στην παρούσα μελέτη πρόβλεψης κρίσεων αξιολογείται παρακάτω, καθώς το μέγεθος των δικτύων LSTM είναι σχετικά μικρό και η συμβολή τους ενδέχεται να είναι πολύ περιορισμένη.

Και στις τρεις περιπτώσεις, η έξοδος του τελευταίου επιπέδου των δικτύων LSTM συμπληρώνονται με δύο επιπλέον επίπεδα που αποτελούνται από πλήρως διασυνδεδεμένα νευρωνικά δίκτυα. Το πρώτο δέχεται ως είσοδο την πληροφορία από την έξοδο του δικτύου LSTM και παράγει μια έξοδο 30 στοιχείων, χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση ενεργοποίησης Rectified Linear Unit, *ReLU* [215]. Η συνάρτηση *ReLU* περιγράφεται από την εξίσωση:

$$f(x) = \max(0, x), \quad (33)$$

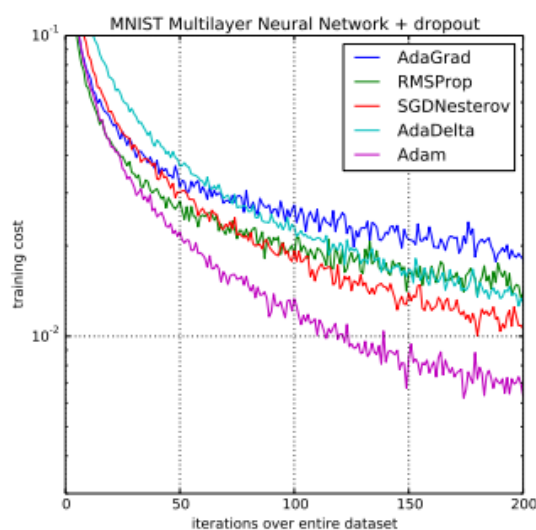
όπου x είναι η είσοδος. Πρακτικά η συνάρτηση επιστρέφει την τιμή μηδέν για κάθε αρνητική τιμή εισόδου, ενώ για θετικές τιμές η ενεργοποίηση έχει τη μορφή ράμπας



Σχήμα 37. Οι προτεινόμενες αρχιτεκτονικές του δικτύου LSTM για την πρόβλεψη των κρίσεων.

με κλίση 45° . Η συνάρτηση *ReLU* προτιμήθηκε καθώς έχει δειχθεί ότι αποδίδει καλύτερα σε προβλήματα εκπαίδευσης δικτύων βαθιάς μηχανικής μάθησης, και για αυτό το λόγο έχει καθιερωθεί ως η πλέον δημοφιλής συνάρτηση ενεργοποίησης [211, 216]. Τέλος, το δεύτερο πλήρως διασυνδεδεμένο δίκτυο παράγει το αποτέλεσμα της δυαδικής ταξινόμησης, διαχωρίζοντας τα τμήματα του ΗΕΓ σε προκριτικά ή μεσοκριτικά, χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση *Softmax*. Η συνάρτηση *Softmax* επιστρέφει κανονικοποιημένες τιμές στο διάστημα $[0, 1]$ για κάθε κλάση του δικτύου. Η κλάση με την μεγαλύτερη τιμή θεωρείται ως πιθανοτικά η πιο σωστή και επιλέγεται για την ταξινόμηση του αντίστοιχου τμήματος ΗΕΓ.

Ως συνάρτηση κόστους κατά την εκπαίδευση του αλγορίθμου χρησιμοποιείται η συνάρτηση λογαριθμικής κατηγορικής αλληλοεντροπίας (categorical cross-entropy), ενώ ο αλγόριθμος *Adam* (συντομογραφία του adaptive moment estimation) [217] επιλέχθηκε ως αλγόριθμος βελτιστοποίησης, χρησιμοποιώντας τις τυπικές τιμές εσωτερικών παραμέτρων (δηλ. $\text{learning rate}=0,001$, $\text{beta}_1=0,9$, $\text{beta}_2=0,999$, $\text{epsilon}=1\text{e-}08$ και $\text{decay}=0$). Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 38, τα πλεονεκτήματα του αλγορίθμου *Adam* είναι το μικρότερο υπολογιστικό του κόστος και η συγκριτικά ταχύτερη σύγκλιση που επιτυγχάνει, σημεία κλειδιά για εφαρμογές βαθιάς μάθησης, όπου οι παράμετροι των δικτύων μπορεί να είναι πάρα πολλές και η εκπαίδευσή τους να γίνεται με εκτεταμένα σύνολα δεδομένων. Για αυτό το λόγο, παρότι ο αλγόριθμος *Adam* είναι μια σχετικά πρόσφατη υλοποίηση, έχει καθιερωθεί σχεδόν



Σχήμα 38. Υπολογιστικό κόστος του αλγορίθμου *Adam* συγκριτικά με αντίστοιχους αλγόριθμους βελτιστοποίησης [217].

σε όλες τις πλατφόρμες σχεδιασμού δικτύων βαθιάς μάθησης (π.χ. TensorFlow, Keras, Torch, Caffe), ως ο προτεινόμενος αλγόριθμος βελτιστοποίησης.

Τέλος, λόγω της πολυπλοκότητας των δικτύων, η διαδικασία της εκπαίδευσης γίνεται σε μικρότερα υποσύνολα του συνολικού αριθμού των δειγμάτων εκπαίδευσης, τα οποία ονομάζονται *batches*, ώστε να περιορίζονται οι απαιτήσεις του συστήματος σε μνήμη. Επίσης, με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται και ομαλότερη σύγκλιση κατά την εκπαίδευση του δικτύου LSTM. Σε κάθε *batch* επιλέγονται ψευδοτυχαία υποσύνολα από τα δεδομένα εκπαίδευσης με βάση την τιμή της παραμέτρου (π.χ. για *batch*=100, 100 δείγματα), μέσα από μια επαναληπτική διαδικασία, μέχρι να χρησιμοποιηθούν όλα τα διαθέσιμα δείγματα των δεδομένων εκπαίδευσης. Έπειτα η διαδικασία επαναλαμβάνεται ξανά για έναν προκαθορισμένο αριθμό επαναλήψεων που ονομάζονται εποχές (epochs). Για την παρούσα μελέτη και οι δύο παράμετροι (*batch* και *epoch*) αρχικοποιούνται με την τιμή 10.

Συνοπτικά οι βασικές παράμετροι του δικτύου είναι οι εξής:

- Μέγεθος κρυφού επιπέδου LSTM (Hidden state size) = 32-128
- Αριθμός επιπέδων LSTM (Layer number) = 1-2
- Ενδιάμεσα πλήρως διασυνδεδεμένα επίπεδα (Fully connected layers) = 2 (ReLU, Softmax)
- Μέγεθος batch (Batch size) = 10
- Αριθμός εποχών (Epoch number) = 10
- Μήκος ακολουθίας εισόδου (Sequence length) = 1-50
- Ρυθμός μάθησης (Learning rate) = 0,001
- Αριθμός κλάσεων (Number of classes) = 2 (προκτρική, μεσοκτρική)

Όλα τα μοντέλα δικτύων LSTM για τις ανάγκες της παρούσας διατριβής υλοποιήθηκαν με τη χρήση βιβλιοθηκών από το πακέτο *Keras* (έκδοση 2.0.9) [218], σε συνδυασμό με το περιβάλλον *TensorFlow* [219]. Ο προγραμματισμός έγινε σε Python 3.6.

3.4.3 Αξιολόγηση με επιφανειακές καταγραφές

Για την αξιολόγηση του μοντέλου βαθιάς μάθησης LSTM θα χρησιμοποιηθούν οι συνεχείς επιφανειακές καταγραφές από την ανοιχτή βάση δεδομένων CHB-MIT Scalp EEG Database. Τα περιεχόμενα της βάσης παρουσιάστηκαν αναλυτικά στην ενότητα

2.2.6.1. Συνοπτικά, η βάση αποτελείται από 24 περιπτώσεις ασθενών με συνολική διάρκεια καταγραφών τις 983 ώρες και περιέχουν 198 κρίσεις. Στις περισσότερες από τις 24 περιπτώσεις υπάρχουν αρκετές αλλαγές στο μοντέλο καταγραφής του σήματος (montage), με αποτέλεσμα να προστίθενται ή να αφαιρούνται κανάλια από το ένα αρχείο στο επόμενο κατά τη διάρκεια της καταγραφής. Δεδομένου ότι τα επιμέρους τμήματα του ΗΕΓ από ολόκληρο το μήκος της καταγραφής ΗΕΓ κάθε ασθενούς, χρησιμοποιούνται εκ περιτροπής είτε για την εκπαίδευση είτε για τον έλεγχο του μοντέλου μέσω της διασταυρούμενης επικύρωσης (cross-validation), επιλέγονται για ανάλυση και εξαγωγή χαρακτηριστικών μόνο τα κανάλια του ΗΕΓ που καταγράφηκαν συνεχώς, από την αρχή μέχρι και το τέλος της συνεχούς καταγραφής κάθε ασθενούς, ώστε να μετριαστεί η επίδραση της ετερογένειας των δεδομένων.

Συνολικά, 18 κανάλια βρέθηκαν ότι είναι συνεχώς διαθέσιμα σε όλα τα αρχεία καταγραφών και στις 24 περιπτώσεις της βάσης δεδομένων CHB-MIT και περιλαμβάνουν τα κανάλια: FP1-F7, F7-T7, T7-P7, P7-O1, FP1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1, FP2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2, PP2-P8, P8-T8, T8-P8, P8-O2, PZ-CZ και CZ-PZ. Μόνο στην περίπτωση *chb_12* βρέθηκαν τρία αρχεία καταγραφών με εντελώς διαφορετικό μοντέλο καναλιών το οποίο δεν περιείχε τους παραπάνω 18 συνδυασμούς ηλεκτροδίων. Πρόκειται για τα αρχεία "*chb12_27-29.edf*", τα οποία περιέχουν καταγραφές ΗΕΓ διάρκειας μιας ώρας και απορρίπτονται από την ανάλυση της περίπτωσης *chb_12*. Εκτός από αυτές τις τρεις μονόωρες καταγραφές, όλα τα υπόλοιπα αρχεία δεδομένων χρησιμοποιούνται κανονικά στην αξιολόγηση. Έτσι, χωρίς τις 3 καταγραφές που αφαιρέθηκαν, το τελικό σύνολο δεδομένων που θα χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας αποτελείται από 979,9 ώρες σημάτων ΗΕΓ στις οποίες περιέχονται συνολικά 185 επιληπτικές κρίσεις από 24 συνεχείς καταγραφές ασθενών.

Ένα πολύ σύνηθες πρόβλημα στην πρόβλεψη κρίσεων από το ΗΕΓ είναι η ανισοκατανομή μεταξύ του αριθμού των τμημάτων της προκριτικής περιόδου και του αντίστοιχου αριθμού μεσοκριτικών τμημάτων, καθώς η συχνότητα εμφάνισης των κρίσεων είναι συνήθως χαμηλή. Για παράδειγμα, στην περίπτωση *chb_04* υπάρχουν συνολικά διαθέσιμες 156 ώρες σημάτων ΗΕΓ, οι οποίες περιέχουν μόνο 4 κρίσεις. Ακόμα και αν επιλεγεί η μέγιστη προκριτική διάρκεια των δύο ωρών πριν από την

κάθε κρίση, οι δύο κλάσεις εμφανίζουν μεγάλη διαφορά στον αριθμό των δειγμάτων τους, με αναλογία περίπου 1:18. Για να μην εμφανιστούν προβλήματα λόγω της ανισότητας των δειγμάτων κατά την ταξινόμηση, τα τμήματα του ΗΕΓ από τη μεσοκριτική κλάση διαχωρίζονται σε μικρότερες υποομάδες, με την κάθε μια να περιέχει ίσο αριθμό τμημάτων με την προκριτική κλάση. Τα δείγματα για την κάθε υποομάδα επιλέγονται τυχαία από τον συνολικό αριθμό των διαθέσιμων μεσοκριτικών τμημάτων κάθε ασθενούς. Αν η διαίρεση των τμημάτων αφήνει υπόλοιπο, τότε η τελευταία υποομάδα της μεσοκριτικής κλάσης συμπληρώνεται με τυχαία επιλεγμένα δείγματα από τις υπόλοιπες υποομάδες που είναι ήδη πλήρεις (oversampling). Έπειτα κάθε υποομάδα αξιολογείται ξεχωριστά με την προκριτική κλάση μέσω της στρωματοποιημένης διασταυρούμενης επικύρωσης 10 τμημάτων (stratified 10-fold cross-validation). Υπολογίζοντας τις μέσες τιμές από τα αντίστοιχα αποτελέσματα ταξινόμησης όλων των υποομάδων, προκύπτουν τα τελικά αποτελέσματα ταξινόμησης του μοντέλου πρόβλεψης κρίσεων ανά ασθενή. Με αυτό τον τρόπο, όλα τα διαθέσιμα δεδομένα της βάσης CHB-MIT μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της μεθοδολογίας χωρίς να εισάγονται επιπλέον μεταβλητές στο πρόβλημα τις ταξινόμησης με τον καθορισμό μεγαλύτερου βάρους σφάλματος για τη μικρότερη κλάση.

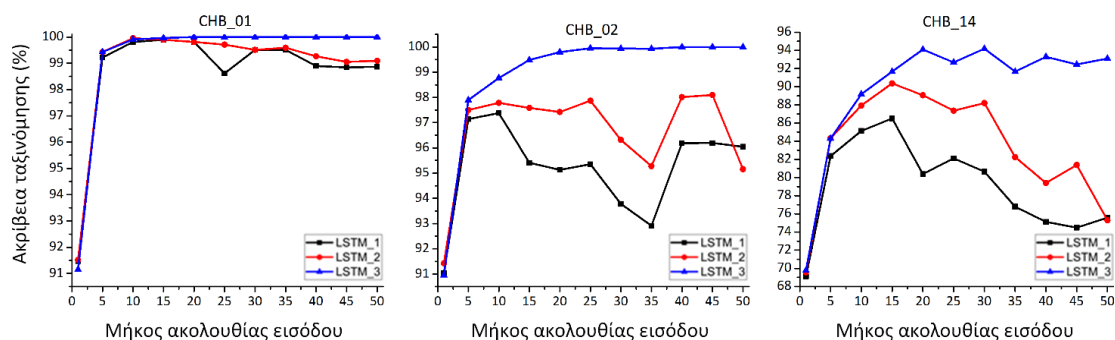
3.4.4 Καθορισμός βέλτιστης αρχιτεκτονικής LSTM

Σε αυτή την ενότητα αξιολογούνται οι τρεις διαφορετικές αρχιτεκτονικές δικτύων LSTM (δηλ. LSTM_1, LSTM_2 και LSTM_3), για να καθοριστεί η βέλτιστη υλοποίηση για το τελικό σύστημα πρόβλεψης κρίσεων. Η αξιολόγηση γίνεται με βάση τη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης και στις δύο κλάσεις (total classification accuracy), χρησιμοποιώντας όλες τις καταγραφές ΗΕΓ από τρεις τυχαία επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών της βάσης CHB-MIT: *chb_01*, *chb_02* και *chb_14*. Η μεθοδολογία που ακολουθείται για την ανάλυση και ταξινόμηση των σημάτων παρουσιάστηκε αναλυτικά στην ενότητα 3.2. Εν συντομία, οι καταγραφές των 18 καναλιών του ΗΕΓ χωρίζονται αρχικά σε τμήματα διάρκειας 5 sec τα οποία κατηγοριοποιούνται σε προκριτικά ή μεσοκριτικά, ανάλογα με τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου, η οποία ορίζεται στα 15 λεπτά πριν από κάθε κρίση. Έπειτα, από κάθε τμήμα εξάγονται τα χαρακτηριστικά που περιγράφηκαν στην ενότητα 3.3,

επιστρέφοντας συνολικά 643 τιμές σε έναν μονοδιάστατο πίνακα χαρακτηριστικών (δηλ. 1×643).

Εκτός από τη εσωτερική αρχιτεκτονική, η απόδοση του δικτύου LSTM επηρεάζεται σημαντικά και από το μήκος της ακολουθίας εισόδου, καθώς όταν αξιολογούνται περισσότερα τμήματα είναι ευκολότερο να εντοπιστούν πιο γενικά πρότυπα από την κάθε κλάση. Ως μήκη ακολουθίας εισόδου αξιολογούνται 11 διαφορετικές τιμές, με μήκος από 1 έως και 50 τμήματα ΗΕΓ (1, 5, 10, 15, ..., 50), με σκοπό να συνεκτιμηθεί ο αντίκτυπός τους στη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης κάθε αρχιτεκτονικής. Κατ' επέκταση, ο συνολικός αριθμός χαρακτηριστικών στην είσοδο του δικτύου LSTM μεταβάλλεται αντίστοιχα από 1×643 έως 50×643 . Με αυτό τον τρόπο, όλα τα επιμέρους τμήματα ΗΕΓ διάρκειας 5 δευτερολέπτων της ακολουθίας ταξινομούνται ταυτόχρονα στην αντίστοιχη κλάση που θεωρείται ότι ανήκουν, καθώς όλα προέρχονται από την ίδια κλάση. Τα αποτελέσματα της συνολικής ακρίβειας ταξινόμησης ως προς το μήκος της ακολουθίας εισόδου φαίνονται στο Σχήμα 39. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης για κάθε μήκος ακολουθίας εισόδου υπολογίζεται ως η μέση τιμή από όλα τα υποσύνολα μεσοκριτικών τμημάτων που σχηματίζονται για να ισορροπηθούν τα δείγματα στις δύο κλάσεις. Επίσης, για κάθε υποσύνολο η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης υπολογίζεται με τη μέθοδο stratified 10-fold cross-validation.

Όπως φαίνεται από τις γραφικές παραστάσεις, η πιο σύνθετη αρχιτεκτονική του δικτύου LSTM_3 έχει ένα σημαντικό προβάδισμα στη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης. Εκτός από την περίπτωση *chb_01*, όπου οι διαφορές μεταξύ των διαφορετικών αρχιτεκτονικών διαφέρουν κατά περίπου 1%, στις άλλες δύο



Σχήμα 39. Η επίδραση του μήκους ακολουθίας στη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης για τις 3 προτεινόμενες αρχιτεκτονικές LSTM.

περιπτώσεις ασθενών το δίκτυο LSTM_3 δείχνει να είναι σε θέση να διαχειριστεί πιο αποτελεσματικά την ταξινόμηση προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων, ανεξαρτήτως του μήκους ακολουθίας. Επίσης, στην περίπτωση *chb_14*, που με βάση τα αποτελέσματα είναι η πιο δύσκολη για ακριβή πρόβλεψη, το δίκτυο LSTM_3 είναι το μόνο που μπορεί να δώσει συνολική ακρίβεια μεγαλύτερη από 90%, έχοντας μάλιστα μέχρι και +20% καλύτερη απόδοση στα μεγαλύτερα μήκη ακολουθίας εισόδου σε σχέση με τις αρχιτεκτονικές LSTM_1 και LSTM_2, που αποτελούνται από ένα κρυφό επίπεδο. Ωστόσο, η αύξηση του μήκους της ακολουθίας εισόδου δεν είναι πάντα απαραίτητη καθώς το δίκτυο LSTM_3 φαίνεται να φτάνει σε ένα πλατό μετά τα 20 πρώτα τμήματα στο 100% στις περιπτώσεις *chb_01* και *chb_02*, ενώ οδηγεί και σε μικρή αστάθεια για μεγαλύτερα μήκη ακολουθίας στην περίπτωση *chb_14*.

Καθώς αυξάνεται ο αριθμός των δεδομένων εισόδου τα δίκτυα LSTM_1 και LSTM_2 εμφανίζουν έναν κορεσμό, ιδιαίτερα για μήκη ακολουθίας μεγαλύτερα από 15 τμήματα, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να επωφεληθούν από την αυξημένη πληροφορία που τους παρέχεται. Μάλιστα, η περεταίρω αύξηση του μήκους ακολουθίας έχει αρνητικό αντίκτυπο, καθώς η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης εμφανίζει πτωτική πορεία. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο, ότι για μήκη ακολουθίας μέχρι 10-15 τμήματα, η ακρίβεια όλων των δικτύων είναι και στις τρεις περιπτώσεις σχεδόν ίδια, κάνοντας τις πιο σύνθετες αρχιτεκτονικές μη αποδοτικές, αφού σπαταλούν υπολογιστικούς πόρους χωρίς να παρέχουν κανένα πλεονέκτημα. Η προσαρμογή του δικτύου ανάλογα με το μήκος της ακολουθίας εισόδου όμως δεν μπορεί να υπολογιστεί θεωρητικά εκ των προτέρων, καθώς εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το προς επίλυση πρόβλημα και τα διαθέσιμα δεδομένα.

Με βάση τα παραπάνω, προκύπτει ότι ακόμα και αν σχεδιαστεί ένα υπερβολικά πολύπλοκο δίκτυο, αυτό δεν συνεπάγεται αυτόματα και καλύτερη απόδοση, ειδικά αν τα δεδομένα εκπαίδευσης δεν κρύβουν πολύπλοκες συσχετίσεις που δεν μπορούν να ανιχνευθούν και με πιο απλές αρχιτεκτονικές. Η πολυπλοκότητα του δικτύου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση του προβλήματος, για αυτό είναι σύνηθες να γίνονται τέτοιες ενδεικτικές αξιολογήσεις διαφορετικών αρχιτεκτονικών πριν την τελική αξιολόγηση, ιδίως όταν δεν υπάρχουν αντίστοιχα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία, όπως για την εφαρμογή δικτύων LSTM στην πρόβλεψη κρίσεων.

Συνολικά λοιπόν, από τα αποτελέσματα στο Σχήμα 39, φαίνεται ότι η αρχιτεκτονική του δικτύου LSTM_3 έχει ένα σαφές πλεονέκτημα στην ταξινόμηση προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων ΗΕΓ για την πρόβλεψη επερχόμενων κρίσεων και για αυτό επιλέγεται για την κυρίως αξιολόγηση με όλες τις περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT και πολλαπλά παράθυρα προκριτικής διάρκειας στην ενότητα 3.5 παρακάτω.

3.4.4.1 Αξιολόγηση επιπέδων dropout

Έχοντας μια εικόνα για το πώς επηρεάζει η αρχιτεκτονική των δικτύων τη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης, αξιολογείται στη συνέχεια η επίδραση της εισαγωγής των επιπέδων *dropout*, καθώς τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν προηγουμένως (Σχήμα 39), προέκυψαν χωρίς τη χρήση τους. Τα επίπεδα *dropout* τοποθετούνται στις εξόδους των δικτύων LSTM όπως φαίνεται στο Σχήμα 37. Δύο τιμές αξιολογούνται σε αυτή την ανάλυση, θέτοντας το ρυθμό απόρριψης των επιπέδων (*dropout rate*) στο 0,2 και 0,5 αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα για όλες τις περιπτώσεις δικτύων παρουσιάζονται στον Πίνακα 19, υπολογίζοντας τη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης, ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση από όλα τα μήκη ακολουθίας εισόδου 1-50.

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα, η εισαγωγή των επιπέδων *dropout* δεν επηρεάζει σημαντικά (προς το καλύτερο ή χειρότερο) τη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης. Αρχικά, εξετάζοντας το δίκτυο LSTM_3, που είχε και την καλύτερη απόδοση, η διαφορά στις μέσες τιμές από τις τρεις περιπτώσεις ασθενών μεταβλήθηκε μόλις κατά +0,06% και +0,05% θέτοντας τον ρυθμό απόρριψης των

Πίνακας 19. Συνολική ακρίβεια ταξινόμησης με και χωρίς ενδιάμεσα επίπεδα *dropout*.

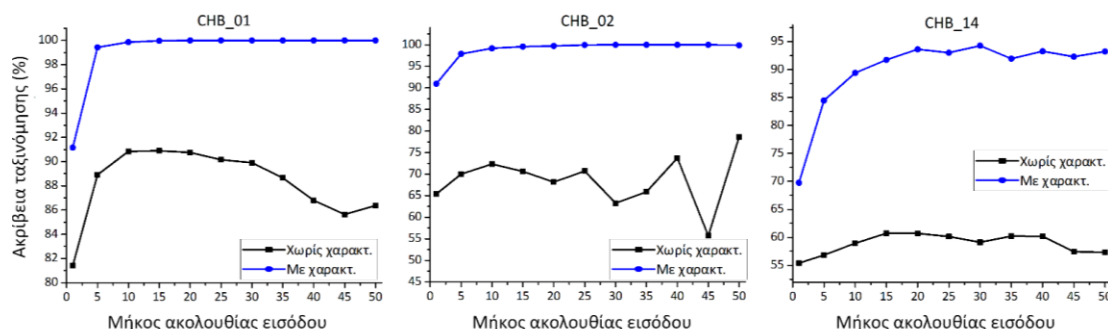
Αρχιτεκτονική	Περίπτωση	Χωρίς dropout	0,2 dropout	0,5 dropout
LSTM_1	<i>chb_01</i>	98,65% ($\pm 2,29\%$)	98,80% ($\pm 2,23\%$)	98,84% ($\pm 2,19\%$)
	<i>chb_02</i>	95,25% ($\pm 1,69\%$)	95,09% ($\pm 1,93\%$)	94,94% ($\pm 2,01\%$)
	<i>chb_14</i>	79,19% ($\pm 4,91\%$)	79,34% ($\pm 5,31\%$)	79,38% ($\pm 5,25\%$)
Μέση τιμή:		91,03%	91,08%	91,05%
LSTM_2	<i>chb_01</i>	98,84% ($\pm 2,33\%$)	98,93% ($\pm 2,28\%$)	98,95% ($\pm 2,16\%$)
	<i>chb_02</i>	96,33% ($\pm 2,36\%$)	96,61% ($\pm 2,10\%$)	96,77% ($\pm 2,28\%$)
	<i>chb_14</i>	83,28% ($\pm 6,15\%$)	83,72% ($\pm 6,10\%$)	84,68% ($\pm 6,10\%$)
Μέση τιμή:		92,82%	93,09%	93,47%
LSTM_3	<i>chb_01</i>	99,12% ($\pm 2,52\%$)	99,16% ($\pm 2,38\%$)	99,2% ($\pm 2,22\%$)
	<i>chb_02</i>	98,78% ($\pm 2,56\%$)	98,74% ($\pm 2,73\%$)	98,73% ($\pm 2,73\%$)
	<i>chb_14</i>	89,41% ($\pm 6,78\%$)	89,59% ($\pm 6,99\%$)	89,54% ($\pm 6,74\%$)
Μέση τιμή:		95,77%	95,83%	95,82%

επιπέδων *dropout* στο 0,2 και 0,5 αντίστοιχα. Έπειτα, για την αρχιτεκτονική LSTM_2 η μέση διαφορά στις τρεις περιπτώσεις ήταν +0,27% και +0,65%, ενώ για την πιο απλή αρχιτεκτονική LSTM_1 οι μεταβολές στη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης βρέθηκαν στο +0,05% και +0,02%, για τους ρυθμούς απόρριψης 0,2 και 0,5 αντίστοιχα. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης δεν επηρεάζεται αρκετά από την προσθήκη των επιπέδων *dropout* ώστε να δικαιολογεί την προσθήκη τους στην αρχιτεκτονική του δικτύου LSTM. Έτσι, σε μια προσπάθεια να απλουστευτεί όσο γίνεται η τελική αρχιτεκτονική του δικτύου, τα επίπεδα *dropout* δεν χρησιμοποιούνται στην κυρίως ανάλυση όλων των περιπτώσεων της βάσης δεδομένων CHB-MIT παρακάτω.

3.4.4.2 Σύγκριση με μάθηση χαρακτηριστικών

Η εξαγωγή χαρακτηριστικών πριν την ταξινόμηση των τμημάτων του ΗΕΓ στις επιμέρους κλάσεις φαίνεται βιβλιογραφικά να είναι η προτιμώμενη επιλογή, συγκριτικά με την άμεση χρήση τους ως είσοδο στον ταξινομητή. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης μερικές πρόσφατες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα βαθιάς μάθησης χωρίς την εξαγωγή χαρακτηριστικών, αφήνοντας τα δίκτυα να εκπαιδευτούν απευθείας πάνω στα σήματα του ΗΕΓ, με σκοπό την αυτόματη ανίχνευση των επιληπτικών κρίσεων [220-222]. Ουσιαστικά με αυτή την προσέγγιση το δίκτυο θα πρέπει να μάθει από μόνο του την αντίστοιχη πληροφορία των χαρακτηριστικών από τις τιμές των σημάτων. Έτσι, σε αυτή την ενότητα αξιολογείται η ικανότητα του μοντέλου LSTM_3 να διαχωρίσει προκριτικά και μεσοκριτικά τμήματα του ΗΕΓ, χωρίς την ενδιάμεση εξαγωγή χαρακτηριστικών, χρησιμοποιώντας απευθείας τα ακατέργαστα σήματα του ΗΕΓ κάθε ασθενούς. Η διαδικασία της αξιολόγησης είναι ίδια όπως και στις προηγούμενες ενότητες, χρησιμοποιώντας τις ίδιες, τυχαία επιλεγμένες περιπτώσεις από τη βάση δεδομένων CHB-MIT, τα ίδια μήκη ακολουθίας εισόδου με τιμές 1-50, τα ίδια υποσύνολα της μεσοκριτικής κλάσης για εξισορρόπηση και αξιολόγηση με τη μέθοδο stratified 10-fold cross-validation.

Τα αποτελέσματα για τις δύο εναλλακτικές προσεγγίσεις (δηλ. με και χωρίς εξαγωγή χαρακτηριστικών) παρουσιάζονται στο Σχήμα 40, και όπως είναι εμφανές, η εξαγωγή χαρακτηριστικών δίνει ένα μεγάλο πλεονέκτημα στο δίκτυο LSTM_3 για το διαχωρισμό των προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων του ΗΕΓ, αφού χωρίς την



Σχήμα 40. Σύγκριση του προτεινόμενου μοντέλου με και χωρίς την εξαγωγή χαρακτηριστικών πριν την ταξινόμηση των τμημάτων με το δίκτυο LSTM.

εξαγωγή τους, η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης βρέθηκε μέχρι και 40% χαμηλότερη στην περίπτωση *chb_14* και περίπου 10-15% χαμηλότερη στις άλλες δύο περιπτώσεις. Επίσης, με τη μέση τιμή της συνολικής ακρίβειας ταξινόμησης στο 55-60% για την περίπτωση *chb_14*, το δίκτυο βαθιάς μάθησης δεν απέχει πολύ από τα επίπεδα ταξινόμησης ενός συστήματος που ταξινομεί τυχαία τα τμήματα στις δύο κλάσεις. Παρά τις μεγάλες δυνατότητες που έχουν τα μοντέλα LSTM στη μάθηση και προσαρμογή σε χρονοσειρές όπως το ΗΕΓ, στη συγκεκριμένη περίπτωση το μοντέλο δεν είναι σε θέση να μάθει εξίσου σημαντικά χαρακτηριστικά από μόνο του. Αυτό είναι και το πλεονέκτημα της εξαγωγής χαρακτηριστικών, καθώς αποτελεί μια ευκολότερη και απλούστερη λύση για την εξόρυξη κρυφών πληροφοριών από τα σήματα του ΗΕΓ, όπως τα συχνотικά περιεχόμενα ή η συνδεσιμότητα μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, στοιχεία που δεν είναι εύκολα μετρήσιμα πριν μετασχηματιστούν οι τιμές των σημάτων τους από το πεδίο του χρόνου.

Θεωρητικά, θα μπορούσε να γίνει καλύτερη εκμάθηση τέτοιων βαθύτερων συσχετίσεων απευθείας από τις τιμές του σήματος, αν το μέγεθος του δικτύου LSTM αυξανόταν σημαντικά, προσθέτοντας περισσότερα επίπεδα ή/και κύτταρα μνήμης σε κάθε επίπεδο, δεδομένου ότι η πληροφορία στην είσοδο του δικτύου αυξάνεται κατά πολύ με την απευθείας χρήση των σημάτων του ΗΕΓ (από 1×643 σε 1280×18 ανά τμήμα 5 δευτερολέπτων). Ωστόσο, το υπολογιστικό κόστος της εκπαίδευσης πιο πολύπλοκων δικτύων LSTM αυξάνεται εκθετικά, απαιτώντας πολύ περισσότερο χρόνο, υπολογιστικούς πόρους, αλλά και δεδομένα, για την αποτελεσματική εκπαίδευση όλων των νέων παραμέτρων του δικτύου αντίστοιχα. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι και οι τρεις μελέτες που χρησιμοποίησαν τα σήματα του ΗΕΓ

απευθείας για ταξινόμηση είχαν ως στόχο την ανίχνευση των κρίσεων από το ΗΕΓ. Οι κυματομορφές των σημάτων του ΗΕΓ κατά τη διάρκεια των κρίσεων εμφανίζουν εμφανείς διαφορές στη μορφολογία τους, σε σχέση με τις αντίστοιχες αλλαγές που αναμένονται μεταξύ προκριτικών και μεσοκριτικών τμημάτων, με αποτέλεσμα η ταξινόμηση να είναι εν γένει ένα πιο απλό πρόβλημα στην ανίχνευση των κρίσεων. Για αυτό ίσως και να μην υπάρχουν στη βιβλιογραφία αντίστοιχες μελέτες για την πρόβλεψη κρίσεων απευθείας από τις τιμές του ΗΕΓ, καθώς όπως φαίνεται και από το Σχήμα 40, τα αποτελέσματα δεν είναι ενθαρρυντικά για μια τέτοια προσέγγιση.

3.5 Αποτελέσματα αξιολόγησης - Βάση δεδομένων CHB-MIT

Η προτεινόμενη μεθοδολογία πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων αξιολογείται χρησιμοποιώντας καταγραφές από τη βάση δεδομένων CHB-MIT (βλ. Πίνακας 4) και τέσσερα διαφορετικά παράθυρα διάρκειας προκριτικής περιόδου, στα 15, 30, 60 και 120 λεπτά πριν από το σημείο έναρξης της κρίσης. Το δίκτυο LSTM εκπαιδεύεται και αξιολογείται ξεχωριστά για την πρόβλεψη των κρίσεων σε κάθε περίπτωση της βάσης CHB-MIT. Όπως και στην προκαταρκτική ανάλυση, αξιολογείται η επίπτωση της επιλογής διαφορετικού μήκους ακολουθίας εισόδου του δίκτυο LSTM στην ακρίβεια της πρόβλεψης. Η ανισορροπία μεταξύ των διαθέσιμων τμημάτων στις δύο κλάσεις επιλύεται διαιρώντας τα μεσοκριτικά τμήματα σε μικρότερες υποομάδες, με μέγεθος ίσο με της προκριτικής κλάσης και τα αποτελέσματα που θα παρουσιαστούν δηλώνουν τη μέση τιμή από τις μετρήσεις σε όλες τις υποομάδες.

Προκειμένου να επιτευχθεί μιας πιο πλήρους αξιολόγησης, παρέχονται αποτελέσματα τόσο για την περίπτωση της αξιολόγησης με βάση τα τμήματα του ΗΕΓ (segment-based evaluation) όσο και στην ικανότητα πρόβλεψης θεωρώντας τις κρίσεις ως γεγονότα (event-based evaluation). Για να υπολογιστεί η απόδοση του μοντέλου, ορίζονται οι ακόλουθες παράμετροι ταξινόμησης των δειγμάτων ως:

- Αληθώς θετικά (True Positives, TP): ο αριθμός των προκριτικών τμημάτων που ταξινομούνται σωστά ως προκριτικά.
- Αληθώς αρνητικά (True Negatives, TN): ο αριθμός των μεσοκριτικών τμημάτων που ταξινομούνται σωστά ως μεσοκριτικά.
- Ψευδώς θετικά (False Positives, FP): ο αριθμός των προκριτικών τμημάτων

που ταξινομούνται λανθασμένα ως μεσοκριτικά.

- Ψευδώς αρνητικά (False Negatives, FN): ο αριθμός των μεσοκριτικών τμημάτων που ταξινομούνται λανθασμένα ως προκριτικά.

Για την αξιολόγηση με βάση τα τμήματα του ΗΕΓ, από τις παραπάνω τιμές υπολογίζονται έπειτα η ευαισθησία (sensitivity) και η ειδικότητα (specificity) του μοντέλου ως:

$$\text{ευαισθησία (sensitivity)} = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (34)$$

$$\text{ειδικότητα (specificity)} = \frac{TN}{TN + FP}. \quad (35)$$

Για την αξιολόγηση της πρόβλεψης βάσει γεγονότων, η κάθε κρίση αντιμετωπίζεται ως ένα ανεξάρτητο γεγονός και η ευαισθησία ορίζεται ως το ποσοστό κρίσεων που προβλέφθηκαν επιτυχώς, προς το συνολικό αριθμό των κρίσεων για κάθε μια από τις 24 περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT. Για να θεωρηθεί ότι μια κρίση προβλέφθηκε επιτυχώς, θα πρέπει να ταξινομηθεί τουλάχιστον ένα από τα προκριτικά της τμήμα ως προκριτικό από τον ταξινομητή. Στην αξιολόγηση βάσει γεγονότων χρησιμοποιείται και ο ρυθμός λανθασμένων προβλέψεων (False Prediction Rate, FPR), ο οποίος δηλώνει τον αριθμό των λάθος προβλέψεων ανά ώρα ΗΕΓ.

3.5.1 Αξιολόγηση του μήκους ακολουθίας εισόδου

Καθώς το μήκος της ακολουθίας εισόδου του δικτύου LSTM επηρεάζει σημαντικά την ακρίβεια της πρόβλεψης από ασθενή σε ασθενή, αξιολογείται σε αυτή την ενότητα ποιος είναι ο μικρότερος δυνατός αριθμός τμημάτων ΗΕΓ που απαιτούνται για κάθε περίπτωση της βάσης CHB-MIT, ώστε να είναι σε θέση το σύστημα να προβλέψει όλες τις κρίσεις με τον μικρότερο δυνατό αριθμό λάθος προβλέψεων. Για να συμβεί αυτό θα πρέπει κατά την εκπαίδευσή του, το μοντέλο να ελέγχει πολλαπλά μήκη ακολουθίας μέχρι να φτάσει σε ένα σημείο που οποιαδήποτε αύξηση δεν επιφέρει περαιτέρω βελτίωση. Μεταβάλλοντας το μήκος της ακολουθίας εισόδου του δικτύου LSTM (από 1-50 τμήματα) ξεχωριστά κατά την εκπαίδευση με τα αντίστοιχα δεδομένα για κάθε μια από τις 24 περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 20. Η αξιολόγηση περιλαμβάνει τα αποτελέσματα και για τα τέσσερα προκριτικά παράθυρα που εξετάζονται, με διάρκεια από 15 λεπτά έως

2 ώρες. Για κάθε προκριτική περίοδο, η αξιολόγηση βάσει της ταξινόμησης κατά τμήματα παρουσιάζεται στον Πίνακα 20 υπό τον όρο "Τμήματα", ενώ τα αποτελέσματα της αξιολόγησης ως προς την ακρίβεια των προβλέψεων των κρίσεων παρουσιάζεται ως "Γεγονότα", αντίστοιχα. Η στήλη "Μήκος ακολουθίας" περιέχει τον ελάχιστο αριθμό τμημάτων που απαιτείται στην ακολουθία εισόδου του δικτύου LSTM για να ελαχιστοποιηθεί ο ρυθμός των λάθος προβλέψεων (FPR) ανά ασθενή της βάσης δεδομένων.

Εξετάζοντας αρχικά την επίδοση της πρόβλεψης κρίσεων βάσει γεγονότων, καθώς είναι και η πιο συνήθης μορφή ανάλυσης μεθοδολογιών πρόβλεψης κρίσεων, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι όλες οι κρίσεις της βάσης δεδομένων CHB-MIT προβλέφθηκαν επιτυχώς με 100% ευαισθησία, ανεξαρτήτως της διάρκειας της προκριτικής περιόδου. Αντιθέτως, ο ρυθμός των λάθος προβλέψεων (FPR) φαίνεται να μεταβάλλεται αρκετά από περίπτωση σε περίπτωση, αλλά και από τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου. Οι λανθασμένες προβλέψεις βρέθηκαν σαφώς περισσότερες θέτοντας τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου στα 15 λεπτά με 0,107 λάθος προβλέψεις ανά ώρα καταγραφής ΗΕΓ, κατά μέσο όρο. Μεγαλώνοντας τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου στα 30 λεπτά, ο ρυθμός μειώνεται σημαντικά σε 0,063 λάθη/ώρα, και ακολουθώντας φθίνουσα πορεία σε 0,032 λάθη/ώρα στα 60 λεπτά και 0,02 λάθη/ώρα στα 120 λεπτά προκριτικής περιόδου αντίστοιχα. Κρίνοντας από τη μείωση της τιμής FPR, η πρακτική διάρκεια της προκριτικής περιόδου για τους ασθενείς της βάσης φαίνεται να είναι περίπου στη μία ώρα, καθώς κάθε διπλασιασμός της διάρκειάς της μέχρι εκείνο το σημείο οδηγούσε αντίστοιχα σε υποδιπλασιασμό των λάθος προβλέψεων/ώρα, ενώ η περαιτέρω αύξηση στις 2 ώρες είχε πολύ μικρότερο αντίκτυπο.

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι βρέθηκαν αρκετές περιπτώσεις όπου είναι δυνατόν να προβλεφθούν όλες οι κρίσεις (δηλ. 100% ευαισθησία), χωρίς την εμφάνιση καμίας λάθος πρόβλεψης (δηλ. 0 FPR). Θέτοντας τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου στα 15 λεπτά, αυτό επετεύχθη σε 13 από τις 24 περιπτώσεις, ενώ αυξάνοντας τη διάρκεια στα 30 λεπτά βρέθηκαν δύο λιγότερες, με 11 στις 24 περιπτώσεις, παρά το γενικά χαμηλότερο μέσο όρο των λάθος προβλέψεων/ώρα στα 30 λεπτά. Μεγαλώνοντας περαιτέρω την διάρκεια σε μία και δύο ώρες, ο αριθμός αυτών των περιπτώσεων

Πίνακας 20. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση CHB-MIT Scalp EEG. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, FPR=Ρυθμός λάθος προβλέψεων.

A/A	Αριθμός κρίσεων	Διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Προκριτική περίοδος: 15 λεπτά						Προκριτική περίοδος: 30 λεπτά						Προκριτική περίοδος: 60 λεπτά						Προκριτική περίοδος: 120 λεπτά					
			Μήκος ακολουθίας	Τμήματα		Γεγονότα		Μήκος ακολουθίας	Τμήματα		Γεγονότα		Μήκος ακολουθίας	Τμήματα		Γεγονότα		Μήκος ακολουθίας	Τμήματα		Γεγονότα					
				Sens (%)	Spec (%)	Sens (%)	FPR (h ⁻¹)		Sens (%)	Spec (%)	Sens (%)	FPR (h ⁻¹)		Sens (%)	Spec (%)	Sens (%)	FPR (h ⁻¹)		Sens (%)	Spec (%)	Sens (%)	FPR (h ⁻¹)				
chb_01	7	40,5	20	100	100	100	0	15	100	100	100	0	20	100	100	100	0	15	100	100	100	0				
chb_02	3	35	30	100	100	100	0	30	100	100	100	0	30	100	100	100	0	25	100	100	100	0				
chb_03	7	38	50	100	98,11	100	0,26	50	99,63	100	100	0	40	99,21	100	100	0	15	100	100	100	0				
chb_04	4	156	45	99,96	99,05	100	0,15	40	98,87	99,31	100	0,12	45	99,96	99,92	100	0,01	35	99,97	99,97	100	0				
chb_05	5	39	50	99,28	97,85	100	0,31	35	99,74	99,49	100	0,10	45	99,64	100	100	0	45	99,65	100	100	0				
chb_06	10	66,5	50	98,18	97,33	100	0,37	40	99,06	99,06	100	0,16	50	99,37	98,85	100	0,16	50	99,87	98,80	100	0,13				
chb_07	3	67	40	100	100	100	0	50	100	99,89	100	0,01	50	100	99,89	100	0,01	30	99,94	99,75	100	0,06				
chb_08	5	20	20	100	100	100	0	10	100	100	100	0	30	100	100	100	0	30	99,75	100	100	0				
chb_09	4	68	40	98,85	99,21	100	0,13	45	99,5	99,5	100	0,07	30	99,86	99,86	100	0,03	30	100	100	100	0				
chb_10	7	50	30	100	100	100	0	20	99,77	99,82	100	0,06	40	99,29	99,88	100	0,02	30	99,91	99,91	100	0,02				
chb_11	3	35	20	100	100	100	0	15	100	100	100	0	25	100	100	100	0	25	100	100	100	0				
chb_12	27*	21*	45	100	100	100	0	30	99,14	100	100	0	20	100	100	100	0	35	99,71	100	100	0				
chb_13	12	33	45	100	100	100	0	30	100	99,87	100	0,03	35	100	100	100	0	25	99,89	100	100	0				
chb_14	8	26	40	90,97	95,6	100	0,73	45	94,54	96,17	100	0,54	45	95,88	98,08	100	0,27	40	98,72	99,36	100	0,08				
chb_15	20	40	50	98,24	98,83	100	0,15	45	98,21	98,75	100	0,17	40	99,03	98,55	100	0,22	45	99,50	100	100	0				
chb_16	10	19	35	99,42	99,71	100	0,05	45	98,79	99,6	100	0,05	40	99,68	100	100	0	40	99,68	99,68	100	0,05				
chb_17	3	21	25	100	100	100	0	10	99,93	100	100	0	15	100	100	100	0	15	99,89	100	100	0				
chb_18	6	35,5	50	99,19	99,19	100	0,11	35	99,17	99,86	100	0,03	35	99,57	99,71	100	0,06	40	99,83	99,49	100	0,08				
chb_19	3	30	25	100	100	100	0	25	100	100	100	0	35	100	100	100	0	35	100	100	100	0				
chb_20	8	27,5	15	100	100	100	0	10	100	100	100	0	10	100	100	100	0	5	100	100	100	0				
chb_21	4	33	50	100	99,78	100	0,03	35	99,85	100	100	0	30	99,74	100	100	0	35	100	100	100	0				
chb_22	3	31	40	100	100	100	0	40	100	100	100	0	30	99,86	100	100	0	30	100	100	100	0				
chb_23	7	26,5	25	99,58	100	100	0	40	100	99,78	100	0,04	15	100	100	100	0	10	100	100	100	0				
chb_24	16	21	45	99	98	100	0,28	30	98,74	99,24	100	0,14	40	100	100	100	0	25	99,78	99,78	100	0,05				
Μέση τιμή:				99,28	99,28	100	0,107		99,37	99,60	100	0,063		99,63	99,78	100	0,032		99,84	99,86	100	0,02				

* Απόρριψη αρχείων "chb12_27-29.edf" εξαιτίας διαφορετικού μοντέλου καταγραφής καναλιών.

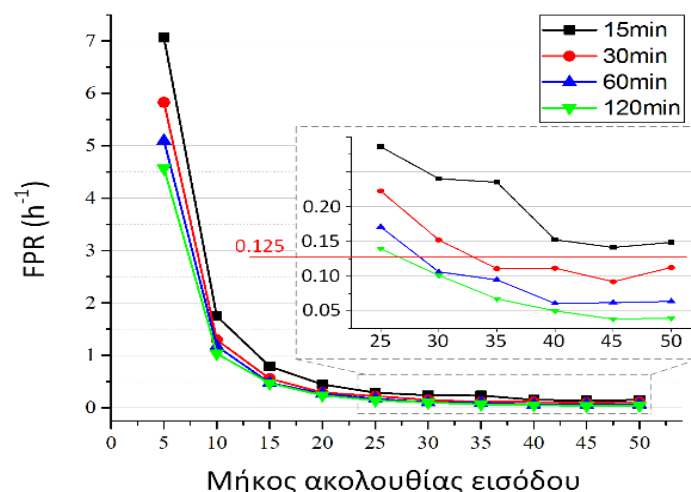
αυξήθηκε σε 16 και 17 από το σύνολο των 24 της βάσης αντίστοιχα, κάτι που υποδηλώνει ότι ακόμη και πιο μακρινά τμήματα του ΗΕΓ από το σημείο έναρξης της κρίσης περιέχουν χρήσιμη πληροφορία σχετικά με την επερχόμενη κρίση.

Συνεχίζοντας με την αξιολόγηση βάσει τμημάτων και θέτοντας τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου στα 15 λεπτά, τα τμήματα του ΗΕΓ ταξινομούνται κατά μέσο όρο με 99,28% ευαισθησία και ειδικότητα. Παρόμοια επίπεδα λαμβάνονται και για το προκριτικό παράθυρο των 30 λεπτών, με την απόδοση ταξινόμησης να φτάνει το 99,37% και 99,6% για τις μέσες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας αντίστοιχα. Αυξάνοντας περεταίρω τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου στα 60 λεπτά, οι δύο μετρικές παρουσιάζουν οριακή βελτίωση, με τη μέση τιμή της ευαισθησίας στο 99,63% και της ειδικότητας στο 99,78%. Τέλος, η μικρή αυξητική τάση στην ακρίβεια ταξινόμησης συνεχίζεται και στο προκριτικό παράθυρο των δύο ωρών, με τα αποτελέσματα να δείχνουν τη μέση ευαισθησία στο 99,63% και τη μέση ειδικότητα στο 99,78% και από τις 24 περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT.

3.5.2 Αξιολόγηση με προκαθορισμένο μήκος αλληλουχίας εισόδου

Παρότι η αξιολόγηση του αριθμού των τμημάτων του ΗΕΓ έδωσε πολύ καλά αποτελέσματα στην ακρίβεια πρόβλεψης, απαιτεί περισσότερο χρόνο κατά την εκπαίδευση του μοντέλου σε κάθε ασθενή. Για αυτό εξετάζεται σε αυτή την ενότητα ως εναλλακτική η χρήση ενός βέλτιστου προκαθορισμένου μήκους αλληλουχίας εισόδου, που να μπορεί να λειτουργήσει ικανοποιητικά σε όλους τους ασθενείς. Ενώ, όλες οι κρίσεις μπορούν να προβλεφθούν με επιτυχία ανεξαρτήτως του μήκους αλληλουχίας (τα αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται καθώς δεν παρέχουν κάποια αξιολογητική πληροφορία), η ανάλυση του ρυθμού των λάθους προβλέψεων/ώρα (FPR) δείχνει ότι ο αριθμός των λάθους προβλέψεων επηρεάζεται σημαντικά από το μήκος της αλληλουχίας εισόδου του δικτύου LSTM. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 41, το μήκος είναι αντιστρόφως ανάλογο προς τη μέση τιμή του FPR των 24 περιπτώσεων της βάσης CHB-MIT (δηλ. μεγαλύτερο μήκος, χαμηλότερος ρυθμός λαθών/ώρα).

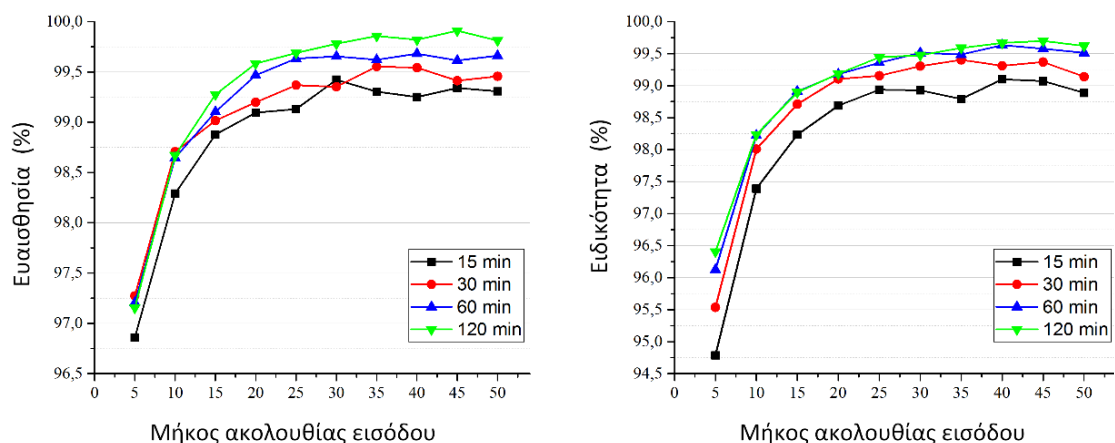
Ο άξονας γ στο Σχήμα 41 δείχνει τη μέση τιμή του FPR όπως προκύπτει από τις 24 περιπτώσεις της βάσης δεδομένων για το αντίστοιχο μήκος αλληλουχίας, χωριστά για κάθε προκριτική διάρκεια. Η ελάχιστη τιμή λάθους προβλέψεων ανά ώρα επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας 45 τμήματα ως είσοδος στο δίκτυο LSTM, με 0,141



Σχήμα 41. Μεταβολή της μέσης τιμής του FPR από όλες τις περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT καθώς αυξάνεται το μήκος αλληλουχίας.

λάθη/ώρα, 0,092 λάθη/ώρα και 0,038 λάθη/ώρα, θέτοντας τη διάρκεια της προκριτική περιόδου στα 15, 30 και 120 λεπτά, αντίστοιχα. Μόνο για την προκριτική διάρκεια των 60 λεπτών, η χαμηλότερη τιμή FPR επετεύχθη με 40 τμήματα, αλλά η διαφορά μεταξύ των δύο τιμών είναι πρακτικά αμελητέα, καθώς μετρήθηκε σε 0,061 και 0,062 λάθη/ώρα για 40 και 45 τμήματα αλληλουχίας εισόδου, αντίστοιχα. Έτσι, με βάση τα αποτελέσματα από το Σχήμα 41, το μήκος αλληλουχίας στα 45 τμήματα μπορεί να δώσει το χαμηλότερο ρυθμό λανθασμένων προβλέψεων, εάν το μοντέλο δεν καθορίσει την τιμή αυτή για κάθε ασθενή ανεξάρτητα, για να μειωθεί ο απαιτούμενος χρόνος εκπαίδευσης. Πρακτικά, οποιοσδήποτε αριθμός τμημάτων πάνω από 30 παρέχει παρόμοια επίπεδα πρόβλεψης κρίσεων, καθώς η καμπύλη του ρυθμού λαθών/ώρα σχεδόν ευθυγραμμίζεται για μεγαλύτερες τιμές. Τέλος, μόνο για την προκριτική διάρκεια των 15 λεπτών το δίκτυο LSTM δεν καταφέρνει να δώσει FPR μικρότερο από 0,125 λάθη/ώρα (δηλ. 3 λάθος προβλέψεις τη μέρα), τιμή η οποία θεωρείται ως ένα ποιοτικό όριο αποδεκτής απόδοσης στην βιβλιογραφία. Αντιθέτως, για τις άλλες τρεις περιόδους, το μοντέλο είναι σε θέση να αποδώσει εντός αυτού του ορίου για όλα τα μήκη αλληλουχίας από 35 τμήματα και πάνω, και με καλύτερες επιδόσεις καθώς αυξάνεται η διάρκεια της προκριτικής περιόδου.

Τα αντίστοιχα αποτελέσματα της αξιολόγησης βάσει τμημάτων με τις μέσες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας ως προς το μήκος αλληλουχίας παρουσιάζονται στο Σχήμα 42 και για τα 4 παράθυρα προκριτικής διάρκειας. Συνολικά, τα γραφήματα



Σχήμα 42. Μεταβολή της μέσης ευαισθησίας (αριστερά) και της ειδικότητας (δεξιά) από όλες τις περιπτώσεις της βάσης CHB-MIT καθώς αυξάνεται το μήκος αλληλουχίας.

δείχνουν ότι τόσο η μέση ευαισθησία όσο και η μέση ειδικότητα αυξάνονται με την αύξηση του μήκους αλληλουχίας εισόδου, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου. Η υψηλότερη τιμή της μέσης ευαισθησίας βρέθηκε σε παρόμοια επίπεδα, φτάνοντας το 99,42%, 99,55%, 99,68% και 99,91% για 15, 30, 60 και 120 λεπτά, αντίστοιχα, και με τις τιμές του μήκους ακολουθίας μεταξύ 30-45 τμημάτων. Αντίστοιχη συμπεριφορά παρατηρείται και για την μέση ειδικότητα ανά μήκος αλληλουχίας, όπως φαίνεται στα δεξιά του Σχήματος 42. Οι μέγιστες μέσες τιμές ειδικότητας από τις 24 περιπτώσεις της βάσης δεδομένων λαμβάνονται στο ίδιο εύρος τιμών μήκους αλληλουχίας εισόδου μεταξύ 30-45 τμημάτων. Η μέγιστη μετρούμενη τιμή ειδικότητας έφτασε το 99,1%, 99,4%, 99,63% και 99,7% θέτοντας την προκριτική διάρκεια σε 15, 30, 60 και 120 λεπτά, αντίστοιχα.

Συνολικά, οι γραφικές παραστάσεις από τα Σχήματα 41 και 42 φανερώνουν ότι η ικανότητα πρόβλεψης του μοντέλου φτάνει κοντά στα μέγιστα επίπεδα για όλα τα προκριτικά παράθυρα για μήκος αλληλουχίας εισόδου 30 τμημάτων, καθώς περεταίρω αύξηση δεν οδηγεί σε σημαντικά καλύτερες αποδόσεις σε όλες τις επιμέρους μετρικές αξιολόγησης. Αυτό αποτυπώνεται και από τη μεταβολή των τιμών της μέση ευαισθησίας και ειδικότητας στο Σχήμα 42, οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 0,2% σε σχέση με τις αντίστοιχες μέγιστες τιμές τους, με αποτέλεσμα οποιαδήποτε επιλογή τμημάτων μεταξύ 30-50 να παρέχει παρόμοια απόδοση.

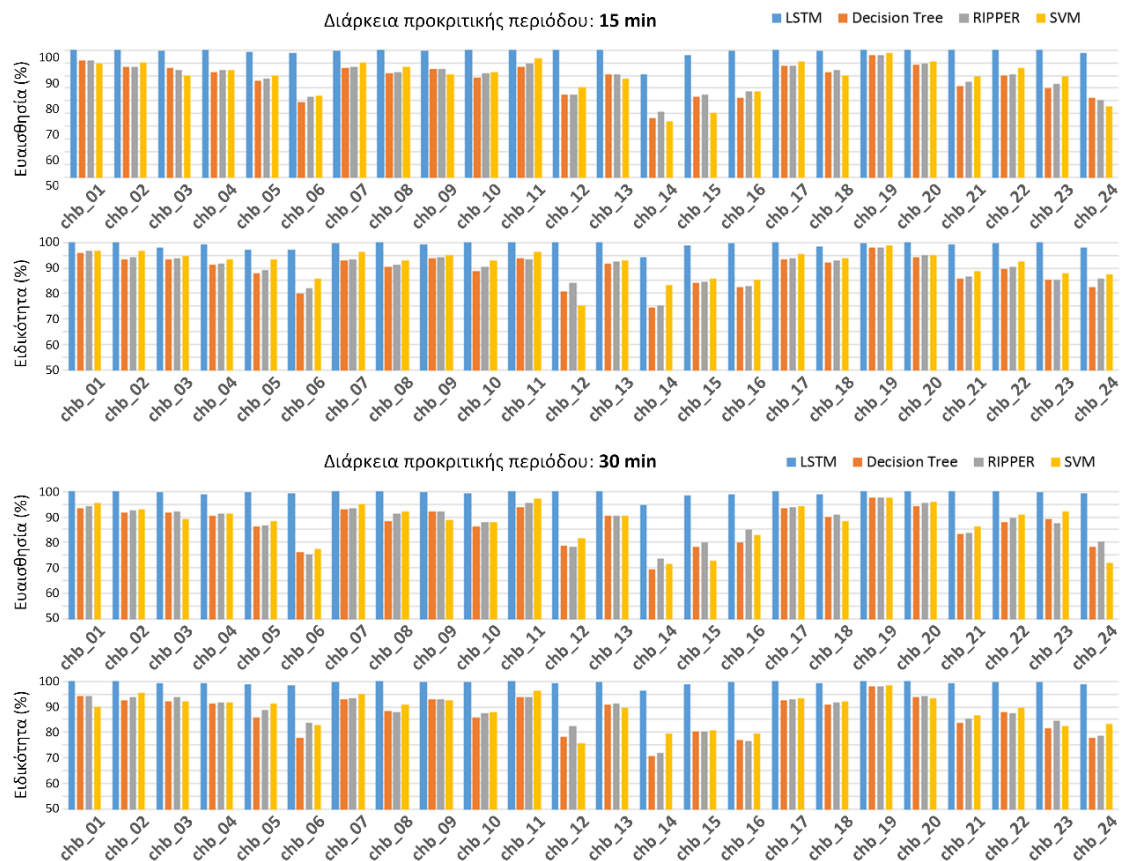
3.6 Σύγκριση με απλούς αλγορίθμους μηχανικής μάθησης

Τα πλεονεκτήματα της εισαγωγής μεθόδων βαθιάς μάθησης στο πεδίο της

πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων με το προτεινόμενο μοντέλο LSTM, φαίνονται κατά τη σύγκριση με παραδοσιακούς αλγόριθμους ταξινόμησης, χρησιμοποιώντας το ίδιο σύνολο εξαγόμενων χαρακτηριστικών [206]. Η σύγκριση περιλαμβάνει ταξινομητές που βασίζονται σε: (α) Δέντρα απόφασης (Decision Trees, DT) χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο C4.5 [223], (β) στην εξαγωγή κανόνων ταξινόμησης με βάση τον αλγόριθμο Repeated Incremental Pruning to Produce Error Reduction (RIPPER) [224], και (γ) Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (SVM) που είναι ίσως και ο πιο δημοφιλής ταξινομητής [225]. Πριν από την ταξινόμηση εφαρμόζεται ένα στάδιο επιλογής χαρακτηριστικών χρησιμοποιώντας φίλτρα που βασίζονται στη στατιστική ανάλυση [226], προκειμένου να αφαιρεθούν χαρακτηριστικά που δεν έχουν καλή συσχέτιση με τις δύο κλάσεις ή υψηλή συσχέτιση μεταξύ τους. Οι τρεις ταξινομητές καθώς και ο αλγόριθμος επιλογής χαρακτηριστικών υλοποιήθηκαν με τη χρήση των συναρτήσεων του ανοιχτού λογισμικού WEKA [227].

Η αξιολόγηση γίνεται βάσει τμημάτων υπολογίζοντας την ευαισθησία και την ειδικότητα, όπως και με το δίκτυο LSTM προηγουμένως. Η ανισοκατανομή μεταξύ των δειγμάτων των δύο κλάσεων αντιμετωπίζεται χωρίζοντας τα μεσοκριτικά διαστήματα σε υποομάδες όπως παρουσιάστηκε παραπάνω, ενώ και η αξιολόγηση στην κάθε υποομάδα τα αντίστοιχα προκριτικά τμήματα γίνεται με τη μέθοδο stratified 10-fold cross-validation. Επίσης, η διάρκεια της προκριτικής περιόδου μεταβάλλεται από 15 λεπτά έως 2 ώρες, χρησιμοποιώντας τα ίδια παράθυρα. Για τη σύγκριση με τους παραδοσιακούς αλγόριθμους από την πλευρά του δικτύου LSTM χρησιμοποιούνται τα αποτελέσματα από την ενότητα 3.5.2 χωρίς την προσαρμογή του μήκους αλληλουχίας ανά ασθενή, ενώ ο αριθμός των τμημάτων στην είσοδο του LSTM ορίζεται σε 35. Λόγω περιορισμών χώρου, τα αποτελέσματα της σύγκρισης των τεσσάρων ταξινομητών παρουσιάζονται ξεχωριστά για την προκριτική διάρκεια των 15 και 30 λεπτών στο Σχήμα 43 και των 60 και 120 λεπτών στο Σχήμα 44.

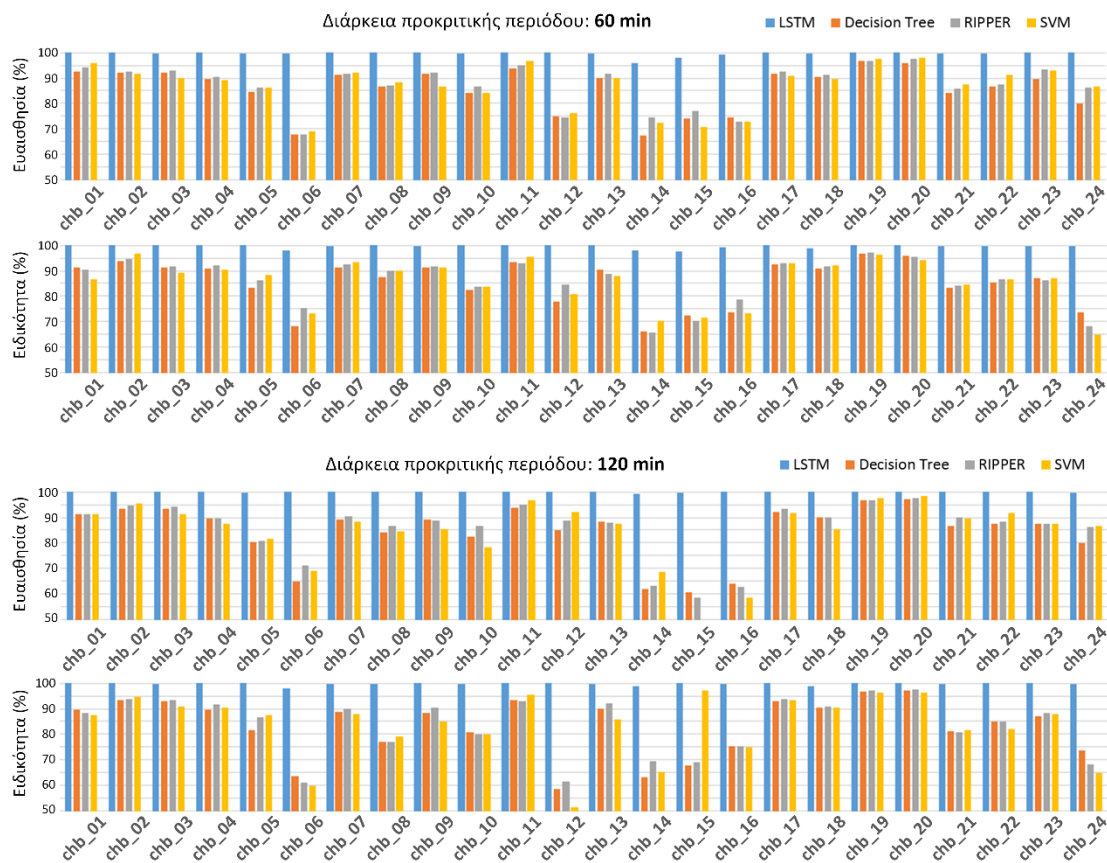
Θέτοντας λοιπόν τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου στα 15 λεπτά, η ευαισθησία του δικτύου LSTM έφτασε κατά μέσο, από τις 24 περιπτώσεις, το 99,3%, τιμή σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με το 88,68%, 89,36% και 89,37% που απέδωσαν οι αλγόριθμοι DT, RIPPER και SMV, αντίστοιχα. Οι διαφορές στη μέση ειδικότητα βρέθηκαν σε παρόμοια επίπεδα, με το δίκτυο LSTM να φτάνει το 98,79%, έχοντας



Σχήμα 43. Σύγκριση της μέσης ευαισθησίας και ειδικότητας μεταξύ των ταξινομητών LSTM, DT, RIPPER και SVM για διάρκεια προκριτικής περιόδου στα 15 και 30 λεπτά.

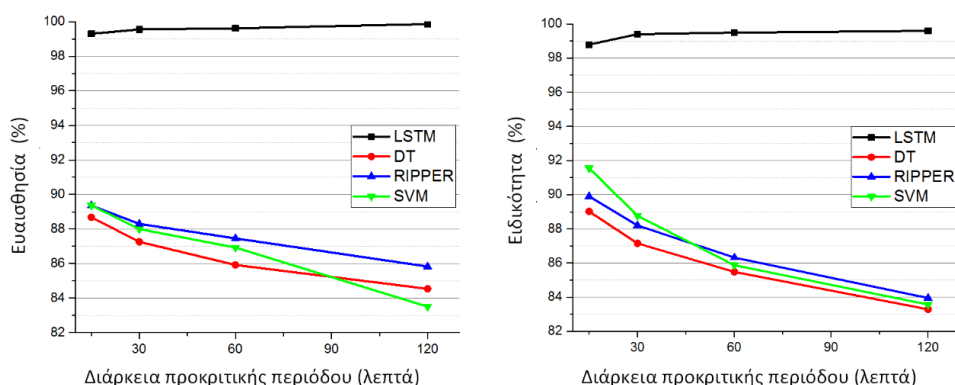
σαφές προβάδισμα συγκριτικά με το 89,02% για DT, 89,9% για τον αλγόριθμο RIPPER και 91,55% για SVM. Διπλασιάζοντας την διάρκεια της προκριτικής περιόδου στα 30 λεπτά, η απόδοση του LSTM βελτιώθηκε ελαφρώς, καθώς οι μέσες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας έφτασαν το 99,55% και 99,4%, αντίστοιχα. Από την άλλη μεριά, παρατηρείται μείωση στην απόδοση όλων των άλλων αλγορίθμων, με τις μέσες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας να μειώνονται σε 87,26% και 87,15% για DT, σε 88,3% και 88,2% για τον RIPPER και σε 88% και 88,77% για SVM.

Συνολικά, με τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου στα 15 λεπτά, το δίκτυο LSTM βρέθηκε ότι προσφέρει κατά μέσο όρο +9,93-10,62% καλύτερη ευαισθησία και +7,24-9,77% καλύτερη ειδικότητα σε σύγκριση με τους τρεις παραδοσιακούς ταξινομητές. Η διαφορά αυτή διευρύνεται με στην προκριτική περίοδο στα 30 λεπτά λόγω της χαμηλότερης απόδοσης των παραδοσιακών ταξινομητών, με αποτέλεσμα το δίκτυο LSTM να αυξάνει το προβάδισμά σε +11,25-12,29% για την ευαισθησία και +10,63-12,25% για την ειδικότητα.



Σχήμα 44. Σύγκριση της μέσης ευαισθησίας και ειδικότητας μεταξύ των ταξινομητών LSTM, DT, RIPPER και SVM για διάρκεια προκριτικής περιόδου στα 60 και 120 λεπτά.

Παρόμοια συμπεριφορά παρατηρείται και στο Σχήμα 44 όταν η προκριτική περίοδος επεκτείνεται σε 60 και 120 λεπτά πριν από την έναρξη κάθε κρίσης. Για τα 60 λεπτά, ο μέσος όρος ευαισθησίας και εξειδίκευσης μειώθηκε σε 85,92% και 85,48% για DT, σε 87,46% και 86,32% για τον RIPPER, και σε 86,93% και 85,87% για SVM, αντίστοιχα. Αντιθέτως, η απόδοση του δικτύου LSTM εμφάνισε και πάλι μικρή αύξηση, με τη μέση ευαισθησία να μεταβαίνει στο 99,62% και να είναι συγκριτικά +12,16-13,7% υψηλότερη, και τη μέση ειδικότητα να φτάνει στο 99,49%, όντας μεταξύ +13,17-14,01% υψηλότερη. Τέλος, θέτοντας τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου στα 120 λεπτά, το δίκτυο LSTM έδωσε τις μέγιστες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας με 99,86% και 99,59%, κατά μέσο όρο από τις 24 περιπτώσεις της βάσης δεδομένων CHB-MIT. Συγκριτικά οι υπόλοιποι ταξινομητές συνέχισαν να εμφανίζουν πτωτική τάση με 84,54%, 85,83% και 83,51% μέσες τιμές ευαισθησία και 83,29%, 83,95% και 83,57% μέσες τιμές ειδικότητας για τον DT, RIPPER και SVM, αντίστοιχα. Έτσι, το προβάδισμα του δικτύου LSTM αυξήθηκε ακόμη πιο πολύ προσφέροντας κατά μέσο



Σχήμα 45. Μεταβολή της μέσης ευαισθησίας και ειδικότητας των ταξινομητών LSTM, DT, RIPPER και SVM με την αύξηση της προκριτικής περιόδου.

όρο από τις 24 περιπτώσεις, με +14,03-16,35% υψηλότερη ευαισθησία και +15,64-16,3% υψηλότερη ειδικότητα. Οι μεταβολές στη μέση τιμή ευαισθησίας και ειδικότητας ανά ταξινομητή ως προς τη διάρκεια της προκριτικής περιόδου απεικονίζεται γραφικά για όλες τις περιπτώσεις στο Σχήμα 45.

3.7 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία

Η σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας με τη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζεται στον Πίνακα 21. Η σύγκριση επικεντρώνεται σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η ίδια βάση δεδομένων (δηλ. CHB-MIT Scalp EEG Database), δεδομένου ότι είναι η μοναδική ανοιχτή βάση δεδομένων ΗΕΓ που περιέχει συνεχείς καταγραφές, επιτρέποντας έτσι την απευθείας σύγκριση των αποτελεσμάτων. Το προτεινόμενο μοντέλο LSTM έδωσε καλύτερα αποτελέσματα πρόβλεψης κρίσεων από όλες τις προηγούμενες μεθοδολογίες που είχαν αξιολογηθεί κατά το παρελθόν με το ίδιο σύνολο δεδομένων, χρησιμοποιώντας παρόμοια διάρκεια προκριτικής περιόδου. Τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά και το μοντέλο ταξινόμησης που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη παρουσιάζονται επίσης στον Πίνακα 21. Οι μελέτες που δεν χρησιμοποίησαν κάποιο αλγόριθμο ταξινόμησης αλλά βασίστηκαν σε κανόνες για την πρόβλεψη των κρίσεων σημειώνονται με '-'. Με εξαίρεση τα χαρακτηριστικά της θεωρίας γράφων, τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν στη παρούσα ανάλυση είχαν προηγουμένως χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, ενώ οι προηγούμενες μελέτες δεν χρησιμοποίησαν μεγάλο αριθμό από χαρακτηριστικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματά της παρούσας αξιολόγησης, ο συνδυασμός τους προσφέρει ένα σημαντικό

Πίνακας 21. Σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας πρόβλεψης κρίσεων με προηγούμενες μελέτες. SVM=Support Vector Machine, CNN=Convolutional Neural Networks, LDA=Linear Discriminant Analysis, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, FPR=ρυθμός λάθος προβλέψεων ανά ώρα καταγραφής.

Μελέτη	Βάση δεδομένων	Αριθμός ασθενών	Αριθμός κρίσεων	Συνολική διάρκεια ΗΕΓ (ώρες)	Εξαγόμενα χαρακτηριστικά	Ταξινομητής	Sens (%)	Spec (%)	FPR (h ⁻¹)	Προκριτική διάρκεια (λεπτά)
Cho <i>et al.</i> , 2017 [232]	CHB-MIT	21	65	10,83	Συγχρονισμός φάσης	SVM	82,44*	82,76	-	5
Zhang και Parhi, 2016 [233]	CHB-MIT	17	78	647	Απόλυτη/Σχετική κατανομή ενέργειας	SVM	98,68	-	0,046	60
Myers <i>et al.</i> , 2016 [234]	CHB-MIT	10	31	62	Συγχρονισμός φάσης και πλάτους	-	77,00	-	0,17	60
Zandi <i>et al.</i> , 2013, [199]	CHB-MIT	3	18	273	Αριθμός μηδενικών διαβάσεων, συντελεστής ομοιότητας/ανομοιότητας	-	83,81	-	0,165	40
	Ιδιωτικά δεδομένα	17	68	289	Αριθμός μηδενικών διαβάσεων, συντελεστής ομοιότητας/ανομοιότητας	-	91,20	-	0,07	40
Chu <i>et al.</i> , 2017 [235]	CHB-MIT	13	125	434,6	Μετασχηματισμός Fourier, Περιοδόγραμμα	-	83,33	-	0,392	86
	Ιδιωτικά δεδομένα	3	18	148,4	Μετασχηματισμός Fourier, Περιοδόγραμμα	-	77,78	-	0,483	86
Truong <i>et al.</i> , 2017 [203]	CHB-MIT	13	64	311,4	Εικόνες φάσματος με Μετασχηματισμό STFT	CNN	81,20	-	0,16	5
Khan <i>et al.</i> , 2017 [204]	CHB-MIT	15	18	70,5	Διακριτός Μετασχηματισμός με Wavelets	CNN	83,33	-	0,147	10
	Ιδιωτικά δεδομένα	12	15	24,25	Διακριτός Μετασχηματισμός με Wavelets	CNN	93,33	-	0,128	10
Alotaiby <i>et al.</i> , 2017 [231]	CHB-MIT	24	170	982,9	Ιδιοτιμές πινάκων συνδιακύμανσης	LDA	81,00	61,00	0,47	60
							87,00	51,00	0,4	90
							89,00	37,00	0,39	120
Προτεινόμενη μεθοδολογία	CHB-MIT	24	185	979,9	Στατιστικές τιμές, Αριθμός μηδενικών διαβάσεων, Διακριτός Μετασχημ. με Wavelet, Κατανομή ενέργειας, Περιοδόγραμμα, συσχέτιση μεταξύ καναλιών, Θεωρία γράφων	LSTM	100 / 99,28*	99,28	0,11	15
							100 / 99,38*	99,60	0,06	30
							100 / 99,63*	99,78	0,03	60
							100 / 99,84*	99,86	0,02	120

* Αξιολόγηση βάσει τμημάτων

πλεονέκτημα, καθώς ο εξαγόμενος χώρος χαρακτηριστικών περιέχει περισσότερη και ουσιαστική πληροφορία.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, στη παρούσα διατριβή εισάγονται για πρώτη φορά μοντέλα βαθιάς μάθησης που βασίζονται στα δίκτυα LSTM για εφαρμογές πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων, καθώς μόνο συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN) είχαν προηγουμένως μελετηθεί [203, 204], προσφέροντας σαφώς χαμηλότερα επίπεδα στην ακρίβεια πρόβλεψης των κρίσεων. Εκτός από την πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων από το ΗΕΓ, η υπεροχή των δικτύων LSTM σε σχέση με τα δίκτυα CNN είχε πρόσφατα αναφερθεί και σε διαφορετικές εφαρμογές γύρω από την ανάλυση του ΗΕΓ [228-230]. Συγκριτικά με πιο απλά μοντέλα ταξινόμησης αλλά και μεθοδολογίες που βασίστηκαν σε κανόνες ανάλογα με τις δυναμικές αλλαγές στο ΗΕΓ, το προτεινόμενο δίκτυο LSTM εμφανίζει συνολικά εξίσου σημαντικά υψηλότερη απόδοση στην ακρίβεια πρόβλεψης των κρίσεων. Θα πρέπει να σημειωθεί επίσης, ότι κατά την αξιολόγηση της προτεινόμενης μεθοδολογίας χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά οι περισσότερες εκ των διαθέσιμων κρίσεων της βάσης δεδομένων CHB-MIT, στοχεύοντας σε μια όσο το δυνατόν πιο πλήρη αξιολόγηση, καθώς εκτός από τη μελέτη του Alotaiby και των συνεργατών του [231], στην πλειονότητα των υπόλοιπων μελετών χρησιμοποιήθηκε μόνο ένα μικρό υποσύνολο των ασθενών, των διαθέσιμων καταγραφών ΗΕΓ, αλλά και του συνόλου των κρίσεων.

Κεφάλαιο 4. Συστήματα υποστήριξης απόφασης για την αξιολόγηση ασθενών με νόσο Parkinson

4.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

4.2 Υποστήριξη απόφασης κατηγοριοποίησης ασθενών στην κλίμακα Hoehn & Yahr

4.3 Αξιολόγηση με τη βάση δεδομένων PPMI

4.4 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία

Η διαχείριση των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο Parkinson, απαιτεί συνεχή παρακολούθηση των συμπτωμάτων τους, λόγω της συνεχούς μεταβολής τους. Για το σκοπό αυτό έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια για την ανάπτυξη συστημάτων που έχουν ως στόχο να βοηθήσουν στην παρακολούθηση των ασθενών και την αξιολόγηση της κατάστασής τους με αλγορίθμους εποπτείας και αξιολόγησης των δεδομένων που συλλέγονται, ώστε να αναπτυχθούν έξυπνα μοντέλα που αντιλαμβάνονται τις αλλαγές αυτές και αντιδρούν κατάλληλα [236]. Ένα κομμάτι αυτών των έξυπνων συστημάτων είναι τα συστήματα υποστήριξης απόφασης (Decision Support Systems, DSS), τα οποία εισήχθησαν ως μέσα ψηφιακής αναπαράστασης καλών πρακτικών. Υπό αυτή την έννοια, τα συστήματα DSS κωδικοποιούν πληροφορίες που τους επιτρέπουν να κάνουν εκτιμήσεις για πιθανά αποτελέσματα/σενάρια, αναλύοντας ένα διαθέσιμο σύνολο δεδομένων εισόδου ή τη διαθέσιμη ιατρική γνώση.

Τα συστήματα υποστήριξης απόφασης σχεδιάζονται με δύο διαφορετικές προσεγγίσεις. Στην πρώτη προσέγγιση, προσομοιώνουν την ανθρώπινη συμπεριφορά ενός εμπειρογνώμονα, αξιολογώντας τα διαθέσιμα δεδομένα μέσα από ένα σύνολο κανόνων που μοντελοποιούν την απόκριση που θα είχε ένας ειδικός ιατρός σε κάθε αντίστοιχη κατάσταση. Οι κανόνες αντικατοπτρίζουν ιατρικές οδηγίες οι οποίες αρχικά εξετάζουν ένα σύνολο από κριτήρια που υποστηρίζουν ή αντιτίθενται στην εφαρμογή τους. Αξιολογώντας την τρέχουσα κατάσταση του ασθενούς και εφόσον καλύπτονται όλες οι απαραίτητες συνθήκες, το σύστημα παράγει μια απόφαση, η οποία (σε ένα καλά σχεδιασμένο σύστημα) θα πρέπει να

ταυτίζεται με την απόφαση στην οποία θα κατέληγε και ένας εμπειρογνώμονας υπό τις ίδιες συνθήκες. Αυτή η προσέγγιση απαιτεί τη συστηματική καταγραφή όλων των πιθανών καταστάσεων και των συνθηκών μετάβασης από κάθε τρέχουσα κατάσταση στην επόμενη. Επίσης, η ιατρική γνώση στην οποία βασίζεται το σύστημα για τη λήψη της απόφασης θα πρέπει να είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και άνευ αμφισβήτησης.

Επειδή όμως η εμπεριστατωμένη ιατρική γνώση δεν είναι πάντα διαθέσιμη, προτάθηκε και μια δεύτερη προσέγγιση για την ανάπτυξη συστημάτων υποστήριξης απόφασης, η οποία βασίζεται στην εξόρυξη γνώσης από τα ίδια τα δεδομένα. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, τα δεδομένα είναι πλέον πολύ πιο απλό να συλλεχθούν σε μεγάλη κλίμακα, με αποτέλεσμα η εξόρυξη γνώσης από αυτά να αποκτά όλο και μεγαλύτερη δυναμική, κάτι που έλειπε κατά το παρελθόν λόγω των τεχνολογικών περιορισμών στην καταγραφή, μετάδοση και αποθήκευσή τους. Μοναδική προϋπόθεση σε αυτή την περίπτωση είναι τα δεδομένα να περιλαμβάνουν την κατάλληλη επισήμανση, ανάλογα με το πρόβλημα που καλούνται να αξιολογήσουν. Για παράδειγμα, ένα σύστημα που καλείται να αξιολογήσει την αλλαγή από μια τρέχουσα κατάσταση, θα πρέπει να έχει διαθέσιμα δεδομένα για την τρέχουσα κατάσταση και να γνωρίζει ποιες είναι οι πιθανές επόμενες καταστάσεις και ποιοι ασθενείς μεταβήκαν στην κάθε μια. Έχοντας τα παραπάνω, το σύστημα αξιολογεί τα δεδομένα για να εντοπίσει τις διαφορές που οδήγησαν κάθε ασθενή στην αντίστοιχη κατάσταση, εξάγοντας κατά κάποιο τρόπο τις συνθήκες που θα παρέχονταν ως ιατρική γνώση στην προηγούμενη προσέγγιση. Όπως είναι προφανές, το βάρος σε αυτή την προσέγγιση μετατίθεται στην ποιότητα των δεδομένων, τα οποία θα πρέπει να είναι σωστά αξιολογημένα και να περιγράφουν επαρκώς την κατάσταση του ασθενούς.

Δεν υπάρχει κάποιο σαφές πλεονέκτημα ή μειονέκτημα μεταξύ των δύο προσεγγίσεων, καθώς η καταλληλότητα της κάθε μιας εξαρτάται και κρίνεται από τις ιδιαιτερότητες του προβλήματος, και από το εάν κατά το στάδιο του σχεδιασμού υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ή ιατρικές πληροφορίες. Υβριδικά συστήματα που βασίζονται εν μέρει και στις δύο προσεγγίσεις μπορούν επίσης να σχεδιαστούν, συμπληρώνοντας τη διαθέσιμη ιατρική γνώση με πληροφορίες που εξάγονται από τα διαθέσιμα δεδομένα.

4.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Τα περισσότερα συστήματα υποστήριξης απόφασης σχετικά με τη νόσο Parkinson, σχεδιάστηκαν για τη διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών. Για παράδειγμα, τεχνικές μηχανικής μάθησης έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη ενός συστήματος υποστήριξης απόφασης που βελτιώνει το πλάνο λήψης της φαρμακευτικής αγωγής, σε ασθενείς στους οποίους έχουν εμφυτευθεί συσκευές ηλεκτρικής διέγερσης για τον καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων [237]. Το σύστημα σχεδιάστηκε για να παρέχει βασικές πληροφορίες σχετικά με τα αναμενόμενα αποτελέσματα, προτείνοντας ένα πλάνο που ρυθμίζει ταυτόχρονα τόσο την ηλεκτρική διέγερση, όσο και με τη χορήγηση συγκεκριμένων δόσεων φαρμάκου. Σε μια παρόμοια μελέτη σχεδιάστηκε ένα σύστημα υποστήριξης απόφασης για τη ρύθμιση της δόσης *Duodopa*, σε ασθενείς που επίσης βρίσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου [238]. Οι ερευνητές ανέπτυξαν ένα σύνολο από κανόνες που βασίζονταν στη διαθέσιμη ιατρική γνώση και μοντελοποιήθηκαν με συστήματα ασαφούς λογικής, με σκοπό να προτείνονται μικρές αλλαγές στη δοσολογία, ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερος έλεγχος των συμπτωμάτων.

Έχουν επίσης παρουσιασθεί συστήματα που διευκολύνουν τη διάγνωση της νόσου στο γενικό πληθυσμό, σε μια προσπάθεια να μειωθεί ο αριθμός των λανθασμένων διαγνώσεων. Ένα τέτοιο σύστημα σχεδιάστηκε για την ανάλυση χειρόγραφων δειγμάτων, με σκοπό να διακρίνει αλλοιώσεις στο γραφικό χαρακτήρα που οφείλονται στην εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων κατά τα πρώτα στάδια της νόσου Parkinson [239]. Η αξιολόγηση του συστήματος έδειξε καλή συνολική ακρίβεια ταξινόμησης στο 88,13%, και προτάθηκε ως ένας πιθανός τρόπος για να ελέγχονται εύκολα και γρήγορα μεγάλα τμήματα του γενικού πληθυσμού. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν φανεί σε αντίστοιχες μελέτες και κατά το παρελθόν [240, 241].

Σε μια άλλη μελέτη, αναπτύχθηκε ένα σύστημα τηλεϊατρικής που αξιολογεί την ομιλία των ασθενών με Parkinson, ώστε να εκτιμηθεί η αντίστοιχη τιμή βαθμολογίας της κλίμακας UPDRS απομακρυσμένα, χωρίς να απαιτείται δια ζώσης εξέταση των ασθενών [242]. Επίσης, συσχετίζοντας τη βαθμολογία των τιμών της ομιλίας με τη συνολική βαθμολογία της κλίμακας UPDRS, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η γενική εικόνα κάθε ασθενούς μπορεί να εκτιμηθεί με καλή ακρίβεια, χωρίς να

απαιτείται αξιολόγηση από νευρολόγο. Αξιολογώντας τη μεθοδολογία με φωνητικά δεδομένα από 42 ασθενείς, η απόδοση του συστήματος ήταν ικανοποιητική, καθώς η διαφορά μεταξύ των εκτιμώμενων και των πραγματικών τιμών διέφερε κατά μέσο όρο περίπου 2 μονάδες στην κλίμακα UPDRS.

Η τρέχουσα κατάσταση των κινητικών συμπτωμάτων ασθενών με νόσο Parkinson μπορεί επίσης να εκτιμηθεί γρήγορα και αποδοτικά μέσω της κλίμακας Hoehn & Yahr, η οποία αποτελεί έναν απλό και πολύ διαδεδομένο τρόπο αξιολόγησης, ανάλογα με την εμφάνιση βασικών συμπτωμάτων ορόσημων στην εξελικτική πορεία της νόσου. Σε μια σχετική μελέτη, παρουσιάστηκε ένα σύνολο από κανόνες που χρησιμοποιούν ως είσοδο τις τιμές από το Τμήμα III της αξιολόγησης των κινητικών συμπτωμάτων της κλίμακας MDS-UPDRS, για να τα αντιστοιχίσουν τον ασθενή στο κατάλληλο στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr [243]. Οι προτεινόμενοι κανόνες πρακτικά αποτελούν μια προσομοίωση της λογικής αιτιολογίας που θα χρησιμοποιούσε ο γιατρός κατά τη δική του αξιολόγηση. Οι κανόνες αναδιαμορφώθηκαν ελαφρώς από τους ίδιους ερευνητές το 2010 [244]. Ωστόσο οι κανόνες δεν αξιολογήθηκαν σε πραγματικά δεδομένα ασθενών για να διαπιστωθεί η ακρίβειά τους και ο βαθμός κατά τον οποίο συμφωνούν με τις αντίστοιχες ιατρικές αξιολογήσεις.

4.2 Υποστήριξη απόφασης κατηγοριοποίησης ασθενών στην κλίμακα Hoehn & Yahr

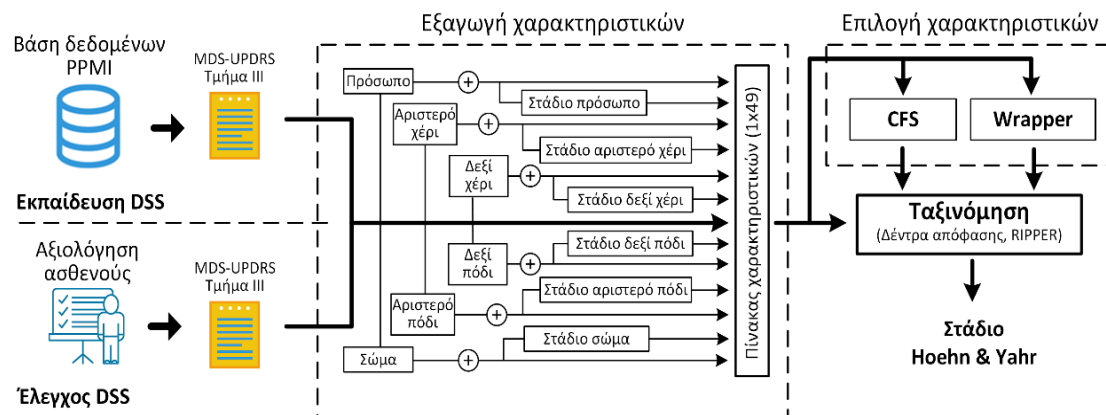
Είναι λοιπόν σαφές ότι, όπως και στους περισσότερους τομείς της βιοϊατρικής τεχνολογίας, τα συστήματα υποστήριξης απόφασης και οι εφαρμογές μηχανικής μάθησης παρουσιάζουν αυξητικές τάσεις και στην χρήση τους για την αξιολόγηση ασθενών με νόσο Parkinson, στοχεύοντας στη ανάπτυξη συστημάτων και εφαρμογών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη. Η υποστήριξη απόφασης για την κατηγοριοποίηση των ασθενών στο κατάλληλο στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr αποτελεί ένα τέτοιο παράδειγμα και μελετάται σε αυτό το κεφάλαιο. Παρότι η κλίμακα Hoehn & Yahr χρησιμοποιείται εκτενώς στην καθημερινή αξιολόγηση των ασθενών, δεν έχει μέχρι τώρα προταθεί κάποιο αντίστοιχο σύστημα υποστήριξης απόφασης. Για αυτό σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε στα πλαίσια αυτής της διατριβής το πρώτο σύστημα υποστήριξης απόφασης που βασίζεται σε αλγορίθμους μηχανικής μάθησης για την κατηγοριοποίηση των ασθενών στα επιμέρους στάδια της κλίμακας.

Δεδομένου ότι η κλίμακα Hoehn & Yahr επικεντρώνεται στην κινητική συμπτωματολογία των ασθενών, για την ανάπτυξη του συστήματος υποστήριξης απόφασης θα χρησιμοποιηθούν ως δεδομένα εισόδου οι αξιολογήσεις από το Τμήμα III της κλίμακας MDS-UPDRS, όπως και στις αντίστοιχες μελέτες της βιβλιογραφίας. Εξάλλου, ολοκληρώνοντας την αξιολόγηση των κινητικών συμπτωμάτων, στο τελευταίο πεδίο του Τμήματος III, ο εξεταστής καλείται να αντιστοιχίσει τον ασθενή στο κατάλληλο στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr. Έτσι, το προτεινόμενο σύστημα αξιολογεί τις τιμές από όλα τα επιμέρους πεδία του Τμήματος III της κλίμακας MDS-UPDRS και προτείνει αυτόματα το στάδιο Hoehn & Yahr που περιγράφει καλύτερα την τρέχουσα κατάσταση του ασθενούς. Για τη δημιουργία της απόφασης, τα κινητικά συμπτώματα του υπό αξιολόγηση ασθενούς συγκρίνονται με τις αντίστοιχες τιμές προηγούμενων ασθενών που προέρχονται από τα δεδομένα εκπαίδευσης. Γνωρίζοντας το στάδιο στο οποίο κατηγοριοποιήθηκαν ασθενείς με παρόμοια συμπτωματολογία, το σύστημα προτείνει στον εξεταστή το στάδιο που είναι πλέον κατάλληλο και για κάθε νέο ασθενή.

4.2.1 Σχεδιασμός συστήματος υποστήριξης απόφασης

Η λειτουργία του προτεινόμενου συστήματος υποστήριξης απόφασης βασίζεται μόνο στην αξιολόγηση της βαθμολογίας των επιμέρους κινητικών συμπτωμάτων κατά τη συμπλήρωση του Τμήματος III της κλίμακας MDS-UPDRS. Το σύστημα δέχεται ως είσοδο τις τιμές όπως αυτές καταγράφονται από το γιατρό, και παράγει μια απόφαση πριν να ζητηθεί από αυτόν να επιλέξει το κατάλληλο στάδιο Hoehn & Yahr, ώστε να ληφθεί υπόψιν και η προτεινόμενη από το σύστημα τιμή [245]. Ως εκ τούτου, ο στόχος είναι να αναπτυχθεί ένα σύστημα που οδηγεί σε ακριβέστερη ταξινόμηση των ασθενών στην κλίμακα Hoehn & Yahr, με σκοπό να περιοριστούν οι λάθος αντιστοιχίσεις, ειδικά από ιατρικό προσωπικό που δεν έχει μεγάλη εμπειρία. Το διάγραμμα της προτεινόμενης μεθοδολογίας δίνεται στο Σχήμα 46.

Η δομή του συστήματος περιλαμβάνει τρία βασικά διακριτά στάδια: (α) την εξαγωγή δευτερογενών χαρακτηριστικών από τις τιμές του Τμήματος III της κλίμακας MDS-UPDRS (49 παράμετροι συνολικά), (β) την αξιολόγηση των εξαγόμενων χαρακτηριστικών για την απόρριψη όσων δεν έχουν μεγάλη διακριτική ικανότητα, και (γ) την τελική ταξινόμηση των ασθενών στο στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr που



Σχήμα 46. Το σύστημα υποστήριξης απόφασης για την κατηγοριοποίηση ασθενών με PD στην κλίμακα Yoehn & Yahr.

αντιπροσωπεύει καλύτερα την τρέχουσα συμπτωματολογία τους. Η εξαγωγή δευτερογενών χαρακτηριστικών βασίζεται στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων ανά περιοχή του σώματος. Για την επιλογή των χαρακτηριστικών ελέγχονται δυο διαφορετικοί αλγόριθμοι για λόγους άμεσης σύγκρισης της απόδοσής τους στο διαχωρισμό των κλάσεων. Επίσης, για λόγους πληρότητας, ελέγχεται και η ταξινόμηση των ασθενών με νόσο Parkinson στα στάδια της κλίμακας Yoehn & Yahr και χωρίς να προηγείται η επιλογή χαρακτηριστικών, ώστε ναδειχθεί το κατά πόσο αυτή συνεισφέρει στην καλύτερη απόδοση του συστήματος. Τέλος, ελέγχονται και συγκρίνονται δύο διαφορετικοί αλγόριθμοι ταξινόμησης πολλαπλών κλάσεων (όσες και τα στάδια Hoehn & Yahr). Όσο καλύτερη είναι η ταξινόμηση στις επιμέρους κλάσεις, τόσο πιο εύρωστο είναι το σύστημα και, κατ' επέκταση, τόσο πιο έγκυρες είναι και οι συμβουλές που μπορεί να παρέχει στο χρήστη.

Αρχικά, το σύστημα εκπαιδεύεται με ένα σύνολο από γνωστά δεδομένα από προηγούμενες αξιολογήσεις MDS-UPDRS που περιέχουν και την αντίστοιχη τιμή τις κλίμακας Yoehn & Yahr. Τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να είναι ακριβή και έγκυρα, καθώς όλες οι προτεινόμενες τιμές που θα παραχθούν στη συνέχεια για τα νέα δεδομένα, θα γίνουν με βάση την επιλογή του σταδίου Yoehn & Yahr των ασθενών του συνόλου εκπαίδευσης με παρόμοια συμπτωματολογία. Καθώς νέες αξιολογήσεις ασθενών καθίστανται διαθέσιμες με την πάροδο του χρόνου (δηλ. νέα ζεύγη τιμών Τμήματος III της κλίμακας MDS-UPDRS και σταδίου Hoehn & Yahr αντίστοιχα), το σύστημα μπορεί να επανεκπαιδευτεί χρησιμοποιώντας το διευρυμένο σύνολο διαθέσιμων δεδομένων.

4.2.2 Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ως βάση για την εξαγωγή χαρακτηριστικών χρησιμοποιούνται οι τιμές από το Τμήμα III της κλίμακας MDS-UPDRS που παρέχει μια πλήρη καταγραφή όλων των κινητικών επιπλοκών της νόσου Parkinson στα διάφορα μέρη του σώματος. Το τελικό διάνυσμα χαρακτηριστικών που παράγεται για την ταξινόμηση των ασθενών αποτελείται από τρία βασικά υποσύνολα. Το πρώτο υποσύνολο περιλαμβάνει αυτούσιες τις τιμές της βαθμολογίας που συμπλήρωσε ο εξεταστής για τις 35 παραμέτρους του Τμήματος III της κλίμακας MDS-UPDRS.

Για την εξαγωγή του δεύτερου υποσυνόλου χαρακτηριστικών, οι 35 τιμές της αρχικής αξιολόγησης ομαδοποιούνται με βάση την υποπεριοχή έκφρασής τους σε έξι βασικές κατηγορίες: αξιολόγηση συμπτωμάτων άνω άκρων (αριστερού και δεξιού χεριού ξεχωριστά) με 7 χαρακτηριστικά ανά άκρο, αξιολόγηση συμπτωμάτων κάτω άκρων (αριστερού και δεξιού ποδιού ξεχωριστά) με 4 χαρακτηριστικά ανά άκρο, αξιολόγηση συμπτωμάτων προσώπου με 4 χαρακτηριστικά (συμπεριλαμβάνεται και ο λαιμός) και αξιολόγηση χαρακτηριστικών κορμού σώματος με 6 χαρακτηριστικά. Στην πραγματικότητα, η κατηγορία των χαρακτηριστικών του κορμού μπορεί να υποδιαιρεθεί σε δύο επιμέρους κατηγορίες: μια που να περιλαμβάνει τα χαρακτηριστικά κίνησης από την αξιολόγηση της βάδισης, των συμπτωμάτων παγώματος (freeze of gait) και της βραδυκινησίας, και μια για τα χαρακτηριστικά της ευστάθειας του ασθενούς από την αξιολόγηση της στάση του σώματος, της αστάθειας και τη δυνατότητα έγερσης από καρέκλα. Οι βαθμολογίες από τις αντίστοιχες τιμές της κλίμακας MDS-UPDRS των χαρακτηριστικών των παραπάνω κατηγοριών αθροίζονται, ώστε να εξαχθεί μια τιμή που να αντιπροσωπεύει την ένταση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ανά περιοχή του σώματος. Για παράδειγμα, για την εξαγωγή της τιμής κάθε άκρου αθροίζονται οι τιμές της κλίμακας που αξιολογούν τα συμπτώματα που εμφανίζονται στα άνω και κάτω άκρα, με 7 και 4 παραμέτρους αξιολόγησης και μέγιστες τιμές τις 28 και 16 μονάδες, αντίστοιχα. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να διακριθούν ευκολότερα τα μέρη του σώματος του ασθενούς όπου τα συμπτώματα της νόσου είναι πιο έντονα.

Το τρίτο και τελευταίο υποσύνολο περιλαμβάνει την εξαγωγή χαρακτηριστικών, τα οποία δείχνουν σε ποιο στάδιο Hoehn & Yahr κατηγοριοποιήθηκαν οι ασθενείς των

δεδομένων εκπαίδευσης που εμφάνισαν παρόμοιες τιμές σε κάθε μια από τις παραπάνω κατηγορίες. Για παράδειγμα, αν οι μέσες τιμές των ασθενών για το άνω αριστερό άκρο είναι 3, 7, 10, 13 και 17, ανά στάδιο της κλίμακας Yoehn & Hahr αντίστοιχα, τότε ένας ασθενής με άθροισμα τιμών άνω αριστερού άκρου 11, είναι πιο κοντά στους ασθενείς του Σταδίου 3, για την συγκεκριμένη περιοχή. Με τον ίδιο τρόπο εξάγεται η κοντινότερη κατηγοριοποίηση για τα συμπτώματα και από τις επτά κατηγορίες που περιγράφηκαν παραπάνω. Οι τιμές της κλίμακας Yoehn & Hahr ανά περιοχή δεν σχετίζονται άμεσα με την τελική κατηγοριοποίηση του ασθενούς. Έτσι ένας ασθενής μπορεί να είναι για τα συμπτώματα μιας περιοχής κοντά στο μέσο όρων των ασθενών που κατηγοριοποιήθηκαν στο Στάδιο 4, αλλά τελικά να ανήκει στο Στάδιο 2. Συνολικά, από την παραπάνω ανάλυση παράγονται 49 χαρακτηριστικά ανά αξιολόγηση με την κλίμακα MDS-UPDRS.

4.2.3 Επιλογή χαρακτηριστικών

Στο βήμα αυτό, τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά αξιολογούνται ως προς τη συνάφειά τους για την ταξινόμηση των ασθενών στα 5 στάδια της κλίμακας Hoehn & Yahr, προκειμένου να αφαιρεθούν περιττά χαρακτηριστικά που δεν συνεισφέρουν ουσιαστικά στην ταξινόμηση. Η πρώτη τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών βασίζεται στη στατιστική ανάλυση και τον υπολογισμό της συσχέτισης του κάθε χαρακτηριστικού ως προς τις κλάσεις αλλά και ως προς τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά (Correlation-based Feature Selection, CFS) [226]. Υποψήφια προς επιλογή είναι χαρακτηριστικά των οποίων οι τιμές συσχετίζονται πολύ με τις κλάσεις, κάτι που δηλώνει μεγάλη εξάρτηση στη μεταβολή των συμπτωμάτων, κάνοντας αυτά τα χαρακτηριστικά εν γένει αποδοτικά για το υπό ανάλυση πρόβλημα ταξινόμησης. Επίσης, για τα διαθέσιμα χαρακτηριστικά ελέγχεται και η μεταξύ τους συσχέτιση, καθώς χαρακτηριστικά με μεγάλη μεταξύ τους συσχέτιση θεωρούνται περιττά, αφού δεν προσφέρουν σημαντικά διαφορετική πληροφορία. Με αυτόν τον τρόπο επιλέγονται, ιδανικά, τα χαρακτηριστικά που συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τη διάκριση των 5 κλάσεων ταξινόμησης και δεν συσχετίζονται πολύ μεταξύ τους, καθώς αυτά έχουν τη μεγαλύτερη πιθανότητα να προσθέτουν πληροφορία από περιοχές του χώρου χαρακτηριστικών που δεν έχει προηγουμένως αξιοποιηθεί από άλλα χαρακτηριστικά (εφόσον έχουν μικρή μεταξύ τους συσχέτιση).

Η δεύτερη τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών χρησιμοποιεί τον ίδιο τον ταξινομητή κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, για να καθοριστεί ποια χαρακτηριστικά προσδίδουν υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης. Αυτή η μέθοδος ονομάζεται Wrapper και η επιλογή χαρακτηριστικών γίνεται συγκεκριμένα στοχεύοντας στον αλγόριθμο ταξινόμησης που θα χρησιμοποιηθεί τελικά κατά την μετέπειτα αξιολόγηση με τα δεδομένα ελέγχου [246]. Κατά την εκπαίδευση του μοντέλου, δοκιμάζονται πολλαπλά υποσύνολα των διαθέσιμων χαρακτηριστικών με διαφορετικούς συνδυασμούς, ώστε να εντοπιστεί τα υποσύνολο χαρακτηριστικών που δίνει την υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης. Χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Wrapper, συνήθως αναμένεται καλύτερη αξιολόγηση και επιλογή χαρακτηριστικών, αλλά αυτό έρχεται εις βάρος της αύξησης του χρόνου εκπαίδευσης του συστήματος. Η διαφορά στο χρόνο εκπαίδευσης ως προς την προηγούμενη τεχνική της στατιστικής ανάλυσης είναι σημαντική και αυξάνεται περεταίρω καθώς μεγαλώνει ο αριθμός των δειγμάτων και των χαρακτηριστικών. Στην παρούσα μελέτη, το υπολογιστικό κόστος δεν είναι απαγορευτικό και συνεπώς εφαρμόζονται και αξιολογούνται και οι δύο προσεγγίσεις επιλογής χαρακτηριστικών, ώστε να επιλεγεί τελικά αυτή που βελτιώνει περισσότερο την τελική ακρίβεια ταξινόμησης των ασθενών στα στάδια της κλίμακας Hoehn & Yahr.

4.2.4 Αλγόριθμοι ταξινόμησης

Η ταξινόμηση των δειγμάτων στις αντίστοιχες κλάσεις αποτελεί το τελευταίο στάδιο του συστήματος. Ο αλγόριθμος ταξινόμησης αναλαμβάνει να εντοπίσει τις διαφορές μεταξύ των δειγμάτων της κάθε κλάσης, έτσι ώστε να τις διαχωρίσει με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια. Η παρούσα ανάλυση περιλαμβάνει την αξιολόγηση δύο δημοφιλών αλγορίθμων ταξινόμησης, που βασίζονται σε δέντρα απόφασης (Decision Trees, DT) και στην εκμάθηση κανόνων ταξινόμησης (Rule-based learning). Ο πρώτος ταξινομητής υλοποιείται με βάση τον αλγόριθμο C4.5 ο οποίος αναπτύχθηκε από τον Quinlan το 1993 [247] και είναι μια από τις πιο διαδεδομένες τεχνικές ταξινόμησης σε προβλήματα μηχανικής μάθησης. Η λογική του αλγορίθμου για την ταξινόμηση των δειγμάτων στις αντίστοιχες κλάσεις παρουσιάζει μια δομή που μοιάζει με δέντρο, περιέχοντας κλαδιά, κόμβους και φύλλα, δικαιολογώντας τον ορισμό του δέντρου απόφασης. Οι κόμβοι αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικά, οι άκρες

τους σε διαφορετικές τιμές των χαρακτηριστικών των κόμβων στις οποίες οδηγείται το μοντέλο ανάλογα με το κατώφλι του κόμβου, και τα φύλλα είναι οι αποφάσεις του δέντρου που καταλήγουν στις αντίστοιχες κλάσεις, ακολουθώντας το μονοπάτι ανάμεσα στους κόμβους. Ένα πλεονέκτημα των αλγορίθμων που βασίζονται σε δέντρα απόφασης, είναι η δυνατότητα της σχηματικής αναπαράστασης της λογικής της ταξινόμησης, επιτρέποντας στο σύστημα να μπορεί να δείξει στον χρήστη πως οδηγήθηκε στην λήψη της κάθε απόφασης, με τρόπο που είναι εύκολα κατανοητός ακόμα και από μη ειδικούς γύρω από τη μηχανική μάθηση (όπως οι γιατροί στους οποίους απευθύνεται και το συγκεκριμένο σύστημα υποστήριξης απόφασης).

Ο δεύτερος αλγόριθμος ταξινόμησης που αξιολογείται στην παρούσα ανάλυση, προτάθηκε ως εξέλιξη του αλγορίθμου C4.5 των δέντρων απόφασης και είναι γνωστός ως αλγόριθμος RIPPER (Repeated Incremental Pruning to Produce Error Reduction). Ο αλγόριθμος αυτός αναπτύχθηκε από τον Cohen το 1995 και βασίζεται στην εξαγωγή κανόνων ταξινόμησης από τα δεδομένα εκπαίδευσης, οι οποίοι μπορούν να αντιστοιχίσουν αποδοτικά τα διαθέσιμα δείγματα στην κάθε κλάση [224]. Οι κανόνες συσχέτισης έχουν την μορφή *“ΕΑΝ (συνθήκη 1 == αληθής) ΚΑΙ (συνθήκη 2 == αληθής) ΚΑΙ (...) ΤΟΤΕ αντιστοίχιση του δείγματος στην κλάση Χ”*. Ο αλγόριθμος ξεκινά με τη δημιουργία των κανόνων συσχέτισης από τις κλάσεις με τα λιγότερα δείγματα, καταλήγοντας στην μεγαλύτερη κλάση στην οποία και αντιστοιχεί αυτόματα ότι έχει περισσέψει, χωρίς να εξάγει περαιτέρω κανόνες. Επομένως, αν οι τιμές των χαρακτηριστικών δεν είναι τέτοιες ώστε να ενεργοποιήσουν κάποιον κανόνα, τότε το δείγμα ταξινομείται αυτόματα στην κλάση με τα περισσότερα δείγματα εκπαίδευσης. Συνήθως, η ακρίβεια ταξινόμησης του αλγορίθμου RIPPER είναι παρόμοια ή μεγαλύτερη εκείνης του αλγορίθμου C4.5, ενώ παράλληλα χρησιμοποιεί μικρότερο μέγεθος κανόνων από τους κόμβους του αντίστοιχου δέντρου απόφασης κάνοντας την ερμηνεία της απόφασης ακόμα πιο εύκολη.

4.3 Αξιολόγηση με τη βάση δεδομένων PPMI

Τα δεδομένα που θα χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση και την αξιολόγηση του προτεινόμενου συστήματος υποστήριξης απόφασης προέρχονται από το πρόγραμμα έρευνας για την εξαγωγή δεικτών εξέλιξης της νόσου Parkinson (Parkinson’s Progression Markers Initiative, PPMI), που αποτελεί μια πολυετή μελέτη που

χρηματοδοτείται από το ίδρυμα *Michael J. Fox* και άλλους εταίρους. Η μελέτη PPMI είναι μια παρατηρητική κλινική μελέτη, για την αξιολόγηση ασθενών με χρήση απεικονιστικών τεχνικών, βιολογικής και γενετικής ανάλυσης και κλινικών αξιολογήσεων, με σκοπό την ανεύρεση δεικτών που καθορίζουν και επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου Parkinson. Τα κλινικά δεδομένα της μελέτης συλλέγονται από διαφορετικές περιοχές (Ηνωμένες Πολιτείες, Ευρώπη, Ισραήλ και Αυστραλία), διασφαλίζοντας τη γεωγραφική διασπορά του πληθυσμού. Η αξιολόγηση ασθενών ξεκίνησε το 2010 και βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη, επιτρέποντας την ανάπτυξη μιας μεγάλης βάσης δεδομένων που περιέχει όλο το χρονικό την εξέλιξης της νόσου κάθε ασθενούς, σχεδόν από τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης και για αρκετά χρόνια συνεχούς παρακολούθησης, με πολλαπλές επισκέψεις για επαναξιολόγηση. Το σύνολο των δεδομένων είναι ανοιχτό και άμεσα διαθέσιμο στην επιστημονική κοινότητα για ερευνητικούς σκοπούς (www.ppmi-info.org/data).

Στην μελέτη του PPMI συμπεριελήφθησαν διαφορετικές ομάδες τόσο ασθενών όσο και υγείων ατόμων. Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιείται η ομάδα των νεοδιαγνωσθέντων (*De Novo*) ασθενών με νόσο Parkinson κατά την εγγραφή τους στη μελέτη. Η μέση διάρκεια μεταξύ της διάγνωσης και της βασικής αξιολόγησης για τους ασθενείς αυτούς είναι μόλις 5,6 μήνες ($\pm 6,6$ μήνες). Τόσο στη βασική όσο και σε όλες τις μετέπειτα επισκέψεις, η κατάσταση των ασθενών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μεταξύ άλλων και την κλίμακα MDS-UPDRS. Όλα τα δεδομένα βαθμολόγησης από το Τμήμα III της κλίμακας MDS-UPDRS που συλλέχθηκαν κατά την αξιολόγηση των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου και του σταδίου της κλίμακας Hoehn & Yahr, χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση και τον έλεγχο του προτεινόμενου συστήματος υποστήριξης απόφασης. Συνολικά, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών μέχρι το 2018 πραγματοποιήθηκαν 4.335 διαφορετικές αξιολογήσεις της κλίμακας MDS-UPDRS (μέχρι και 15 διαφορετικές αξιολογήσεις ανά ασθενή). Κάθε αξιολόγηση αντιμετωπίζεται ξεχωριστά ως ανεξάρτητο γεγονός, ασχέτως από ποιόν ασθενή προέρχεται, και χρησιμοποιείται εναλλακτικά είτε για την εκπαίδευση είτε για την επαλήθευση του συστήματος.

4.3.1 Αποτελέσματα

Στην κλίμακα MDS-UPDRS περιέχεται η αρχική έκδοση της κλίμακας Hoehn & Yahr

των 5 σταδίων, πριν την εισαγωγή των ενδιάμεσων σταδίων 1,5 και 2,5. Κατά συνέπεια, το προτεινόμενο σύστημα υποστήριξης απόφασης έχει αντίστοιχα 5 κλάσεις στην έξοδό του (μία για κάθε στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr), και αντιστοιχίζει τους ασθενείς αξιολογώντας τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά. Για την αξιολόγηση χρησιμοποιούνται τα 4.335 διαθέσιμα δείγματα της βάσης PPMI και η απόδοση του συστήματος εκτιμάται υπολογίζοντας την ευαισθησία (sensitivity), την ειδικότητα (specificity), τη θετική προγνωστική αξία (positive predictive value, PPV) και την ακρίβεια (accuracy) από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$\text{ευαισθησία (sensitivity)} = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (36)$$

$$\text{ειδικότητα (specificity)} = \frac{TN}{TN + FP}, \quad (37)$$

$$\text{θετική προγνωστική αξία (PPV)} = \frac{TP}{TP + FP}, \quad (38)$$

$$\text{ακρίβεια (accuracy)} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}, \quad (39)$$

όπου για κάθε κλάση: TP είναι ο αριθμός των αληθώς θετικών, TN είναι ο αριθμός των αληθώς αρνητικών, FN είναι ο αριθμός των ψευδώς αρνητικών και FP είναι ο αριθμός των ψευδώς θετικών. Ο αριθμός των δειγμάτων που είναι διαθέσιμα σε κάθε κλάση είναι 1.260, 2.895, 161, 13 και 6 δείγματα, μεταβαίνοντας από το Στάδιο 1 προς το Στάδιο 5 της κλίμακας Hoehn & Yahr αντίστοιχα. Η αξιολόγηση του συστήματος σε όλες τις περιπτώσεις που παρουσιάζονται παρακάτω έγινε με τη μέθοδο stratified 10-fold cross-validation (δηλ. διαχωρισμός σε 10 ίσα επιμέρους τμήματα, επιλογή κυκλικά ενός για έλεγχο και των υπολοίπων 9 για εκπαίδευση).

Τα αποτελέσματα της ταξινόμησης με τον αλγόριθμο των δέντρων απόφασης (Decision Trees) και τον αλγόριθμο RIPPER χωρίς να προηγείται το βήμα της επιλογής χαρακτηριστικών παρουσιάζονται στον Πίνακα 22. Λόγω της ανισοκατανομής των δειγμάτων στις κλάσεις, οι αλγόριθμοι δίνουν προτεραιότητα στη σωστή ταξινόμηση των κλάσεων με τα περισσότερα δείγματα, καθώς αυτές επηρεάζουν πιο έντονα το συνολικό σφάλμα που ελέγχει τη σύγκλιση του μοντέλου κατά την εκπαίδευση. Για αυτό η ευαισθησία στις 3 τελευταίες κλάσεις με τους λιγότερους ασθενείς

Πίνακας 22. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων PPMI χωρίς την επιλογή χαρακτηριστικών. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, PPV=Θετική προγνωστική αξία, Acc=Ακρίβεια. Ο αριθμός των δειγμάτων κάθε κλάσης σε παρένθεση.

Στάδιο κλίμακας Hoehn & Yahr	Decision Trees (49 χαρακτηριστικά)				RIPPER (49 χαρακτηριστικά)			
	Sens	Spec	PPV	Acc	Sens	Spec	PPV	Acc
Στάδιο 1 (1.260)	80,7%	89,9%	76,6%		81,0%	91,3%	79,3%	
Στάδιο 2 (2.895)	87,9%	79,2%	89,5%		89,6%	80,3%	90,1%	
Στάδιο 3 (161)	56,5%	98,8%	64,1%	84,5%	64,6%	99,0%	71,7%	86,1%
Στάδιο 4 (13)	53,9%	99,9%	53,9%		76,9%	99,8%	52,6%	
Στάδιο 5 (6)	83,3%	100%	71,4%		50,0%	100%	60,0%	

εμφανίζεται συγκριτικά μειωμένη. Αντιθέτως, η ειδικότητα και των δύο αλγορίθμων στις κλάσεις αυτές είναι αρκετά υψηλή με τη μικρότερη μετρούμενη τιμή στο 98,8%. Με βάση τη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης, οι δύο αλγόριθμοι φαίνεται να αποδίδουν παρόμοια, με τον RIPPER να επιβεβαιώνει έστω και οριακά το θεωρητικό του πλεονέκτημα, εμφανίζοντας +1,6% καλύτερη συνολική ακρίβεια.

Στη συνέχεια εισάγεται η επιλογή χαρακτηριστικών κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης του συστήματος, ώστε να επιλεχθούν τα καλύτερα εξ αυτών με σκοπό την βελτίωση της ταξινόμησης των δειγμάτων στα 5 στάδια της κλίμακας Hoehn & Yahr. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για την επιλογή χαρακτηριστικών βάσει ανάλυσης συσχέτισης (Correlation-based Feature Selection, CFS) παρουσιάζονται στον Πίνακα 23. Η επιλογή των χαρακτηριστικών πραγματοποιείται ανεξάρτητα σε κάθε τμήμα (fold) της διασταυρούμενης επικύρωσης, ώστε να διασφαλιστεί ότι το σύστημα δεν

Πίνακας 23. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων PPMI με επιλογή χαρακτηριστικών με ανάλυση συσχέτισης (CFS). Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, PPV=Θετική προγνωστική αξία, Acc=Ακρίβεια. Ο αριθμός δειγμάτων κάθε κλάσης σε παρένθεση.

Στάδιο κλίμακας Hoehn & Yahr	Decision Trees - CFS				RIPPER - CFS			
	Sens	Spec	PPV	Acc	Sens	Spec	PPV	Acc
Στάδιο 1 (1.260)	77,4%	90,5%	76,9%		80,8%	91,6%	79,8%	
Στάδιο 2 (2.895)	88,8%	75,9%	88,1%		90,0%	80,3%	90,2%	
Στάδιο 3 (161)	56,5%	99%	68,4%	84,1%	64,0%	99,0%	71,5%	86,2%
Στάδιο 4 (13)	38,5%	99,9%	55,6%		53,9%	99,7%	35,0%	
Στάδιο 5 (6)	83,3%	100%	71,4%		83,3%	100%	71,4%	

δέχεται καμία επιπρόσθετη πληροφορία από τα δεδομένα αξιολόγησης κατά την εκπαίδευσή του. Κρίνοντας από τη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης, η επιλογή χαρακτηριστικών μέσω της ανάλυσης συσχέτισης δεν φαίνεται να επηρεάζει αρκετά την απόδοση των δύο αλγορίθμων ταξινόμησης, η οποία μετρήθηκε σε παρόμοια επίπεδα, ενώ ούτε οι τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας ανά κλάση παρουσιάζουν αξιόλογες μεταβολές.

Τέλος, αξιολογείται και η απόδοση του συστήματος επιλέγοντας τα καλύτερα χαρακτηριστικά με τον αλγόριθμο Wrapper. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 24. Με βάση τη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης των δειγμάτων όλων των κλάσεων, η συγκεκριμένη προσέγγιση δίνει την υψηλότερη ακρίβεια στην αντιστοίχιση των ασθενών στα 5 στάδια της κλίμακας Hoehn & Yahr. Παρόλο που η αύξηση της συνολικής ακρίβειας ταξινόμησης δεν είναι σημαντική σε σχέση με τις προηγούμενες προσεγγίσεις (βλ. Πίνακες 22 και 23), η αναμενόμενη ακρίβεια υποστήριξης του συστήματος (PPV) αυξάνεται σημαντικά συνδυάζοντας τη μέθοδο Wrapper για την επιλογή των χαρακτηριστικών και τον αλγόριθμο ταξινόμησης RIPPER.

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της παραπάνω ανάλυσης, η ανισοκατανομή των διαθέσιμων δειγμάτων μεταξύ των 5 σταδίων της κλίμακας Hoehn & Yahr, έχει αντίκτυπο στην απόδοση ταξινόμησης, επηρεάζοντας ελαφρώς την ευαισθησία του συστήματος. Η ανισορροπία μεταξύ των δειγμάτων αξιολόγησης όμως αποτελεί ένα σύνηθες πρόβλημα που επηρεάζει όλους τους αλγόριθμους μηχανικής μάθησης. Οι διαφορές στο πλήθος των τιμών της κάθε κλάσης οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι

Πίνακας 24. Αποτελέσματα αξιολόγησης με τη βάση δεδομένων PPMI με επιλογή χαρακτηριστικών με τη μέθοδο Wrapper. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, PPV=Θετική προγνωστική αξία, Acc=Ακρίβεια. Ο αριθμός των δειγμάτων κάθε κλάσης σε παρένθεση.

Στάδιο κλίμακας Hoehn & Yahr	Decision Trees - Wrapper				RIPPER - Wrapper			
	Sens	Spec	PPV	Acc	Sens	Spec	PPV	Acc
Στάδιο 1 (1.260)	78,2%	91,3%	78,6%		81,6%	91,9%	80,6%	
Στάδιο 2 (2.895)	89,5%	77,3%	88,8%		90,5%	81,0%	90,6%	
Στάδιο 3 (161)	61,5%	98,9%	67,8%	85,0%	71,4%	99,0%	74,2%	87,0%
Στάδιο 4 (13)	38,5%	99,9%	55,6%		38,5%	100%	100%	
Στάδιο 5 (6)	83,3%	99,9%	62,5%		100%	100%	85,7%	

η μελέτη PPMI επικεντρώθηκε στην αξιολόγηση νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με νόσο Parkinson, ώστε να παρακολουθηθεί η εξέλιξή τους, με αποτέλεσμα μόνο λίγοι εξ αυτών να πρόλαβαν να φτάσουν σε στάδιο Hoehn & Yahr μεγαλύτερο του 3. Συνεπώς, μόλις το 4% των δειγμάτων MDS-UPDRS αποδίδονται σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις ασθενών. Παρόλα αυτά, το προτεινόμενο σύστημα υποστήριξης απόφασης καταφέρνει να δώσει κατά μέσο όρο καλή συνολική ακρίβεια που φτάνει μέχρι και το 87%, σε συνδυασμό με υψηλές τιμές PPV όπως φαίνεται από τον Πίνακα 24. Η μειωμένη ευαισθησία στην ταξινόμηση των δειγμάτων στο Στάδιο 4 αναλύεται λεπτομερώς στην επόμενη ενότητα. Επίσης, η μετέπειτα ανάλυση των κανόνων που εξήχθησαν από τον αλγόριθμο RIPPER έδειξε ότι οι κανόνες αυτοί έχουν μεγάλη ιατρική σημασία, καθώς οι παραγόμενες συνθήκες ταξινόμησης ταυτίζονται με λογικές αποφάσεις που θα έκανε και ένας ειδικός νευρολόγος, όπως φαίνεται και από τα ακόλουθα παραδείγματα:

- **AN** (στατική ισορροπία ≥ 4) **KAI** (βαρύτητα συμπτωμάτων κίνησης ≥ 11) **TOTE** 'Hoehn & Yahr = Στάδιο 5'.
- **AN** (στατική ισορροπία ≥ 3) **KAI** (βαρύτητα συμπτωμάτων δεξιού χεριού ≥ 10) **KAI** (βαρύτητα συμπτωμάτων αριστερού χεριού ≥ 12) **TOTE** 'Hoehn & Yahr = Στάδιο 4'.
- **AN** (στατική ισορροπία $= 2$) **KAI** (κινήσεις αριστερού χεριού ≥ 2) **KAI** (βαρύτητα συμπτωμάτων δεξιού χεριού ≥ 5) **TOTE** 'Hoehn & Yahr = Στάδιο 3'.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, όπως φαίνεται από τα παραδείγματα, το προτεινόμενο μοντέλο μηχανικής μάθησης κατάφερε να αναγνωρίσει την αυξημένη βαρύτητα του χαρακτηριστικού της στατικής ισορροπίας στην κατάταξη των ασθενών στα υψηλότερα στάδια της κλίμακας, κάτι που αποτέλεσε πράγματι βασικό στοιχείο κατά το σχεδιασμό της κλίμακας Hoehn & Yahr.

Σε ότι αφορά το βήμα επιλογής χαρακτηριστικών, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η μετρούμενη απόδοση ταξινόμησης και για τους δύο αλγόριθμους δεν βελτιώθηκε σημαντικά, αλλά μερικές φορές αυτό αναμένεται, ειδικά όταν ο αριθμός των χαρακτηριστικών δεν είναι εξ αρχής αρκετά μεγάλος. Ωστόσο, ένα πλεονέκτημα της επιλογής χαρακτηριστικών, εκτός από την τελική ακρίβεια ταξινόμησης, είναι και το μικρότερο πλήθος του επιλεγμένου υποσυνόλου χαρακτηριστικών, κάτι που

μειώνει αντίστοιχα και την πολυπλοκότητα των κανόνων ταξινόμησης και του δέντρου απόφασης, καθιστώντας την ερμηνεία τους από το χρήστη του συστήματος πολύ πιο εύκολη και κατανοητή.

4.4 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία

Σε αυτή την ενότητα παρουσιάζεται η σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας για την αντιστοίχιση των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο Parkinson στην κλίμακα Hoehn & Yahr με παρόμοιες μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία. Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 4.1 προηγουμένως, η παρούσα ανάλυση αποτελεί την πρώτη αυτοματοποιημένη μεθοδολογία υπολογισμού του σταδίου Hoehn & Yahr από την αξιολόγηση των κινητικών συμπτωμάτων μέσω της κλίμακας MDS-UPDRS, που βασίζεται σε αλγορίθμους μηχανικής μάθησης. Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση στη μόνο σχετική μελέτη που εντοπίστηκε, οι ερευνητές προσπάθησαν να αντιστοιχήσουν τη βαθμολογία των κινητικών συμπτωμάτων της κλίμακας MDS-UPDRS στα αντίστοιχα στάδια Hoehn & Yahr μέσα από ένα σύνολο εμπειρικών κανόνων [243], τους οποίους και αναθεώρησαν ελαφρώς στη συνέχεια [244]. Παρότι η αξιολόγηση των κανόνων στις μελέτες αυτές δεν έγινε με δεδομένα από το PPMI καθώς προηγήθηκαν χρονικά αυτής, αυτοί υιοθετήθηκαν και αξιολογήθηκαν αυτούσιοι στην παρούσα ανάλυση με το ίδιο σύνολο δεδομένων των 4.335 αξιολογήσεις MDS-UPDRS, ώστε να υπάρξει δυνατότητα άμεσης σύγκρισης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 25.

Με βάση τα αποτελέσματα, το προτεινόμενο σύστημα υποστήριξης απόφασης προσφέρει καλύτερη ακρίβεια στην ταξινόμηση των ασθενών στα 5 στάδια της κλίμακας Hoehn & Yahr, συγκριτικά με την μεθοδολογία των εμπειρικών κανόνων του Scalton και των συνεργατών του. Οι αλλαγές στην αναθεωρημένη έκδοση των κανόνων [244] δεν φαίνεται να είχαν κάποια επίπτωση στην απόδοση της ταξινόμησης, καθώς τόσο η αρχική όσο και αναθεωρημένη έκδοση εμφάνισαν ακριβώς τις ίδιες τιμές στους πίνακες συσχέτισης. Τέλος, η ευαισθησία για το Στάδιο 4 της κλίμακας Hoehn & Yahr εμφανίζεται και σε όλες τις μελέτες σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τις υπόλοιπες κλάσεις, κάτι που δηλώνει ότι πιθανώς αυτή η κατηγορία να περιέχει ένα σημαντικό ποσοστό λανθασμένων ή μη ακριβών αντιστοιχίσεων μεταξύ της σοβαρότητας των κινητικών συμπτωμάτων και του

Πίνακας 25. Σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας με προηγούμενες μελέτες χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων PPMI. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, PPV=Θετική προγνωστική αξία, Acc=Ακρίβεια.

Μελέτη	Στάδιο Hoehn & Yahr	Sens	Spec	PPV	Acc
Scanlon, B. K. <i>et al.</i> , [243, 244]	Στάδιο 1 (1.260)	64,2%	96,2%	87,5%	82,3%
	Στάδιο 2 (2.895)	91,9%	67,1%	84,9%	
	Στάδιο 3 (161)	54,0%	98,9%	65,4%	
	Στάδιο 4 (13)	38,5%	97,1%	3,8%	
	Στάδιο 5 (6)	100%	99,9%	54,5%	
Προτεινόμενη μεθοδολογία	Στάδιο 1 (1.260)	81,6%	91,9%	80,6%	87,0%
	Στάδιο 2 (2.895)	90,5%	81,0%	90,6%	
	Στάδιο 3 (161)	71,4%	99,0%	74,2%	
	Στάδιο 4 (13)	38,5%	100%	100%	
	Στάδιο 5 (6)	100%	100%	85,7%	

σταδίου Hoehn & Yahr κατά την αξιολόγηση των ασθενών αυτών. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ακριβώς πόσο σημαντικό είναι τα δεδομένα εκπαίδευσης τέτοιων συστημάτων υποστήριξης απόφασης να είναι σωστά αξιολογημένα, για να μην μεταφέρουν αυτά τα σφάλματα εκπαίδευσης κατά τη λειτουργία τους με νέους ασθενείς.

Κεφάλαιο 5. Εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων εξέλιξης νόσου Parkinson

5.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

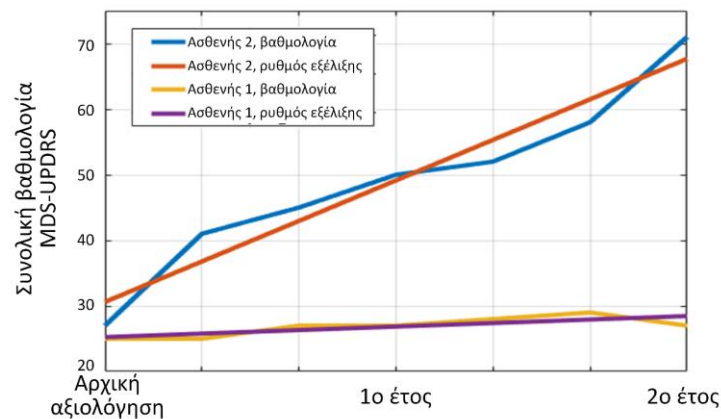
5.2 Δείκτες εξέλιξης της νόσου Parkinson

5.3 Εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων ταχείας εξέλιξης της νόσου Parkinson

5.4 Εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων πρώιμης γνωστικής εξασθένησης

5.5 Ανάλυση προγνωστικών παραγόντων

Η νόσος Parkinson είναι μια χρόνια διαταραχή του νευρικού συστήματος που επηρεάζει σταδιακά τόσο κινητικές όσο και μη κινητικές λειτουργίες των ασθενών. Όντας μια νευροεκφυλιστική διαταραχή, οι ασθενείς αναμένεται να εμφανίζουν μια συνεχή μείωση τόσο των σωματικών όσο και των πνευματικών τους ικανοτήτων, ωστόσο κάποιοι φαίνεται ότι είναι πιο επιρρεπείς στην ταχύτερη εμφάνιση και επιδείνωση των συμπτωμάτων. Έχει παρατηρηθεί στην κλινική πράξη ότι εμφανίζονται διαφορετικοί ρυθμοί εξέλιξης της νόσου με αποτέλεσμα ο ρυθμός επιδείνωση της κατάστασης των ασθενών να διαφέρει σημαντικά, τόσο ως προς το χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων όσο και ως προς τη σοβαρότητά τους. Ένα τέτοιο παράδειγμα φαίνεται στο Σχήμα 47 όπου απεικονίζεται η εξέλιξη της νόσου σε δύο ασθενείς της βάσης PPMI, όπως καταγράφεται από το άθροισμα της συνολικής βαθμολογίας αξιολόγησης διαφόρων συμπτωμάτων μέσω της κλίμακας MDS-UPDRS (μεγαλύτερη τιμή αθροίσματος δηλώνει περισσότερα ή/και μεγαλύτερης βαρύτητας συμπτώματα). Κρίνοντας από την αρχική τους αξιολόγηση μετά τη διάγνωση της νόσου, η κατάσταση των ασθενών ήταν σε παρόμοια επίπεδα καθώς τους χωρίζει μικρή διαφορά στο άθροισμα των τιμών της κλίμακας. Στην πορεία όμως, και καθώς επανεξετάζονταν τα επόμενα χρόνια, η εξέλιξή της νόσου είναι δραματικά διαφορετική, με την κατάσταση του ενός να παραμένει σχεδόν αμετάβλητη ενώ του άλλου να χειροτερεύει απότομα, όπως φαίνεται και από την κλίση της ευθείας.



Σχήμα 47. Ρυθμός εξέλιξης της νόσου Parkinson στα πρώτα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση σε 2 ασθενείς της βάσης PPMI. Ενώ αρχικά εμφανίζουν παρόμοια συνολική αξιολόγηση, η πορεία τους μετά είναι πολύ διαφορετική (Ασθενής 1 σταθερή κατάσταση, Ασθενής 2 ταχεία εξέλιξη συμπτωμάτων).

Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχουν παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό εξέλιξης της νόσου. Έτσι ενώ το συνολικό σκορ της κλίμακας των δύο ασθενών ήταν αρχικά ίδιο, τα συμπτώματα που εμφάνισαν, ή ακόμα και άλλες παράμετροι που δεν αξιολογούνται με την MDS-UPDRS, ενδέχεται να είναι πολύ διαφορετικά. Θα μπορούσαν τέτοιες διαφορές στην αρχική κατάσταση των ασθενών να υποκρύπτουν έναν αυξημένο κίνδυνο για ταχύτερη εξέλιξη της νόσου? Και αν ναι ποια συμπτώματα έχουν τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία? Τα ερωτήματα αυτά παρακίνησαν την ανάλυση που παρουσιάζεται στην ενότητα 5.3 του κεφαλαίου αυτού, με σκοπό την εξαγωγή προγνωστικών παραγόντων από τα αρχικά ακόμα στάδια της νόσου μετά τη διάγνωση, οι οποίοι μπορούν να δηλώσουν ότι αναμένεται ταχύτερη εξέλιξη της νόσου. Η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ταχείας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου από τα αρχικά της στάδια έχει μεγάλη ιατρική αξία, καθώς εάν μπορεί να γίνει έγκαιρη διάκριση των ασθενών αυτών, θα μπορεί να προσαρμοστεί αντίστοιχα και το πλάνο διαχείρισής τους, καθώς θα απαιτείται αυξημένη προσοχή και πιο στενή παρακολούθηση για την αντιμετώπιση της επιθετικής φύσης της συμπτωματολογίας τους. Επίσης, από ερευνητικής πλευράς, η αναγνώριση τέτοιων δεικτών ταχύτερης εξέλιξης μπορεί να δώσει πληροφορίες για τους μηχανισμούς εκδήλωσης και εξάπλωσης των συμπτωμάτων ώστε να μελετηθούν πιο αποτελεσματικά με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με αναμενόμενη ταχύτερη εξέλιξη της νόσου θα αποτελούσαν τους ιδανικούς υποψήφιους για συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές νέων φαρμάκων ή εναλλακτικών

μορφών θεραπείας, αφού ο επιθετικός φαινότυπος θα αποτελέσει ακόμα μεγαλύτερη πρόκληση, ενώ η ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων εμφανίζει επίσης πλεονεκτήματα δεδομένης της περιορισμένης χρονικής διάρκειας που συνήθως διαρκούν οι μελέτες αυτές.

Από την κατηγορία των μη κινητικών συμπτωμάτων, η γνωστική εξασθένηση αποτελεί ίσως την πιο προβληματική εξέλιξη, καθώς περιορίζει σε μεγάλο βαθμό την λειτουργικότητα του ατόμου. Μάλιστα διαχρονικές μελέτες με πολλά χρόνια παρακολούθησης ασθενών έχουν δείξει ότι η εμφάνιση γνωστικών διαταραχών είναι πρακτικά αναπόφευκτη σε όλους τους ασθενείς με νόσο Parkinson. Σε μια τέτοια μελέτη, το 84% των ασθενών εμφάνισε ήπια γνωστική εξασθένηση (Mild Cognitive Impairment, MCI) στα 15 χρόνια παρακολούθησης, ενώ το 48% των ασθενών που έφτασαν στα 20 χρόνια παρακολούθησης είχε διαγνωστεί με άνοια [248]. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν επίσης σε μια αντίστοιχη μελέτη με ασθενείς σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου (διάρκεια νόσου $9,2 \pm 5,9$ χρόνια) στη Νορβηγία, όπου το 52% των ασθενών είχαν ήδη διαγνωστεί με άνοια στα 4 χρόνια μετά την έναρξη της μελέτης, ενώ ο αριθμός αυτός αυξήθηκε σε 78% στα 8 χρόνια [249]. Ορισμένοι ασθενείς φαίνεται να είναι πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη γνωστικών διαταραχών από τα αρχικά ακόμα στάδια της νόσου και είναι πολύ σημαντικό να μπορούν να διαχωριστούν αυτοί οι ασθενείς με σκοπό την καλύτερη διαχείριση. Για αυτό στη ενότητα 5.4 αναλύονται επίσης χαρακτηριστικά από την αρχική αξιολόγηση 423 νεοδιαγνωσθέντων ασθενών προκειμένου να απομονωθούν δυνητικοί προγνωστικοί παράγοντες που μπορούν να δηλώσουν την πρώιμη γνωστική εξασθένηση, χρησιμοποιώντας τεχνικές μηχανικής μάθησης και ανοικτά δεδομένα. Μάλιστα, είναι η πρώτη φορά που χρησιμοποιούνται μέθοδοι μηχανικής μάθησης για την εξόρυξη προγνωστικών χαρακτηριστικών, καθώς όλες οι προηγούμενες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία βασίστηκαν στην αξιολόγηση με στατιστική ανάλυση.

5.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Σε μια πολυετή μελέτη όπου καταγράφηκε η μέση διάρκεια που απαιτείται για τη μετάβαση των ασθενών με Parkinson μεταξύ των διαδοχικών σταδίων της κλίμακας Hoehn & Yahr, οι ερευνητές μετέπειτα ανέλυσαν τις αρχικές αξιολογήσεις από 695

ασθενείς καταλήγοντας ότι η μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση, η διάρκεια της νόσου και οι υψηλότερες βαθμολογίες στην κλίμακα UPDRS κατά την εγγραφή των ασθενών στη μελέτη συσχετίζονται με μια σημαντικά ταχύτερη εξέλιξη σε μεγαλύτερα στάδια Hoehn & Yahr [130]. Αντιθέτως, φυλετικοί και γεωγραφικοί παράγοντες δεν φάνηκε να επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου, καθώς τόσο το φύλο όσο και η εθνικότητα των ασθενών δεν συσχετίστηκαν με ταχύτερη εξέλιξη και εμφάνιση συμπτωμάτων.

Αντίστοιχα, σε μια παρόμοια πολυετή μελέτη όπου συμμετείχαν συνολικά 113 ασθενείς, εκ των οποίων οι 76 παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 4,5 έτη, έδειξε ότι πιθανοί δείκτες για την πρόβλεψη της ταχύτερης εξέλιξης της νόσου Parkinson αποτελούν και η γνωστική εξασθένηση, η ορθοστατική υπόταση, οι διαταραχές του ύπνου κατά τη φάση της γρήγορης κίνησης των ματιών (Rapid Eye Movement, REM), η κατάθλιψη, το αίσθημα άγχους και η αυξημένη συνολική βαθμολογία των Τμημάτων I και II της κλίμακας UPDRS [250]. Οι δείκτες αυτοί βρέθηκαν ως οι πλέον σχετικοί με την εξέλιξη των συμπτωμάτων μέσα από ένα ευρύ φάσμα κινητικών και μη κινητικών χαρακτηριστικών που είχαν αξιολογηθεί κατά την εγγραφή του κάθε ασθενούς στη μελέτη.

Λαμβάνοντας υπόψιν και την εμφάνιση γονιδιακών μεταλλάξεων που έχουν συσχετιστεί με τη νόσο Parkinson (π.χ. LRRK2, PINK1, SNCA, PARKN και DJ1), οι ερευνητές στη μελέτη [251] έδειξαν ότι από το σύνολο των 112 ασθενών (58 με γονιδιακές μεταλλάξεις), μόνο όσοι εμφάνισαν στα αρχικά στάδια προβλήματα στατικής ισορροπίας και δυσκολία στη βάδιση είχαν στα επόμενα χρόνια πιο γρήγορη εξέλιξη των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου. Ωστόσο, δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με και χωρίς τις αντίστοιχες γονιδιακές μεταλλάξεις, οπότε αυτές δεν φάνηκε να επηρεάζουν την ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μια αντίστοιχη μελέτη το 2016, όπου συμμετείχαν συνολικά 733 ασθενείς με γονιδιακές μεταλλάξεις [252]. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν για 3 χρόνια μετά την αρχική αξιολόγηση και η ανάλυση έδειξε ότι όσοι εμφάνισαν μεταλλάξεις είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων στη στατική ισορροπία και τη βάδιση, ενώ και το άθροισμα της αρχικής βαθμολογίας του Τμήματος III της κλίμακας MDS-UPDRS ήταν σημαντικά

μεγαλύτερο σε όσους τα κινητικά συμπτώματα εξελίχθηκαν μετέπειτα ταχύτερα.

Εκτός από τα κινητικά συμπτώματα, σημαντικές μεταβολικές διαφορές έχουν επίσης βρεθεί μεταξύ των ασθενών που εμφανίζουν ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου τα πρώτα χρόνια [253]. Από τους 80 ασθενείς που εξετάστηκαν, με τους 39 να χαρακτηρίζονται ως ταχύτερης εξέλιξης, καθώς εμφάνισαν μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης της συνολικής βαθμολογίας του Τμήματος III της κλίμακας MDS-UPDRS κατά 5,95 μονάδες/έτος συγκριτικά με 1,45 μονάδες/έτος για τους υπόλοιπους. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών στις συγκεντρώσεις ορισμένων ιόντων και ενζύμων μέσω ανάλυσης φασματοσκοπίας μάζας. Σε μια παρόμοια ανάλυση, ερευνητές έδειξαν ότι υπάρχουν συνολικά άλλα 15 συστατικά στο ορό του αίματος που μπορούν να συσχετιστούν με την ταχύτερη εξέλιξη τόσο των κινητικών όσο και των μη κινητικών συμπτωμάτων, όπως αυτά αξιολογούνται από τα Τμήματα II και III της κλίμακας UPDRS [254]. Από τους 49 ασθενείς που μελετήθηκαν, όσοι εμφάνισαν διαφορές στα εργαστηριακά τους αποτελέσματα αυτές συνδυάστηκαν στην πορεία με μια αύξηση κατά 47% στο σύνολο των τιμών των Τμημάτων II και III της κλίμακας UPDRS από 28,8 σε 42,2, στα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση.

Η διάγνωση ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI) θεωρείται επίσης ένα σημαντικό ορόσημο στη εξελικτική πορεία της νόσου και παράγοντας κινδύνου για την μετέπειτα ανάπτυξη άνοιας [255, 256]. Ο ρυθμός εμφάνισης ήπιας γνωστικής εξασθένησης εκτιμήθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη, από όπου προέκυψε ότι από τους ασθενείς που είχαν αρχικά φυσιολογικές γνωστικές λειτουργίες, το 9,9% διαγνώστηκε με MCI μετά το πρώτο έτος, το ποσοστό αυξήθηκε σε 23,2% στο τρίτο έτος και έφτασε στο 28,9% μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης [257]. Με βάση αυτά τα ευρήματα, ερευνητές ανέπτυξαν ένα μοντέλο πρόβλεψης γνωστικής εξασθένησης σε ασθενείς της μελέτης Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) στα δύο πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση. Από την ανάλυση προέκυψε ότι η ηλικία των ασθενών, η παρουσία οσφρητικών διαταραχών, η εμφάνιση διαταραχών ύπνου και ορισμένων βιοδεικτών που σχετίζονται με την παραγωγή ντοπαμίνης σε ορισμένες πυρήνες του εγκεφάλου ήταν σημαντικοί δείκτες για την πρόβλεψη της γνωστικής εξασθένησης [258].

Τέλος, ο Zhu και οι συνεργάτες του εστίασαν στην ικανότητα πρόβλεψης της εμφάνισης συμπτωμάτων κατάθλιψης σε 411 ασθενείς με νόσο Parkinson, η οποία αποτελεί μια εγγενής συνέπεια της προοδευτικής παθολογίας της νόσου [259]. Η ανάλυση ανέδειξε τη σοβαρότητα των κινητικών συμπτωμάτων, τη γνωστική δυσλειτουργία, τις διαταραχές ύπνου, τα συμπτώματα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της μέρας και τη χορήγηση υψηλών δόσεων λεβοντόπα ως πιθανούς παράγοντες που συσχετίζονται με την μελλοντική εμφάνιση κατάθλιψης στους ασθενείς, με τις οι γυναίκες να είναι πιο επιρρεπείς.

5.2 Δείκτες εξέλιξης της νόσου Parkinson

Από την παραπάνω βιβλιογραφική ανασκόπηση γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η νόσος Parkinson εκφράζεται μέσα από μια πληθώρα διαφορετικών εκφάνσεων και συνδυασμό συμπτωμάτων, με αποτέλεσμα η ανάλυση της εξέλιξής της μέσω ενός ενιαίου μοντέλου αξιολόγησης ή ενός δείκτη να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Μάλιστα, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι αυτές οι παρατηρούμενες διαφορές στη συμπτωματολογία μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά το ρυθμό εξέλιξης της νόσου, περιπλέκοντας ακόμα περισσότερο τα πράγματα [126, 127]. Έτσι, ενώ είναι γενικά αποδεκτό ότι ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου μπορεί να ποικίλει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή και ότι η εξέλιξη των συμπτωμάτων σε αρκετούς εξ αυτών είναι ιδιαίτερα γρήγορη, η ποσοτικοποίηση των παραπάνω εννοιών στην πράξη φαίνεται να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Ενδεικτικό της κατάστασης αποτελεί και το γεγονός ότι δεν υπάρχει επίσημος ορισμός σχετικά με το ποια κατάσταση μπορεί να θεωρηθεί ως άνω του αναμενόμενου (ή μη τυπική) ταχύτητα εξέλιξης της νόσου Parkinson [260], με αποτέλεσμα ο όρος να χρησιμοποιείται μάλλον αόριστα και περιγράφοντας συνήθως ποιοτικές μεταβολές όταν ασθενείς εμφανίζουν σχετικά πρόωρα ορισμένα συμπτώματα-ορόσημα της τυπικής οδού εξέλιξης όπως η στατική ανισορροπία.

Χωρίς επίσημες κατευθυντήριες οδούς λοιπόν, πώς μπορούμε να μετρήσουμε και να ποσοτικοποιήσουμε με ακρίβεια την εξέλιξη της νόσου Parkinson? Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, δεν υπάρχει μοναδική ή επικρατέστερη απάντηση, κυρίως λόγω της πολυπλοκότητας από το ευρύ φάσμα φαινοτύπων και συμπτωμάτων και των υποκείμενων μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνισή τους (οι οποίοι εξάλλου δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί). Η περισσότερη έρευνα επικεντρώθηκε στην

ανάλυση για την εξαγωγή πιθανών βιοδεικτών που θα μπορούσαν να καθορίσουν την εξέλιξη της νόσου, συμπεριλαμβανομένης δεικτών από την ανάλυση αίματος, ούρων και συστατικών του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF), βάση γενετικών παραγόντων, από απεικονιστικές μετρήσεις του εγκεφάλου (π.χ. MRI, PET, SPECT, DaT scans) ή άλλων νευροφυσιολογικών δεικτών. Ωστόσο, μια συστηματική ανάλυση τέτοιων μελετών από τον McGhee και τους συνεργάτες του κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι εξαγόμενοι δείκτες ήταν γενικά χαμηλής ποιότητας, καθώς εμφανίζονταν αντικρουόμενα αποτελέσματα και πολλές από τις μελέτες βασίζονταν σε μικρό αριθμό ασθενών, ή χρησιμοποίησαν υπερβολικά αυστηρά κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού αυτών, ή ακόμα και μεθόδους στατιστικής ανάλυσης που δεν ήταν κατάλληλες [261]. Με βάση αυτά τα ευρήματα, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία και ομοφωνία στη βιβλιογραφία για να προταθεί με ασφάλεια η χρήση οποιουδήποτε βιοδείκτη για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.

Εναλλακτικά προτάθηκε η χρήση κλινικών αξιολογήσεων για την εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου. Μια ποιοτική προσέγγιση βασίζεται στην παρακολούθηση του χρόνου που απαιτείται από τον ασθενή για να φτάσει σε σημαντικά ορόσημα στην εξελικτική πορεία της νόσου. Ασθενείς που χρειάζονται λιγότερο χρόνο μπορούν να θεωρηθούν ότι εμφανίζουν μη τυπική ταχύτητα εξέλιξης. Για παράδειγμα, ο χρόνος μετάβασης μεταξύ των σταδίων της κλίμακας Hoehn & Yahr έχει προταθεί ως ένα μέσο παρακολούθησης της ταχύτητας εμφάνισης των σημαντικότερων ορόσημων στην εξέλιξη των συμπτωμάτων και της αναπηρίας των ασθενών διαχωρίζοντας τους διαφορετικούς ρυθμούς εξέλιξης [262]. Σε άλλη μελέτη οι ασθενείς θεωρήθηκαν ότι εμφάνισαν ταχύτερη εξέλιξη όταν ένα χαμηλότερο από το αναμενόμενο χρονικό διάστημα απαιτείται να φθάσει στο στάδια 3 και παραπάνω, καθώς αυτά τα στάδια δηλώνουν σοβαρή λειτουργική αναπηρία [263]. Ένα μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι η κλίμακα εξαρτάται κυρίως από κινητικά συμπτώματα για τον χαρακτηρισμό της εξέλιξης της νόσου, καθώς αυτά επεκτείνονται από μονόπλευρα σε αμφίπλευρα και αξονικά, χωρίς να λαμβάνει υπόψη τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων ανά στάδιο. Επιπρόσθετα, η αξιολόγηση της ταχύτητας εξέλιξης δεν είναι συνεχείς καθώς πρέπει πρώτα να εμφανιστεί το βασικό σύμπτωμα

αξιολόγησης, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει τρόπος ποσοτικοποίησης ή μέτρησης του ρυθμού εξέλιξης σε επιμέρους χρονικά διαστήματα (π.χ. εξέλιξη ανά μήνα/έτος/επίσκεψη).

Για να επιτευχθεί μια ακριβέστερη ποσοτική εκτίμηση του ρυθμού εξέλιξης της νόσου Parkinson, έχει προταθεί εναλλακτικά η ανάλυση της προόδου μέσω της κλίμακας MDS-UPDRS, η οποία είναι και η πλέον διαδεδομένη κλίμακα και θεωρείται σήμερα το πρότυπο για την αξιολόγηση των κινητικών και μη συμπτωμάτων της νόσου, καθώς και των επιπτώσεών τους στην καθημερινή ζωή των ασθενών. Η βαθμολογία της κλίμακας MDS-UPDRS για τον καθορισμό του ρυθμού εξέλιξης μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε με βάση τις επιμέρους τιμές ανά τμήμα ή στο σύνολό της [264-266]. Παρά το γεγονός ότι η αξιολόγηση των κινητικών συμπτωμάτων επικρατεί στα περισσότερα πεδία της κλίμακας, το Τμήμα I της κλίμακας εστιάζει σε διάφορα μη κινητικά συμπτώματα της νόσου, όπως μειωμένη γνωστική ικανότητα, ψυχώσεις, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, κτλ., καθιστώντας την κλίμακα MDS-UPDRS την πιο πολυπαραμετρική κλίμακα αξιολόγησης ασθενών με νόσο Parkinson. Μάλιστα σε μια πρόσφατη μελέτη, η συνολική βαθμολογία της κλίμακας MDS-UPDRS ήταν σε θέση να ξεπεράσει άλλες κλίμακες και βιολογικούς δείκτες, παρουσιάζοντας μικρότερη διακύμανση στη διάκριση της σοβαρότητας της νόσου και την εξέλιξη στα πρώιμα στάδια [267].

Η γρήγορη μεταβολή της βαθμολογίας των Τμημάτων II και III της κλίμακας MDS-UPDRS αποτελούν πολύ καλοί δείκτες για τον προσδιορισμό της εξέλιξης της νόσου και τις αναγκαιότητα για πρώιμη έναρξη συμπτωματικής θεραπείας [268]. Επιπλέον, το Τμήμα III αξιολόγησης κινητικών συμπτωμάτων βρέθηκε ότι έχει ισχυρή συσχέτιση με την απώλεια νευρώνων στη μέλαινα ουσία, με την πυκνότητα των νευρώνων να μειώνεται με κάθε μονάδα αύξησης της συνολικής βαθμολογίας του Τμήματος III της MDS-UPDRS [269]. Έτσι, παρόλο η ισορροπία μεταξύ κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων στην κλίμακα MDS-UPDRS δεν είναι η ιδανική, η κλίμακα αποτελεί το καλύτερο μέσο για την αξιολόγηση του πιο πλήρους φάσματος συμπτωμάτων της νόσου Parkinson που μπορούν να καλυφθούν σε μία μόνο κλίμακα αξιολόγησης. Συνεπώς, η κλίμακα MDS-UPDRS επιλέχθηκε για τους σκοπούς της παρούσας ανάλυσης ως δείκτης για να καθοριστεί η ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων των

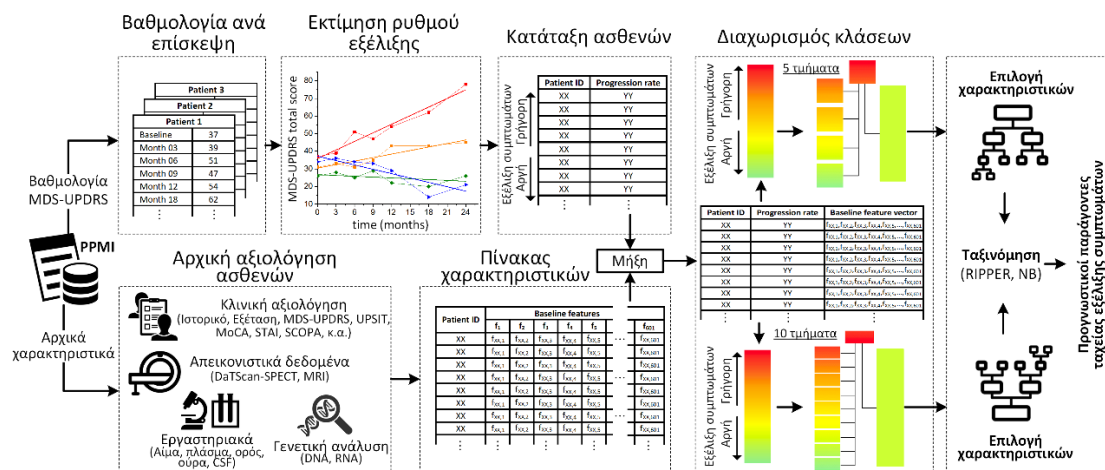
ασθενών στα πρώτα 2-4 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου.

Ένα μειονέκτημα της χρήσης της κλίμακας MDS-UPDRS για την ποσοτική αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου είναι ότι οι μετρήσεις και η βαθμολογία επηρεάζονται από την έναρξη της συμπτωματικής θεραπείας. Τα παρατηρούμενα συμπτώματα αναμένεται να είναι ηπιότερα σε ασθενείς με ορθή διαχείριση με αποτέλεσμα να προκύπτουν αποκλίσεις στην μέτρηση του πραγματικού ρυθμού εξέλιξης. Σε μια προσπάθεια να αντισταθμιστεί η επίδραση της εκάστοτε φαρμακευτικής αγωγής, έχουν προταθεί διάφορα μοντέλα προσαρμογής των τιμών βαθμολόγησης της κλίμακας μέσω της εφαρμογής μαθηματικών συναρτήσεων που περιγράφουν το αναμενόμενο όφελος της αντίστοιχης θεραπείας. Ωστόσο, όπως φάνηκε σε μια συγκριτική ανασκόπηση τέτοιων μοντέλων, αυτά αναπτύχθηκαν εμπειρικά, χωρίς μηχανιστικές προσεγγίσεις ή μοντελοποιήσεις και χωρίς να ληφθούν υπόψιν τα βιοχημικά χαρακτηριστικά στην διαδικασία της απορρόφησης και δράσης των φαρμάκων [270].

Για τους σκοπούς της παρούσας ανάλυσης ωστόσο, η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής σε οποιοδήποτε βαθμό δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα σφάλματος, καθώς οι ασθενείς που εμφανίζουν μια συνεχώς μειούμενη ικανότητα και γρήγορη επιβάρυνση της κλινικής τους εικόνας παρά την φαρμακευτική τους αγωγή αποτελούν το υποσύνολο στο οποίο στοχεύει αυτή η μελέτη. Μάλιστα, λαμβάνοντας υπόψιν ότι το δείγμα που θα χρησιμοποιηθεί προήλθε από ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη PPMI, όπου τα πρωτόκολλα διαχείρισης ακολουθούσαν υψηλά, διεθνή πρότυπα, οι ασθενείς που παρουσιάζουν έντονα αυξητικές τάσεις στη βαθμολογία της κλίμακας MDS-UPDRS κατά τα αρχικά στάδια της νόσου μπορούν να θεωρηθούν με βεβαιότητα ως περιπτώσεις πραγματικά ταχείας εξέλιξης.

5.3 Εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων ταχείας εξέλιξης της νόσου Parkinson

Η προτεινόμενη μεθοδολογία αποτελείται από τέσσερα βασικά στάδια: (α) την εξαγωγή ενός ευρύ φάσματος χαρακτηριστικών από την αρχική αξιολόγηση όλων των συμπτωμάτων που εμφανίζονται σε κάθε ασθενή μετά τη διάγνωση της νόσου, (β) την εκτίμηση του ρυθμού εξέλιξης κάθε ασθενούς με βάση την μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας MDS-UPDRS στα πρώτα 2-4 χρόνια, (γ) την ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με τον ρυθμό εξέλιξης για την επιλογή αυτών που



Σχήμα 48. Διαγραμματική αναπαράσταση της προτεινόμενης μεθοδολογίας εξόρυξης προγνωστικών παραγόντων από τα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson.

εμφάνισαν ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων, και (δ) την εκτέλεση μιας εκτεταμένης αναζήτησης στο σύνολο των χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης χρησιμοποιώντας τεχνικές μηχανικής μάθησης, με σκοπό την απομόνωση αυτών που μπορούν να διακρίνουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τους ασθενείς που εμφάνισαν ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων από τους υπόλοιπους [271]. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια ως προγνωστικοί παράγοντες που δηλώνουν την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης του φαινοτύπου της ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson. Η μεθοδολογία και όλα τα επιμέρους στάδια παρουσιάζονται γραφικά στο Σχήμα 48.

5.3.1 Εξαγωγή χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης

Τα δεδομένα των ασθενών για αυτήν την ανάλυση προέρχονται από την ανοιχτή βάση δεδομένων της μελέτης *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI) με σκοπό την ανάπτυξη της μεγαλύτερης συλλογής ανοιχτών δεδομένων, η οποία παρέχει πολλαπλές αξιολογήσεις ασθενών με κλινικές εκτιμήσεις, αποτελέσματα απεικονιστικών εξετάσεων, γενετικά και βιολογικά δείγματα. Η πρωτοβουλία αυτή αποσκοπεί στην προώθηση της ανεξάρτητης έρευνας για την αξιολόγηση διάφορων παραμέτρων που ενδέχεται να επηρεάζουν ή/και να καθορίζουν την εξέλιξη της νόσου Parkinson σε διαφορετικές κατηγορίες ασθενών. Στη μελέτη συμμετέχουν συνολικά 34 κέντρα και κλινικοί συνεργάτες από όλο τον κόσμο. Η αξιολόγηση ασθενών και η συλλογή νέων δεδομένων ακολουθώντας το πρόγραμμα

παρακολούθησης μέσα από πολλαπλές επισκέψεις βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη και αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2023, προσφέροντας μακροπρόθεσμα δεδομένα αξιολόγησης ασθενών που θα παρακολουθούνται για 5-13 έτη.

Για τους σκοπούς της παρούσας ανάλυσης θα χρησιμοποιηθούν δεδομένα από την ομάδα 'De Novo' ασθενών, η οποία αποτελείται από νεοδιαγνωσμένους ασθενείς που δεν είχαν ξεκινήσει συμπτωματική θεραπεία μέχρι την εισαγωγή τους στη μελέτη PPMI. Η μέση χρονική διάρκεια μεταξύ της διάγνωσης της νόσου και της αρχικής αξιολόγησης (baseline evaluation) της μελέτης για τους ασθενείς αυτής της ομάδας είναι μόλις 5,6 μήνες (τυπική απόκλιση $\pm$ 6,6 μήνες). Συνολικά, 423 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν για παρακολούθηση των συμπτωμάτων τους, εκ των οποίων 146 γυναίκες (34,5%) και 277 άντρες (65,5%). Η μέση ηλικία όλων κατά την αρχική αξιολόγηση της μελέτης PPMI ήταν τα 61,6 έτη (ηλικίες μεταξύ 34-85 ετών) ο μέσος όρος της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας MDS-UPDRS ήταν $32,35 \pm 13,14$ μονάδες. Σε ότι αφορά τα βασικά κινητικά συμπτώματα κατά τη διάγνωση, τρόμος ηρεμίας εμφανίστηκε σε 331 ασθενείς (δηλ. 78,25%), δυσκαμψία σε 320 ασθενείς (δηλ. 75,65%), βραδυκινησία σε 348 ασθενείς (δηλ. 82,27%) και αστάθεια στη στάση του σώματος σε 29 ασθενείς (δηλ. 6,86%). Η μετέπειτα παρακολούθηση των ασθενών περιλάμβανε τέσσερις επισκέψεις για επαναξιολόγηση στον 3ο, 6ο, 9ο και 12ο μήνα μετά την αρχική αξιολόγηση και δύο ετήσιες επισκέψεις ανά διαστήματα έξι μηνών προβλέπονταν για κάθε επόμενο έτος παρακολούθησης.

Ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών είναι διαθέσιμα από την αρχική αξιολόγηση των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών της βάσης δεδομένων PPMI, καλύπτοντας κάθε πτυχή της συμπτωματολογίας της νόσου συμπεριλαμβάνοντας αξιολογήσεις κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων, γενική αλλά και ειδική νευρολογική κλινική εξέταση, αποτελέσματα από απεικόνιση του εγκεφάλου, εργαστηριακά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος, ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF), γενετική ανάλυση με τους πιο γνωστούς πολυμορφισμούς που σχετίζονται με τη νόσο (SNPs), κλπ. Τα αποτελέσματα από όλες αυτές τις αξιολογήσεις και εξετάσεις που προβλέπονταν στο πρωτόκολλο της μελέτης PPMI συμπεριλαμβάνονται στη παρούσα ανάλυση, με σκοπό να χρησιμοποιηθούν ως χαρακτηριστικά εισόδου για την εξαγωγή των πλέον κατάλληλων προγνωστικών παραγόντων που δηλώνουν αυξημένο κίνδυνο

ταχύτερης εξέλιξης αμέσως μετά τη διάγνωση της νόσου. Συνολικά, από την αρχική αξιολόγηση κάθε ασθενή της ομάδας *‘De Novo’* της βάσης PPMI υπάρχουν διαθέσιμα 601 χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα:

- Όλες οι τιμές των **Τμημάτων I-III** της κλίμακας **MDS-UPDRS**. Η κλίμακα αξιολογεί κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα της νόσου καθώς και την επίδραση αυτών στην καθημερινή ζωή των ασθενών [131]. Προκύπτουν συνολικά 68 χαρακτηριστικά στα οποία συμπεριλαμβάνεται το στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr. Το Τμήμα IV της κλίμακας MDS-UPDRS δεν λαμβάνεται υπόψιν καθώς αφορά επιπλοκές της συμπτωματικής θεραπείας οι οποίες συνήθως εμφανίζονται αρκετά μεταγενέστερα. Μάλιστα, οι αντίστοιχες εγγραφές της βάσης δεδομένων PPMI στις περισσότερες περιπτώσεις των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών είναι κενές.
- Οι τιμές της κλίμακας **Montreal Cognitive Assessment, MoCA**. Η κλίμακα αξιολογεί την γνωστική ικανότητα των ασθενών για να εντοπιστούν σημάδια γνωστικής έκπτωσης [272]. Προκύπτουν συνολικά 28 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές της κλίμακας **Epworth Sleepiness Scale, ESS**. Η κλίμακα αξιολογεί τη συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων υπνηλίας υπό διαφορετικές συνθήκες κατά τη διάρκεια της μέρας [273]. Προκύπτουν συνολικά 8 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές του ερωτηματολογίου **REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, RBDSQ**. Το ερωτηματολόγιο αξιολογεί διαταραχές κατά τη διάρκεια του ύπνου που επηρεάζουν την ποιότητα του ύπνου [274]. Προκύπτουν συνολικά 23 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές του ερωτηματολογίου **Scale for Outcomes in Parkinson’s disease for Autonomic Symptoms, SCOPA-AUT**. Η κλίμακα αξιολογεί την εμφάνιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με την λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος [275]. Προκύπτουν 39 χαρακτηριστικά που αξιολογούν τις ακόλουθες περιοχές: γαστρεντερική, ουροποιητική, καρδιαγγειακή, θερμορυθμιστική, κίνηση ματιών και σεξουαλική δυσλειτουργία.
- Η τιμή της κλίμακας **Modified Schwab & England Activities of Daily Living (ADL)**. Η κλίμακα αξιολογεί την ταχύτητα, την ευκολία και την ανεξαρτησία με την οποία ένα άτομο εκτελεί καθημερινές δραστηριότητες [276]. Προκύπτει 1

χαρακτηριστικό με τιμή από 0-100%, με το 100% να αντιπροσωπεύει πλήρη ανεξαρτησία και το 0% κλινικής κατάστασης.

- Οι τιμές της κλίμακας **Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) Household Activity**. Η κλίμακα αξιολογεί το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας σε ηλικιωμένους περιλαμβάνοντας τόσο επαγγελματικές και οικιακές δραστηριότητες, όσο και δραστηριότητες ψυχαγωγίας [277]. Προκύπτουν συνολικά 35 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές από το τεστ **Benton Judgment of Line Orientation**. Το τεστ αξιολογεί την οπτικοχωρική λειτουργική ικανότητα του ατόμου ζητώντας του να ταιριάξει τον προσανατολισμό μεταξύ γραμμών με διαφορετικές γωνίες μέσα στο χώρο [278]. Προκύπτουν συνολικά 9 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές της κλίμακας **Geriatric Depression Scale, GDS (short)**. Η κλίμακα αξιολογεί την εμφάνιση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε ηλικιωμένους [279]. Προκύπτουν συνολικά 9 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές της κλίμακας **Hopkins Verbal Learning Test, HVLT**. Η κλίμακα αξιολογεί την επίδοση του ατόμου σε δοκιμασίες μάθησης και μνήμης με έξι εναλλακτικές μορφές [280]. Προκύπτουν συνολικά 14 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές από το τεστ **Letter-Number Sequencing, LNS** από την κλίμακα WAIS-IV. Το τεστ αξιολογεί τη λειτουργία της βραχύχρονης μνήμης [281]. Προκύπτουν συνολικά 24 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές του ερωτηματολογίου **Questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders, QUIP**. Το ερωτηματολόγιο αξιολογεί διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων σε ασθενείς με νόσο Parkinson [282]. Προκύπτουν συνολικά 14 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές από το τεστ **Lexical and Semantic Fluency**. Το τεστ αξιολογεί την ικανότητα και ευχέρεια του ατόμου στην κατανόηση και την έκφραση του λόγου [283]. Η σημασιολογική ευχέρεια καθορίζεται ανάλογα με τον αριθμό των ζώων ή φυτών τα οποία μπορούν να ονοματίσουν σε ένα λεπτό. Προκύπτουν συνολικά 6 χαρακτηριστικά.
- Οι τιμές της κλίμακας **State-Trait Anxiety Inventory, STAI**. Η κλίμακα αξιολογεί την συναισθηματική κατάσταση του ατόμου για την εμφάνιση

παροδικών συμπτωμάτων άγχους, διαχωρίζοντάς τα από συμπτώματα μόνιμης αγχώδους προσωπικότητας [284]. Προκύπτουν συνολικά 43 χαρακτηριστικά.

- Οι τιμές από το τεστ **Symbol Digit Modalities, SDM**. Το τεστ αξιολογεί τις βασικές γνωστικές λειτουργίες που αποτελούν τη βάση για την εκτέλεση πολλών καθημερινών καθηκόντων, συμπεριλαμβανομένης της προσοχής, της οπτικής σάρωσης και της ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών [285]. Προκύπτουν συνολικά 5 χαρακτηριστικά.
- Τα αποτελέσματα του τεστ όσφρητικής αναγνώρισης **University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT**. Το τεστ περιλαμβάνει 4 επιμέρους κατηγορίες των 10 δειγμάτων για την αξιολόγηση της φυσιολογικής λειτουργίας της όσφρησης των ασθενών [286]. Προκύπτουν συνολικά 5 χαρακτηριστικά με το συνολικό σκορ και το άθροισμα των επιμέρους δειγμάτων ανά δεκάδα.
- Γενετική αξιολόγηση. Ανάλυση DNA με σκοπό την ανεύρεση γνωστών γενετικών πολυμορφισμών που έχουν συσχετιστεί με τη νόσο Parkinson όπως προβλέπονται στο πρωτόκολλο της μελέτης PPMI [265]. Προκύπτουν συνολικά 35 χαρακτηριστικά.
- Γενικές πληροφορίες-ιστορικό ασθενούς. Προκύπτουν συνολικά 41 χαρακτηριστικά από δημογραφικά στοιχεία, οικογενειακό ιστορικό και κοινωνικοοικονομικά στοιχεία.
- Βασική κινητική συμπτωματολογία κατά την διάγνωση της νόσου. Προκύπτουν συνολικά 7 χαρακτηριστικά.
- Καθορισμός γνωστικού επιπέδου του ασθενούς. Αξιολόγηση για τον προσδιορισμό της εμφάνισης άνοιας ή ήπιας γνωστικής εξασθένησης βάσει κριτηρίων που έχουν προταθεί από την Movement Disorder Society [68]. Προκύπτουν συνολικά 5 χαρακτηριστικά.
- Κλινική εξέταση ασθενούς. Η εξέταση εκτελείται σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης PPMI αξιολογώντας τη γενική κλινική εικόνα και την καταγραφή των ζωτικών ενδείξεων. Προκύπτουν συνολικά 21 χαρακτηριστικά.
- Νευρολογική εξέταση ασθενούς. Η εξέταση εκτελείται σύμφωνα με το

πρωτόκολλο της μελέτης PPMI αξιολογώντας τη λειτουργία του ΚΝΣ και των βασικών κρανιακών νεύρων. Προκύπτουν συνολικά 27 χαρακτηριστικά.

- Αποτελέσματα απεικονιστικών εξετάσεων DaTScan-SPECT και MRI. Προκύπτουν συνολικά 14 χαρακτηριστικά.
- Αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων αίματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Προκύπτουν συνολικά 103 χαρακτηριστικά.

Ο πλήρης κατάλογος των χαρακτηριστικών από την αρχική αξιολόγηση των ασθενών παρουσιάζεται συνοπτικά στον Πίνακα 26. Αν κάποιο από τα χαρακτηριστικά της

Πίνακας 26. Κατάλογος χαρακτηριστικών που εξάγονται από την αρχική αξιολόγηση των ασθενών της ομάδας 'De Novo' από τη μελέτη PPMI.

Γενική κατηγορία χαρακτηριστικών	Κλίμακα/Ερωτηματολόγιο/Τεστ αξιολόγησης, Αποτελέσματα απεικονιστικών/εργαστηριακών/γενετικών/κλινικών εξετάσεων	Αριθμός χαρακτηριστικών
Νευρολογική εξέταση	Κρανιακά νεύρα	9
	Γενική νευρολογική εξέταση	18
Κλινική εξέταση	Γενική κλινική εξέταση	11
	Ζωτικές ενδείξεις	10
Γενικές πληροφορίες	Δημογραφικά στοιχεία	14
	Οικογενειακό ιστορικό	25
	Κοινωνικοοικονομικά στοιχεία	2
Απεικονιστικές εξετάσεις	Αποτελέσματα DaTScan – SPECT	5
	Μέτρηση νευρικών πυρήνων	4
	Αποτελέσματα MRI	5
Εργαστηριακές εξετάσεις	Ανάλυση αίματος	44
	Ανάλυση βιοδεικτών	55
	Ανάλυση βιολογικών δειγμάτων	4
Κινητικά συμπτώματα	MDS-UPDRS Τμήμα II	14
	MDS-UPDRS Τμήμα III	37
	Συνολική βαθμολογία MDS-UPDRS	1
	Modified Schwab and England ADL	1
	PASE Household Activity	9
Γενετική ανάλυση	SNCA multiplication & Genetic Risk Score	2
	Γενετικοί πολυμορφισμοί (SNPs)	33
Μη κινητικά συμπτώματα	MDS-UPDRS Τμήμα I	15
	βαθμολογία MDS-UPDRS Τμήμα I	1
	Benton Judgment of Line Orientation	35
	Κατηγοριοποίηση γνωστικού επιπέδου	5
	Epworth Sleepiness Scale, ESS	10
	Geriatric Depression Scale (short), GDS	17
	Hopkins Verbal Learning Test, HVL	14
	Letter-Number Sequencing, LNS	24
	Montreal Cognitive Assessment, MoCA	35
	Questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders, QUIP	14
	REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, RBDSQ	23
	Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, SCOPA-AUT	39
	Lexical and Semantic Fluency	6
	State-Trait Anxiety Inventory, STAI	43
	Symbol Digit Modalities, SDM	5
	University of Pennsylvania Smell ID Test, UPSIT	5
Άλλο	Βασικά συμπτώματα κατά τη διάγνωση	7

αρχικής αξιολόγησης (baseline evaluation) λείπει, τότε γίνεται αναζήτηση για το ίδιο χαρακτηριστικό στα αντίστοιχα πεδία από την αξιολόγηση του ασθενούς στην επίσκεψη διαλογής (screening visit) η οποία είχε προηγηθεί. Αυτό γίνεται προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η έλλειψη τιμών στα χαρακτηριστικά, καθώς αρκετές αξιολογήσεις επαναλαμβάνονταν μεταξύ των δύο επισκέψεων. Επίσης, οι δύο επισκέψεις δεν απείχαν χρονικά περισσότερο από έναν μήνα και αναμένεται οι όποιες μεταβολές στις τιμές τους να είναι ανεπαίσθητες. Τέλος, κάποιες αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της επίσκεψης διαλογής, με αποτέλεσμα τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά τους να πρέπει να ανακτηθούν έτσι και αλλιώς από αυτήν την επίσκεψη αντί την αρχική αξιολόγηση μετά την εισαγωγή τους στη μελέτη PPMI. Όλα τα χαρακτηριστικά του Πίνακα 26 θα χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια για την ταξινόμηση των ασθενών στις αντίστοιχες κλάσεις, ανάλογα με την μετέπειτα ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων τους, απομονώνοντας αυτά που έχουν μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα με τεχνικές μηχανικής μάθησης.

5.3.2 Εκτίμηση ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson

Με βάση την ανάλυση των δεικτών που έχουν προταθεί για την εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου στην ενότητα 5.2 παραπάνω, η συνολική βαθμολογία της κλίμακας MDS-UPDRS επιλέχθηκε ως ο πλέον κατάλληλος δείκτης για να καθοριστεί ποσοτικά ο ρυθμός εξέλιξης όλων των ασθενών για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης. Για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς μόνο τα Τμήματα I-III της κλίμακας MDS-UPDRS μπορούν να χρησιμοποιηθούν, καθώς το Τμήμα IV αξιολογεί πιθανές επιπλοκές της θεραπείας λόγω της χορήγησης Levodopa, επιπλοκές οι οποίες είναι σπάνιο να εμφανιστούν στα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου. Ειδικά όταν οι ασθενείς δεν λάμβαναν καθόλου φαρμακευτική αγωγή, πολλοί εξεταστές παραλείπουν τη συμπλήρωσή του καθώς δεν συνεισφέρει στη διαδικασία της αξιολόγησης. Αυτό φάνηκε στην πράξη και για την ομάδα των *‘De Novo’* ασθενών της μελέτης PPMI, όπου οι αντίστοιχες τιμές στο Τμήμα IV είτε έμεναν κενές (NaN values), είτε το τμήμα αυτό έλλειπε εντελώς από τα διαθέσιμα αρχεία, σε μια προσπάθεια να μειωθεί ο χρόνος εξέτασης με δεδομένο τον όγκο των αξιολογήσεων που έπρεπε να πραγματοποιηθεί (Πίνακας 26). Επομένως, μόνο το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ταχύτητας εξέλιξης

των συμπτωμάτων. Επιπλέον, για να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία, η αξιολόγηση των κινητικών συμπτωμάτων στο Τμήμα ΙΙΙ προέρχεται κατά προτεραιότητα από βαθμολογίες που εκτιμήθηκαν σε κατάσταση “OFF”, δηλαδή κατ’ ελάχιστο σε διάστημα 6 ωρών μετά τη λήψη της τελευταία δόσης.

Η συνολική βαθμολογία των Τμημάτων Ι-ΙΙΙ της κλίμακας MDS-UPDRS εξάγεται λοιπόν από τα αρχεία της βάσης δεδομένων PPMI για κάθε ασθενή της ομάδας ‘*De Novo*’, περιλαμβάνοντας όλες τις προγραμματισμένες αξιολογήσεις παρακολούθησης στα πρώτα τέσσερα χρόνια της μελέτης. Βάση του πρωτοκόλλου η κλίμακα MDS-UPDRS θα πρέπει να επαναξιολογηθεί στους μήνες 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42 και 48 μετά την εγγραφή στη μελέτη. Έτσι, δημιουργείται ένας δισδιάστατος πίνακας που περιέχει σε μια στήλη τον μήνα κατά τον οποίο πραγματοποιήθηκε η αξιολόγηση (από μήνα 3 έως 48) και στην άλλη στήλη την συνολική βαθμολογία των Τμημάτων Ι-ΙΙΙ της κλίμακας MDS-UPDRS σε κάθε επίσκεψη. Ο πίνακας συμπληρώνεται επίσης με την βαθμολογία από την αρχική αξιολόγηση, ως σημείο εκκίνησης της εκτίμησης της ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων, με αποτέλεσμα να προκύπτουν συνολικά 11 διακριτές επισκέψεις αξιολόγησης στα πρώτα 4 χρόνια παρακολούθησης.

Χρησιμοποιώντας τα στοιχεία αυτά προσαρμόζεται ένα πολυώνυμο 1^{ου} βαθμού:

$$y = a_0 + a_1 x, \quad (40)$$

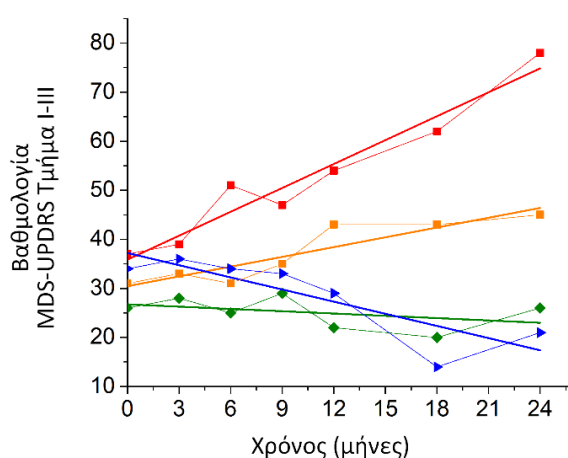
για την εξαγωγή της συνάρτησης που περιγράφει μια ευθεία που προσεγγίζει καλύτερα την εξέλιξη της συνολικής βαθμολογίας των Τμημάτων Ι-ΙΙΙ της κλίμακας MDS-UPDRS στις 11 διαδοχικές επισκέψεις. Ο υπολογισμός αυτός είναι γνωστός ως γραμμική παλινδρόμηση ελαχίστων τετραγώνων (least-squares linear regression) και προσπαθεί να βρει τη βέλτιστη λύση στο παρακάτω σύστημα:

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ y_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_0 \\ a_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & x_1 \\ 1 & x_2 \\ \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot \\ 1 & x_N \end{bmatrix} \quad (41)$$

όπου $y_{1,2,\dots,N}$ είναι το άθροισμα της βαθμολογίας των Τμημάτων Ι-ΙΙΙ της κλίμακας

MDS-UPDRS, $x_{1,2,\dots,N}$ οι διαδοχικές επισκέψεις αξιολόγησης σε μήνες, N ο αριθμός των συνολικών διαθέσιμων επισκέψεων ανά ασθενή μέσα στα πρώτα 4 χρόνια, a_1 η κλίση της ευθείας που δείχνει και το ρυθμό εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου και a_0 η τιμή όταν διασταυρώνεται η ευθεία με τον άξονα y .

Λύνοντας το παραπάνω σύστημα προκύπτει για κάθε ασθενή μια αντίστοιχη τιμή για την κλίση a_1 επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο της ποσοτικής εκτίμησης της μέσης ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων για τα 4 πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Η εκτίμηση της ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων υπολογίζεται ως ο ρυθμός μεταβολής της βαθμολογίας των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS ανά μήνα ή μπορεί αντίστοιχα να μετατραπεί σε μεταβολή ανά έτος. Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης, η αξιολόγησης της ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων εκτός από τα 4 χρόνια, γίνεται και στα 2 πρώτα έτη μετά τη διάγνωση της νόσου, ώστε να υπολογιστούν ανεξάρτητα οι προγνωστικοί παράγοντες για τους δύο διαφορετικούς χρόνους παρακολούθησης. Ο τρόπος υπολογισμού της εξέλιξης των συμπτωμάτων στα πρώτα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση γίνεται με το ίδιο τρόπο όπως και για τα 4 χρόνια παραπάνω, με μόνη διαφορά την μείωση των συνολικών επισκέψεων παρακολούθησης από 11 σε 7 (δηλ. μέχρι τον μήνα 24). Η σύγκριση μεταξύ των δύο αναλύσεων αναμένεται να δώσει πληροφορίες σχετικά με το κατά πόσο τα ίδια αρχικά χαρακτηριστικά μπορούν να δηλώσουν την ταχύτερη εξέλιξη ανεξαρτήτως χρονικού ορίζοντα (2 ή 4 χρόνια) και αν η διάρκεια παρακολούθησης



Σχήμα 49. Εκτίμηση της ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson βάσει της μεταβολής της συνολικής βαθμολογίας των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS ανά επίσκεψη. Παραδείγματα από 4 ασθενείς της βάσης δεδομένων PPMI.

επηρεάζει την ακρίβεια πρόγνωσης της προτεινόμενης μεθοδολογίας.

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 49, ο ρυθμός μεταβολής διαφέρει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή και επιτρέπει των διαχωρισμό των περιπτώσεις που εμφάνισαν ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων (κόκκινη γραμμή), από ασθενείς με πιο αργή εξέλιξη (πορτοκαλί γραμμή) ή και σταθερή σχετικά συμπτωματολογία (πράσινη γραμμή). Τα παραδείγματα εξέλιξης συμπτωμάτων του σχήματος προέρχονται από πραγματικά δεδομένα ασθενών από τη βάση PPMI για τα πρώτα 2 χρόνια. Μάλιστα δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις ασθενών που καταγράφηκε μια σημαντική αρνητική μεταβολή στη βαθμολογία της κλίμακας MDS-UPDRS ανά επίσκεψη παρακολούθησης (μπλε γραμμή). Η συμπεριφορά αυτή συνήθως δηλώνει την εμφάνιση βαρύτερων συμπτωμάτων στις πρώτες αξιολογήσεις αυτών των ασθενών, η οποία βελτιώθηκε χάρις στην έναρξη κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής.

Ένα συχνό πρόβλημα σε μεγάλες βάσεις δεδομένων όπως αυτή της μελέτης PPMI, είναι η έλλειψη τιμών στις εγγραφές των ασθενών, είτε επειδή δεν συμπληρώθηκαν εξ αρχής, είτε λόγος σφάλματος κατά την ψηφιακή μετατροπή τους. Όπως ήταν αναμενόμενο κενά ή μη πλήρως συμπληρωμένα πεδία εμφανίζονται και στην βαθμολογία της κλίμακας MDS-UPDRS. Σε μια προσπάθεια να εκτιμηθεί με όσο το δυνατόν καλύτερη ακρίβεια ο ρυθμός εξέλιξης, αλλά και να μην αποκλειστούν πολλοί ασθενείς λόγω ελλείψεων στις καταγραφές τους, για κάθε ασθενή θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη τουλάχιστον:

- Η βαθμολογία των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS από την αρχική αξιολόγηση,
- Η βαθμολογία των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS από την τελευταία αξιολόγηση, και
- τουλάχιστον μία βαθμολογία των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS για κάθε χρόνο μεταξύ της αρχικής γραμμής και της τελικής επίσκεψης.

Ασθενείς που δεν καλύπτουν αυτό τον αριθμό διαθέσιμων βαθμολογιών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης αποκλείονται από περεταίρω ανάλυση. Εφαρμόζοντας τα παραπάνω κριτήρια, ο αριθμός των διαθέσιμων ασθενών μειώνεται σε 358 για την περίοδο παρακολούθησης των 2 πρώτων ετών και 212 για την περίοδο παρακολούθησης των 4 πρώτων ετών, αντίστοιχα.

Τέλος, αξίζει να διευκρινιστεί ότι το γραμμικό μοντέλο για την προσαρμογή της ευθείας που καθορίζει την εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου επιλέχθηκε καθώς αποτελεί την πιο απλή προσέγγιση που καλύπτει και εξυπηρετεί τις ανάγκες της παρούσας ανάλυσης, και όχι για να υποδηλώσει ότι η εξέλιξη των συμπτωμάτων είναι και στην πραγματικότητα γραμμική. Το αντίθετο μάλιστα είναι πολύ πιο σύνθετο. Ωστόσο, πιο σύνθετες πολυωνυμικές προσεγγίσεις κρίθηκαν ως μη αναγκαίες λόγω της περιορισμένης χρονικής ανάλυσης των διαθέσιμων βαθμολογιών, της έλλειψης τιμών, αλλά κυρίως γιατί το γραμμικό μοντέλο παρέχει μια εκτίμηση της συνολικής τάσης της εξέλιξης της νόσου με ικανοποιητική ακρίβεια, περιορίζοντας και την πολυπλοκότητα της ανάλυσης.

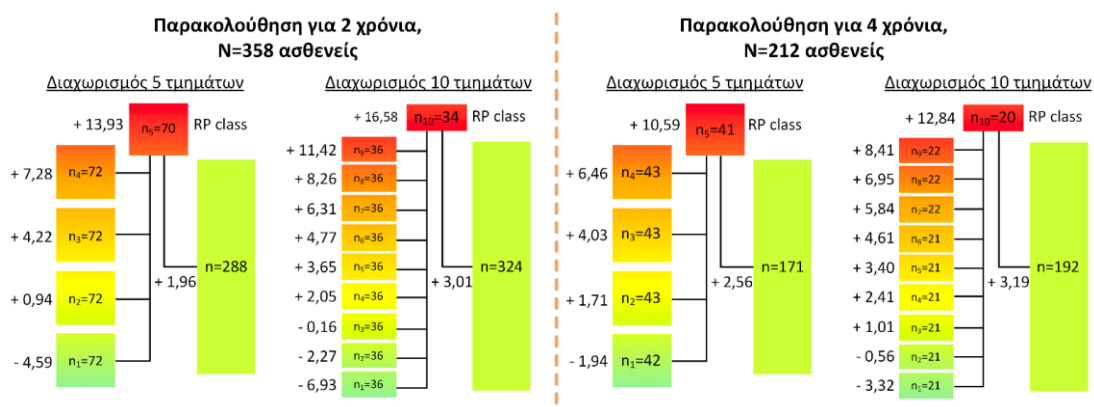
5.3.3 Κατηγοριοποίηση ασθενών

Έχοντας υπολογίσει το ρυθμό επιδείνωσης των κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων για κάθε ασθενή για τα πρώτα 2 και 4 χρόνια, αντίστοιχα, οι ασθενείς κατατάσσονται με φθίνουσα σειρά, ώστε στις πρώτες θέσεις να βρίσκονται αυτοί που εμφάνισαν την ταχύτερη εξέλιξη. Που θα πρέπει να μπει το κατώφλι όμως που θα καθορίσει ποιοι ασθενείς εμφάνισαν γρήγορη εξέλιξη η οποία δεν είναι τυπική ή αναμενόμενη και ποιοι όχι, δεδομένου ότι δεν υπάρχει ένας σαφής ορισμός ή επίσημα κριτήρια? Καθώς δεν μπορεί να προταθεί με ασφάλεια μια συγκεκριμένη τιμή αύξησης της βαθμολογίας της κλίμακας MDS-UPDRS για να θεωρηθεί η εξέλιξη της νόσου Parkinson σε κάποιον ασθενή ως ταχεία, μια εναλλακτική λύση είναι να χρησιμοποιηθεί μια πιο στατιστική προσέγγιση με βάση τις διαθέσιμες μετρήσεις από τον συγκεκριμένο πληθυσμό της μελέτης. Έχοντας κατατάξει τους ασθενείς με φθίνουσα σειρά, το άνω N% αυτών περιέχει αυτομάτως όσους εμφάνισαν την ταχύτερη εξέλιξη. Όπως αναμένεται, όσο μικρότερο είναι το ποσοστό των ασθενών που επιλέγονται, τόσο πιο αυστηρή είναι η επιλογή, εκφράζοντας καλύτερα περιπτώσεις που εμφάνισαν αδιαμφισβήτητα ταχύτερη εξέλιξη (π.χ. το άνω 10% της κατάταξης των ασθενών θα έχει μεσοσταθμικά ταχύτερη εξέλιξη από το άνω 30%).

Θεωρώντας ότι οι περιπτώσεις με αδιαμφισβήτητα ταχύτερη εξέλιξη είναι αναλογικά λίγες, αλλά και ότι δεν υπάρχει ενδεδειγμένος τρόπος για να διαχωριστούν, θα εκτελεστούν δύο διαφορετικά πειράματα αξιολόγησης, επιλέγοντας τους ασθενείς που βρίσκονται στο άνω 10% και 20% της κατάταξης για την κλάση της ταχύτερης

εξέλιξης, με σκοπό την εξόρυξη των χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης που τους διαχωρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια από τους υπόλοιπους ασθενείς. Κατ' αυτό τον τρόπο αποφεύγεται η χρήση εμπειρικών ορίων και η προτεινόμενη μεθοδολογία μπορεί να εφαρμοστεί και σε άλλες βάσεις δεδομένων. Επίσης, η ανάλυση των προγνωστικών χαρακτηριστικών, που θα επιλεγούν ανεξάρτητα από τα δύο πειράματα, αναμένεται να δείξει αν υπάρχουν διαφορές στη συμπτωματολογία που είναι ικανές να διαχωρίζουν και τις δύο κλάσεις μεταξύ τους.

Ένα ακόμα πλεονέκτημα από την ποσοτική εκτίμηση της ταχύτητας εξέλιξης της νόσου και την κατάταξη των ασθενών βάση της μεταβολής της βαθμολογίας της κλίμακας MDS-UPDRS, είναι ότι παρέχει τη δυνατότητα να διαχωριστούν και οι υπόλοιποι ασθενείς αντίστοιχα σε επιμέρους ομάδες όπως φαίνεται στο Σχήμα 50. Ακολουθώντας τη γενική φθίνουσα κατάταξη της ταχύτητας εξέλιξης, κάθε υποομάδα εμφανίζει μεσοσταθμικά μικρότερη αύξηση (ή ακόμα και μείωση) της βαθμολογίας ανά έτος παρακολούθησης. Ο αριθμός των ασθενών ισοκατανέμεται σε κάθε υποομάδα (± 1 ασθενής αν δεν γίνεται τέλεια διαίρεση) και είναι παρόμοιος με τον αντίστοιχο αριθμό της κλάσης ταχύτερης εξέλιξης (κόκκινο χρώμα). Προκύπτουν 5 τμήματα για την περίπτωση της αξιολόγησης με το άνω 20% και 10 τμήματα για την αξιολόγηση με το άνω 10% των ασθενών με την ταχύτερη εξέλιξη, αντίστοιχα. Ο διαχωρισμός αυτός επιτρέπει την ανεξάρτητη αξιολόγηση της κλάσης ταχύτερης εξέλιξης με σταδιακά μικρότερα επίπεδα βραδύτερης εξέλιξης, ώστε να εντοπιστούν

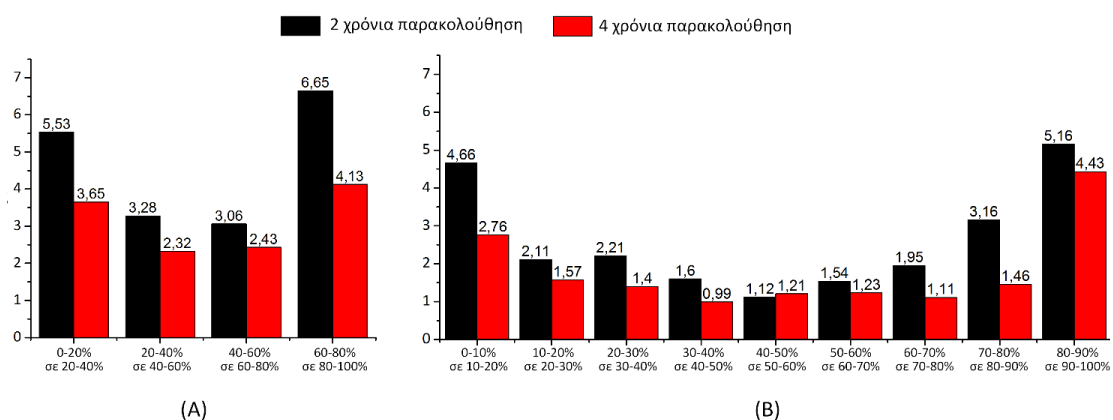


Σχήμα 50. Κατηγοριοποίηση ασθενών με βάση την ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων. Διαχωρισμός σε 5 ή 10 τμήματα για αξιολόγηση με το άνω 20% και 10% των ασθενών, αντίστοιχα. Οι τιμές στα αριστερά κάθε τμήματος δηλώνουν τον μέσο ρυθμό μεταβολής της βαθμολογία των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS (βαθμοί/έτος). RP=κλάση ταχύτερης εξέλιξης, N=συνολικός αριθμός ασθενών, n_1 - n_{10} = αριθμός ασθενών ανά τμήμα.

πιθανές από την ανάλυση των προγνωστικών χαρακτηριστικών κάθε υποομάδας. Κατ' αυτό τον τρόπο μπορεί να αξιολογηθεί αν τα επιλεγόμενα προγνωστικά χαρακτηριστικά αλλάζουν ανάλογα με την μεταβολή του ρυθμού εξέλιξης των συμπτωμάτων. Εκτός από την αξιολόγηση ανά υποομάδα, οι ασθενείς με την ταχύτερη εξέλιξη θα συγκριθούν σε διαφορετικά πειράματα και με το σύνολο των υπόλοιπων ασθενών (80% και 90% αντίστοιχα) οι οποίοι σχηματίζουν την κλάση τυπικής εξέλιξης (πράσινο χρώμα, Σχήμα 50).

Στο Σχήμα 50 φαίνονται επίσης και οι μέσες τιμές μεταβολής της συνολικής βαθμολογίας των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS ανά έτος για κάθε υποομάδα ασθενών. Η ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων στο άνω 60% των ασθενών (δηλ. άνω 3/5 και 6/10 για διαχωρισμό 5 και 10 τμημάτων αντίστοιχα) εμφανίζεται μεσοσταθμικά αυξημένη τα πρώτα 2 χρόνια συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές που μετρήθηκαν για τα 4 χρόνια παρακολούθησης. Αντιθέτως, για τους ασθενείς χαμηλότερα στην σειρά κατάταξης που εμφάνισαν σχεδόν μηδενική μεταβολή ή πτωτική τάση στα πρώτα 2 χρόνια, φαίνεται να υπάρχει μια αντιστροφή στα επόμενα 2 χρόνια με αποτέλεσμα οι ελάχιστες τιμές μεταβολής της βαθμολογίας να μειώνονται από -4,59 και -6,93 βαθμοί/έτος στα 2 χρόνια παρακολούθησης, σε -1,94 και -3,32 βαθμοί/έτος στα 4 χρόνια αντίστοιχα.

Η μεταβολή της βαθμολογίας από την μια υποομάδα στην επόμενη φαίνεται στο Σχήμα 51 για όλες τις περιπτώσεις διαχωρισμού των ασθενών και τις δύο περιόδους παρακολούθησης. Οι διαφορές αυτές μπορούν να δώσουν πληροφορίες για το που



Σχήμα 51. Μεταβολή της συνολικής βαθμολογία των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS (βαθμοί/έτος) μεταξύ των διαδοχικών υποομάδων για (Α) τον διαχωρισμό 5 τμημάτων, και (Β) των διαχωρισμό 10 τμημάτων.

αρχίζει να γίνεται εμφανής η πραγματικά γρήγορη εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου. Αν εξαιρέσουμε την μεταβολή από τις αρνητικές τιμές στην αρχή, η μετάβαση από την μια υποομάδα στην επόμενη εμφανίζει μια σταθερή αύξηση και στις δύο περιόδους παρακολούθησης, τόσο στην περίπτωση του διαχωρισμού 5 τμημάτων (Σχήμα 51.A) όσο και στον διαχωρισμό σε 10 τμήματα (Σχήμα 51.B). Φτάνοντας στην τελευταία μετάβαση στην κλάση ταχύτερης εξέλιξης (άνω 20% και 10% αντίστοιχα) εμφανίζεται ένας υπερδιπλασιασμός στην μετρούμενη μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS, κάτι που υποδηλώνει ότι η εξέλιξη των συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς ήταν κατά μέσο όρο σχεδόν διπλάσια συγκριτικά με την αμέσως επόμενη υποομάδα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση του διαχωρισμού των 10 τμημάτων, καθώς στα πρώτα δύο χρόνια παρακολούθησης εμφανίζεται σημαντική διαφορά στη μεταβολή τόσο από το 70-80% στο 80-90% (+3,16 βαθμοί/έτος) όσο και από το 80-90% στο 90-100% (+5,16 βαθμοί/έτος), κάτι που όμως δεν συναντάται ξανά αυξάνοντας τον ορίζοντα παρακολούθησης στα 4 χρόνια. Δεν προκύπτει λοιπόν σαφής εικόνα για το αν η μικρή ομάδα του 10% των ασθενών με την ταχύτερη εξέλιξη μπορούν να θεωρηθούν από μόνοι τους ως μια διαφορετική κλάση. Επομένως, μόνο από τα χαρακτηριστικά που θα επιλεγούν για αυτή την ομάδα αναμένεται να φανεί αν υπάρχει κάποια διαφορά στην συμπτωματολογία τους που να μπορεί να δηλώσει ακόμα μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης του φαινοτύπου της ταχύτερης εξέλιξης.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι κάθε μια από τις 4 κλάσεις ταχείας εξέλιξης που παρουσιάζονται στο Σχήμα 50 είναι διαφορετική, καθώς εφαρμόζεται διαφορετικός τρόπος διαχωρισμού των ασθενών (δηλ. σε 5 ή 10 τμήματα), ενώ και η διάρκεια παρακολούθησης είναι επίσης διαφορετική. Έτσι, η σύνθεση των ασθενών σε κάθε μια από τις 4 κλάσεις είναι αρκετά διαφορετική. Σε ότι αφορά τη διάρκεια παρακολούθησης, από τους 358 ασθενείς που είναι διαθέσιμοι κατά τα πρώτα 2 χρόνια, μόνο 212 παραμένουν στην επανεξέταση στα 4 χρόνια, επομένως πολλοί ασθενείς από αυτούς που μετρήθηκαν με ταχύτερη εξέλιξη στα 2 χρόνια ενδεχομένως να απουσιάζουν από την επόμενη αξιολόγηση στα 4 χρόνια. Είναι επίσης πιθανό κάποιοι ασθενείς να έχουν αλλάξει κλάση σε σύγκριση με την αξιολόγηση των 2 ετών είτε γιατί άλλαξε η ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων τους

μετά τα δύο χρόνια, είτε γιατί η πρόωρη αποχώρηση άλλων ασθενών ενδέχεται να προκάλεσε ανακατατάξεις. Σε ότι αφορά τις διαφορετικές κλάσεις λόγω του διαχωρισμού σε 5 ή 10 τμήματα, είναι εύκολα αντιληπτό ότι οι κλάσεις ταχείας εξέλιξης κατά την ίδια περίοδο παρακολούθησης είναι επίσης διαφορετικές, καθώς στη μια περίπτωση διπλασιάζεται το ποσοστό των ασθενών που κατηγοριοποιείται στην κλάση ταχείας εξέλιξης (δηλ. το 20% του διαχωρισμού 5 τμημάτων περιέχει το άνω 10% των ασθενών των 10 τμημάτων και το αμέσως επόμενο 10% των ασθενών).

5.3.4 Επιλογή χαρακτηριστικών και ταξινόμηση

Έχοντας διαχωρίσει τις κλάσεις των ασθενών της βάσης δεδομένων PPMI ανάλογα με την ταχύτητα εξέλιξης, των συμπτωμάτων τους, μπορεί στη συνέχεια να γίνει σύγκριση των συμπτωμάτων που εμφανίστηκαν κατά την αρχική τους αξιολόγηση, ώστε να εντοπιστούν πιθανές διαφορές που θα μπορούν να προειδοποιήσουν για την αναμενόμενη ταχύτερη εξέλιξη από τα αρχικά ακόμα στάδια της νόσου Parkinson. Η ανάλυση των αρχικών χαρακτηριστικών για την εξόρυξη των πιο χρήσιμων προγνωστικών παραγόντων γίνεται με τη χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης, καθώς επιτρέπουν τον συνδυασμό πολλαπλών χαρακτηριστικών και την ευκολότερη αξιολόγηση πολυπαραγοντικών συσχετίσεων, αξιοποιώντας όλο το εύρος του χώρου των διαθέσιμων χαρακτηριστικών. Επίσης, το στάδιο της επιλογής χαρακτηριστικών είναι πρακτικά απαραίτητα στη συγκεκριμένη περίπτωση, αφού ο αριθμός τους (601 χαρακτηριστικά) είναι πολύ μεγαλύτερος από το πλήθος των διαθέσιμων ασθενών που συμμετέχουν στην παρούσα ανάλυση, οδηγώντας σε προβλήματα διαστασιμότητας (curse of dimensionality). Για να αποφευχθούν τέτοιου είδους προβλήματα τα οποία επηρεάζουν σημαντικά την ευρωστία κάθε ταξινομητή, προτείνεται ένας αλγόριθμος επιλογής χαρακτηριστικών που βασίζεται στην αρχή λειτουργίας του αλγορίθμου Wrapper, ο οποίος παρουσιάστηκε αναλυτικά στην ενότητα 4.2.3. Εν συντομία, ο προτεινόμενος αλγόριθμος διεξάγει μια πιο εξαντλητική αναζήτηση σε ολόκληρο το χώρο των χαρακτηριστικών χωρίς αυστηρά κριτήρια τερματισμού (non-greedy search) της αξιολόγησης των διαφορετικών υποσυνόλων αυτών, χρησιμοποιώντας κατά την αναζήτηση αυτή το ίδιο το μοντέλο του τελικού ταξινομητή όπως και ο αλγόριθμος Wrapper [246]. Σκοπός της πιο εκτεταμένης αναζήτησης είναι να βελτιωθεί η απόδοση του αλγορίθμου ταξινόμησης

με την επιλογή όσο το δυνατόν μικρότερου αριθμού χαρακτηριστικών.

Το πρώτο βήμα αποτελείται από ένα στάδιο προεπεξεργασίας των χαρακτηριστικών για την απαλοιφή χαρακτηριστικών από τα πεδία των οποίων λείπουν πολλές τιμές (missing values), όταν οι αυτές υπερβαίνουν ένα προκαθορισμένο όριο που ορίζεται στο 0,3 σε σχέση με τον συνολικό αριθμό δειγμάτων (δηλ. ασθενών). Επιπλέον, αφαιρούνται χαρακτηριστικά τα οποία δεν περιέχουν παραπάνω από μια μοναδικές τιμές (π.χ. όλοι οι ασθενείς έχουν την τιμή "άνδρας" στο χαρακτηριστικό φύλο), καθώς δεν παρέχουν καμία διακριτική ικανότητα στην τελική ταξινόμηση μεταξύ των κλάσεων. Τα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών που παραμένουν μετά την προεπεξεργασία θα χρησιμοποιηθούν ως είσοδος για την προτεινόμενη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών που παρουσιάζεται παρακάτω.

Αρχικά ορίζεται ένας κόμβος εκκίνησης που αποτελείται από δύο διαφορετικά χαρακτηριστικά του πίνακα χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης. Ας ορίσουμε τα δύο χαρακτηριστικά ως:

$$F_i, \text{ με } i \in [1, 2, 3, \dots, N], \quad (42)$$

$$F_j, \text{ με } j \in [1, 2, 3, \dots, N], \quad (43)$$

με $i \neq j$ και N να δηλώνει τον συνολικό αριθμό των διαθέσιμων χαρακτηριστικών. Χρησιμοποιώντας τα δύο αρχικά χαρακτηριστικά F_i και F_j , αξιολογείται η διαχωριστική τους ικανότητα προσαρμόζοντας τον αλγόριθμο ταξινόμησης στα δεδομένα εκπαίδευσης. Αν τα αποτελέσματα της ταξινόμησης των ασθενών στις αντίστοιχες κλάσεις με βάση την ταχύτητα εξέλιξης έγινε με ευαισθησία και ειδικότητα άνω του 50%, τότε ο συνδυασμός των δύο αρχικών χαρακτηριστικών $[F_i, F_j]$ θεωρείται ότι χρίζει περεταίρω διερεύνησης, ο συνδυασμός και τα στοιχεία απόδοσής του αποθηκεύονται και η διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών συνεχίζεται με την προσθήκη και άλλων χαρακτηριστικών. Εναλλακτικά, αν η απόδοση της ταξινόμησης με τα χαρακτηριστικά $[F_i, F_j]$ είναι χαμηλότερη, ο συγκεκριμένος συνδυασμός εκκίνησης απορρίπτεται και ένας νέος εναρκτήριο κόμβος που αποτελείται από έναν διαφορετικό συνδυασμό χαρακτηριστικών ο οποίος δεν έχει προηγουμένως αξιολογηθεί, έστω:

$$[F_i, F_j]' \neq [F_i, F_j], \text{ με } i, j \in [1, 2, 3, \dots, N], \quad (44)$$

επιλέγεται και η διαδικασία ξεκινάει πάλι από την αρχή.

Έστω λοιπόν ότι τα κριτήρια ευαισθησίας και ειδικότητας καλύπτονται από τα χαρακτηριστικά $[F_i, F_j]$. Τότε ο αλγόριθμος θα προσθέσει ένα τρίτο χαρακτηριστικό με σκοπό την περαιτέρω βελτίωση της απόδοσης ταξινόμησης. Ας ορίσουμε το νέο χαρακτηριστικό ως:

$$F_k, \text{ με } k \in [1, 2, 3, \dots, N] \text{ και } k \neq i \neq j. \quad (45)$$

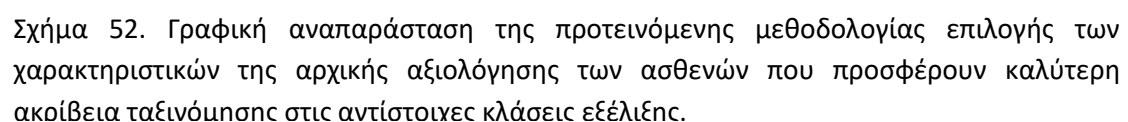
Χρησιμοποιώντας το νέο υποσύνολο των τριών διαφορετικών χαρακτηριστικών $[F_i, F_j, F_k]$, αξιολογείται εκ νέου η διαχωριστική τους ικανότητα προσαρμόζοντας τον αλγόριθμο ταξινόμησης στα δεδομένα εκπαίδευσης. Αν η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης του υποσυνόλου $[F_i, F_j, F_k]$ βελτιωθεί ξεπερνώντας κατά 1% την αντίστοιχη τιμή της ακρίβειας ταξινόμησης του αρχικού κόμβου δύο χαρακτηριστικών $[F_i, F_j]$, τότε το υποσύνολο $[F_i, F_j, F_k]$ αποθηκεύεται (μαζί με τις τιμές απόδοσης της ταξινόμησης) ως υποψήφιο προς επιλογή για την τελική ταξινόμηση. Αν η ακρίβεια ταξινόμησης δεν βελτιώνεται, τότε το υποσύνολο $[F_i, F_j, F_k]$ απορρίπτεται και ένα διαφορετικό χαρακτηριστικό, έστω:

$$F_{k'}, \text{ με } k' \in [1, 2, 3, \dots, N] \text{ και } k' \neq k \neq i \neq j, \quad (46)$$

επιλέγεται στη θέση του για επαναξιολόγηση. Ας σημειωθεί ότι τα δύο αρχικά χαρακτηριστικά παραμένουν ίδια και μόνο το τρίτο χαρακτηριστικό του υποσυνόλου αλλάζει. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι να αξιολογηθούν όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί υποσυνόλων $[F_i, F_j, F_{k'}]$, οι οποίοι για αυτό το στάδιο υποσυνόλων με 3 χαρακτηριστικά ανέρχονται συνολικά σε $N-2$. Έτσι, κάθε διαφορετικό υποσύνολο $[F_i, F_j, F_{k'}]$ που βελτιώνει την συνολική ακρίβεια ταξινόμησης συγκριτικά με την αρχική των χαρακτηριστικών $[F_i, F_j]$ αποθηκεύεται ως πιθανή λύση αλλιώς απορρίπτεται. Μόλις αξιολογηθούν όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί αν έχουν βρεθεί και αποθηκευτεί υποσύνολα 3 χαρακτηριστικών με καλύτερη απόδοση από το αρχικό των 2 χαρακτηριστικών τότε ο αλγόριθμος συνεχίζει προσθέτοντας επιπλέον χαρακτηριστικά. Αντιθέτως, αν δεν βρέθηκε κανένα υποσύνολο $[F_i, F_j, F_{k'}]$ που να

Η διαδικασία για την προσθήκη και αξιολόγηση ενός τέταρτου χαρακτηριστικού ακολουθεί την ίδια μεθοδολογία που περιγράφηκε για την περίπτωση του υποσυνόλου των τριών χαρακτηριστικών $[F_i, F_j, F_k]$ παραπάνω. Αν θεωρήσουμε το νέο χαρακτηριστικό ως:

προκύπτει πλέον το υποσύνολο 4 διαφορετικών χαρακτηριστικών $[F_i, F_j, F_k, F_l]$, το αξιολογείται με τον αλγόριθμο ταξινόμησης και πρέπει να βελτιώσει την ακρίβεια ταξινόμησης του υποσυνόλου $[F_i, F_j, F_k]$ από το οποίο προέρχεται. Αξιολογούνται όλα τα δυνατά υποσύνολα $[F_i, F_j, F_k, F_l']$ και όσα παρέχουν μεγαλύτερη ακρίβεια ταξινόμησης αποθηκεύονται και μεταφέρονται στο επόμενο στάδιο όπου θα αξιολογηθούν υποσύνολα 5 διαφορετικών χαρακτηριστικών, έπειτα υποσύνολα 6 διαφορετικών χαρακτηριστικών, κ.ο.κ. Η διαδικασία επιλογής και αξιολόγησης των χαρακτηριστικών εικονίζεται με την μορφή διαγράμματος στο Σχήμα 52.



Σε κάθε στάδιο προσθήκης νέου χαρακτηριστικού λοιπόν, αξιολογούνται όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί διαφορετικών υποσυνόλων και όσοι βελτιώνουν την απόδοση της ταξινόμησης του προηγούμενου σταδίου από το οποίο προέρχονται, αποθηκεύονται και στη συνέχεια επεκτείνονται εκ νέου, μέχρι τελικά η απόδοση ταξινόμησης να μην μπορεί να αυξηθεί περεταίρω. Έχοντας αναπτύξει πλήρως όλα τα υποσύνολα χαρακτηριστικών, ο αλγόριθμος επιστρέφει ξανά στην αρχή και επιλέγεται εκ νέου ένας νέος, διαφορετικός εναρκτήριο συνδυασμός χαρακτηριστικών $[F_i, F_j]'$, ο οποίος δεν έχει προηγουμένως αξιολογηθεί. Συνοπτικά, η μεθοδολογία επιλογής χαρακτηριστικών καλείται να δοκιμάσει όλους τους δυνατούς συνδυασμούς από διαφορετικά ζεύγη χαρακτηριστικών ως σημεία εκκίνησης και τα επεκτείνει σταδιακά με επιπλέον χαρακτηριστικά με σκοπό να βελτιωθεί η ακρίβεια ταξινόμησης. Ο μέγιστος δυνατός αριθμός εναρκτήριων χαρακτηριστικών $SN_{\max}$ δίνεται από την εξίσωση:

$$SN_{\max} = \frac{N!}{(N-2)!}, \quad (48)$$

όπου N είναι ο συνολικός αριθμός των διαθέσιμων χαρακτηριστικών από την αρχική αξιολόγηση των ασθενών.

Η αναζήτηση εντός του χώρου των διαθέσιμων χαρακτηριστικών ολοκληρώνεται μόλις αξιολογηθούν όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί $SN_{\max}$. Στη συνέχεια, ανακτώνται όλα τα υποσύνολα χαρακτηριστικών τα οποία είχαν αποθηκευτεί κατά τη διάρκεια της αναζήτησης. Συγκρίνοντας την απόδοση κάθε υποσυνόλου n -χαρακτηριστικών κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης, εξάγεται το υποσύνολο που κατάφερε να διαχωρίσει καλύτερα τους ασθενείς στις επιμέρους κλάσεις, ανάλογα με την ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων τους. Το υποσύνολο αυτό επιλέγεται για την τελική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας το ποσοστό των δεδομένων που έχει δεσμευθεί για το σκοπό αυτό κατά τη διαδικασία δοκιμής. Σε περίπτωση που παραπάνω από ένα υποσύνολα n -χαρακτηριστικών προσφέρουν την ίδια απόδοσης ταξινόμησης, επιλέγεται το υποσύνολο που χρειάστηκε τον μικρότερο δυνατό αριθμό χαρακτηριστικών, ενώ αν η ίδια απόδοση ταξινόμησης προέρχεται από υποσύνολα με τον ίδιο αριθμό χαρακτηριστικών (π.χ. δύο υποσύνολα 4 χαρακτηριστικών), τότε

όλα τα χαρακτηριστικά επιλέγονται για την τελική αξιολόγηση.

Ως ταξινομητές για όλες τις επιμέρους αξιολογήσεις κατά τη διάρκεια της επιλογής χαρακτηριστικών αλλά και της τελικής αξιολόγησης, επιλέχθηκαν για δοκιμή και άμεση σύγκριση αποτελεσμάτων δύο διαφορετικοί αλγόριθμοι ταξινόμησης: ο αλγόριθμος Naive Bayes και ο αλγόριθμος Repeated Incremental Cutting to Produce Error Reduction (RIPPER) [224]. Και οι δύο αλγόριθμοι χρησιμοποιούνται εκτεταμένα σε πληθώρα βιοϊατρικών εφαρμογών που στοχεύουν πολλούς και διαφορετικούς τομείς της ιατρικής όπως και στην ανάλυση ιατρικών δεδομένων. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα και των δύο αλγορίθμων ταξινόμησης είναι ότι μπορούν να χειριστούν δεδομένα και χαρακτηριστικά από τα πεδία των οποίων λείπουν αρκετές τιμές. Επίσης, η ερμηνεία της διαδικασίας ταξινόμησης είναι πιο εύκολη συγκριτικά με άλλα μοντέλα (π.χ. νευρωνικά δίκτυα) καθώς ο αλγόριθμος Naive Bayes βασίζεται στην εκτίμηση πιθανοτήτων, ενώ ο αλγόριθμος RIPPER παράγει κανόνες ταξινόμησης σε φυσική γλώσσα (π.χ. "ΑΝ (βαθμολογία MDS-UPDRS III > 19) ΚΑΙ (ηλικία >= 67) ΚΑΙ (...) ΤΟΤΕ Κλάση=Ταχεία εξέλιξη "). Οι κανόνες αυτοί μάλιστα έχουν μεγάλη ιατρική αξία για τη λήψη αποφάσεων, αφού παρέχουν πληροφορία με μεγαλύτερη σαφήνεια σχετικά με τα συμπτώματα που θα πρέπει να θεωρηθούν ως ανησυχητικά. Η ευκολία ερμηνείας των εξαγόμενων αποτελεσμάτων είναι πολύ σημαντική για την παρούσα ανάλυση δεδομένου ότι η ομάδα χρηστών στις οποίες απευθύνεται (δηλ. ιατρικό προσωπικό), δεν έχουν εξειδικευμένες γνώσεις σχετικά με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης.

Η προτεινόμενη μεθοδολογία αναπτύχθηκε σε γλώσσα Python 3.6 χρησιμοποιώντας το πακέτο python-weka-wrapper3 [287], το οποίο προσφέρει πλήρη πρόσβαση στο WEKA API και στο εκτεταμένο σύνολο από πακέτα μηχανικής μάθησης που βασίζονται σε ανοιχτές βιβλιοθήκες [227] απευθείας από το προγραμματιστικό περιβάλλον της Python.

5.3.5 Αποτελέσματα αξιολόγησης – βάση δεδομένων PPMI

Με στόχο την πληρέστερη αξιολόγηση της μεθοδολογίας, εξετάζονται δύο διαφορετικές περίοδοι παρακολούθησης των ασθενών για την εκτίμηση της ταχύτητας εξέλιξης στα πρώτα 2 και 4 χρόνια ανεξάρτητα. Επιπλέον, για κάθε περίοδο παρακολούθησης αξιολογούνται διαφορετικές τεχνικές κατηγοριοποίησης των

ασθενών στις αντίστοιχες κλάσεις εξέλιξης, ακολουθώντας διαχωρισμό 5 και 10 τμημάτων όπου το άνω 20% και 10% των ασθενών με την ταχύτερη μετρούμενη εξέλιξη συμπτωμάτων αντίστοιχα, ορίζεται ως κλάση ταχείας εξέλιξης. Επίσης, το υποσύνολο των ασθενών που παραμένουν από κάθε διαχωρισμό (80% και 90% αντίστοιχα) κατηγοριοποιούνται με δυο διαφορετικούς τρόπους (βλ. Σχήμα 50) οι οποίοι αξιολογούνται ξεχωριστά ως:

- α) Μια ενιαία κλάση ασθενών ανεξάρτητα από τους επιμέρους ρυθμούς εξέλιξης κάθε ασθενείς (βλ. ενότητα 5.3.3). Η κλάση ταχείας εξέλιξης συγκρίνεται με όλους τους υπόλοιπους ασθενείς, που ανήκουν στην ίδια κλάση, για την εξαγωγή προγνωστικών χαρακτηριστικών που τις διαχωρίζουν.
- β) Διαφορετικές κλάσεις στις οποίες αντιστοιχίζονται ασθενείς με παρόμοιους ρυθμούς εξέλιξης, οι οποίες περιέχουν περίπου ίσο αριθμό ασθενών μεταξύ τους αλλά και με την κλάση ταχείας εξέλιξης (βλ. ενότητα 5.3.3). Η κλάση ταχείας εξέλιξης συγκρίνεται με τις επιμέρους κλάσεις για την εξαγωγή προγνωστικών χαρακτηριστικών που τις διαχωρίζουν, προκειμένου να διερευνηθεί αν η αρχική συμπτωματολογία των ασθενών διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών ρυθμών εξέλιξης.

Για όλα τα επιμέρους πειράματα χρησιμοποιούνται οι δύο αλγόριθμοι ταξινόμησης Naïve Bayes και RIPPER, παρέχοντας άμεσα συγκρίσιμα αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα αξιολόγησης της απόδοσης ταξινόμησης για όλα τα παρακάτω πειράματα ταξινόμησης εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας stratified 5-fold cross-validation, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερεκτίμησης (overfitting) λόγω του σχετικά χαμηλού αριθμού δειγμάτων που υπάρχουν διαθέσιμα για κάθε πείραμα αξιολόγησης και ειδικά στην περίοδο παρακολούθησης τεσσάρων χρόνων. Η απόδοση της επιλογής χαρακτηριστικών και του αλγορίθμου ταξινόμησης μετριέται υπολογίζοντας την ευαισθησία (sensitivity), την ειδικότητα (specificity) και την συνολική ακρίβεια (accuracy) από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$\text{ευαισθησία (sensitivity)} = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (49)$$

$$\text{ειδικότητα (specificity)} = \frac{TN}{TN + FP}, \quad (50)$$

$$\text{ακρίβεια (accuracy)} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}, \quad (51)$$

όπου:

- *TP* (True Positives) είναι ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν ταχεία εξέλιξη και ταξινομήθηκαν σωστά ως ασθενείς ταχείας εξέλιξης,
- *TN* (True Negatives) είναι ο αριθμός των ασθενών που δεν εμφάνισαν ταχεία εξέλιξη και ορθώς δεν ταξινομήθηκαν ως ασθενείς ταχείας εξέλιξης,
- *FN* (False Negatives) είναι ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν ταχεία εξέλιξη αλλά λανθασμένα δεν ταξινομήθηκαν ως ασθενείς ταχείας εξέλιξης,
- *FP* (False Positives) είναι ο αριθμός των ασθενών που δεν εμφάνισαν ταχεία εξέλιξη αλλά ταξινομήθηκαν λανθασμένα ως ασθενείς ταχείας εξέλιξης.

Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά που επιλέγονται από κάθε πείραμα αξιολόγησης αναλύονται με στατιστικές μεθόδους, ώστε να προσδιοριστούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπό ανάλυση κλάσεων εξέλιξης. Η στατιστική ανάλυση για κάθε χαρακτηριστικό από την αρχική αξιολόγηση έγινε χρησιμοποιώντας είτε one-way ANOVA είτε Mann-Whitney U τεστ, ανάλογα με τα αν καλύπτονταν τα βασικά κριτήρια εφαρμογής της κάθε μεθόδου όπως η κανονική κατανομή των τιμών του χαρακτηριστικού, ομοιογένεια της διακύμανσης, κτλ. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης των χαρακτηριστικών παρουσιάζονται μαζί με τα αντίστοιχα αποτελέσματα ταξινόμησης. Τέλος, να σημειωθεί ότι καθώς πολλές από τις κλίμακες δεν είναι μεταφρασμένες στα ελληνικά, η ονομασία όλων των χαρακτηριστικών που παρουσιάζονται παρακάτω ακολουθεί την αντίστοιχη αγγλική ορολογία όπως χρησιμοποιείται στη διεθνή βιβλιογραφία.

5.3.5.1 Αξιολόγηση κλάσης ταχείας εξέλιξης με ενιαία κλάση λοιπών ασθενών

Στη συγκεκριμένη προσέγγιση πραγματοποιούνται πειράματα ταξινόμησης μεταξύ της κλάσης ταχείας εξέλιξης, η οποία περιλαμβάνει το άνω 20% και 10% των ασθενών με την ταχύτερη εξέλιξη, και της κλάσης τυπικής εξέλιξης, η οποία περιλαμβάνει το υπόλοιπο 80% και 90% των ασθενών που εμφάνισαν χαμηλότερη ταχύτητα εξέλιξης συμπτωμάτων. Τα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης που διαχωρίζουν τις δύο κλάσεις με μεγαλύτερη ακρίβεια επιλέγονται ως προγνωστικοί παράγοντες. Το πρόβλημα με αυτόν τον διαχωρισμό των ασθενών είναι η ανισορροπία που

προκύπτει μεταξύ του αριθμού των ασθενών που αντιστοιχεί σε κάθε κλάση, με την κλάση της τυπικής εξέλιξης να περιέχει 4 και 9 φορές παραπάνω ασθενείς αντίστοιχα. Η ανισορροπία των κλάσεων (class imbalance) αποτελεί ένα σύνηθες πρόβλημα στην ανάλυση ιατρικών δεδομένων με τεχνικές μηχανικής μάθησης και μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την απόδοση του αλγορίθμου ταξινόμησης. Για να περιοριστεί ο αντίκτυπος στην αξιολόγηση λόγω της ανισορροπίας των κλάσεων χωρίς να αποκλειστούν ασθενείς από τη μελέτη, προτιμήθηκε η διαίρεση της μεγαλύτερης κλάσης σε επιμέρους, μικρότερα τμήματα. Κάθε τμήμα έχει ίδιο ή περίπου ίδιο αριθμό ασθενών και η αντιστοίχιση γίνεται με τυχαίο τρόπο ώστε να μην εισάγονται επιπλέον μεταβλητές που ενδέχεται να επηρεάσουν την αξιολόγηση. Για να εξισορροπηθεί ο αριθμός μεταξύ των κλάσεων οι ασθενείς από την διαιρούνται τυχαία σε 4 ίσες υποομάδες για τη σύγκριση με το άνω 20% των ασθενών και σε 9 ίσες υποομάδες για τη σύγκριση με το άνω 10% αντίστοιχα. Κάθε υποομάδα αξιολογείται ανεξάρτητα με την κλάση ταχείας εξέλιξης και στη συνέχεια υπολογίζεται η μέση τιμή όλων των αντίστοιχων μετρήσεων απόδοσης (δηλ. ακρίβεια, ευαισθησία και εξειδίκευση) η οποία αναφέρεται τελικά στα αποτελέσματα παρακάτω.

Ο Πίνακας 27 περιέχει τα αποτελέσματα της ταξινόμησης για το διαχωρισμό των ασθενών που εμφάνισαν την ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων στα πρώτα 2 χρόνια παρακολούθησης. Περιορίζοντας τον αριθμό των ασθενών που αντιστοιχίζονται στην κλάση ταχείας εξέλιξης από το άνω 20% στο άνω 10%, παρατηρείται μια αύξηση στη μέση συνολική ακρίβεια ταξινόμησης κατά 11,36% χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο RIPPER (δηλ. 82,84% έναντι 71,48%) και 11,53% χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naïve Bayes (δηλ. 84,76% έναντι 73,23%). Η διαφορά μεταξύ των δύο είναι υπολογίσιμη και ικανή να δηλώσει ότι υπάρχει ακόμα πιο σαφής διαφορά στην αρχική συμπτωματολογία του άνω 10% των ασθενών που εμφάνισαν την ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων στα πρώτα 2 χρόνια της νόσου. Σε ότι αφορά τη σύγκριση των δύο αλγορίθμων ταξινόμησης, τα αποτελέσματα δείχνουν ένα ελαφρύ προβάδισμα του αλγορίθμου Naïve Bayes έναντι του RIPPER (λιγότερο από 2%). Ωστόσο, για να το πετύχει αυτό ο Naïve Bayes χρειάστηκε μέχρι και διπλάσιο αριθμό χαρακτηριστικών, κάτι που δεν τον καθιστά την καλύτερη επιλογή γενικότερα. Ο συνολικός αριθμός των

Πίνακας 27. Αποτελέσματα ταξινόμησης για την κλάση ταχείας εξέλιξης συμπτωμάτων στα πρώτα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Αξιολόγηση του άνω 20% και 10% προς όλους τους υπόλοιπους ασθενείς ως ενιαία κλάση. Total features selected=Συνολικός αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών, Features per subgroup=Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα, Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.

2 χρόνια παρακολούθηση											
Ταχεία εξέλιξη (άνω 20%) VS Τυπική εξέλιξη (υπόλοιποι)						Ταχεία εξέλιξη (άνω 20%) VS Τυπική εξέλιξη (υπόλοιποι)					
	Total features selected	Features per subgroup	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Total features selected	Features selected subgroup	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	
RIPPER	11	3-4	71,48	70,36	72,57	15	2-5	82,84	76,53	85,82	
Naïve Bayes	16	5-6	73,23	71,42	75,00	31	3-9	84,76	82,35	87,03	
Επιλεγμένα χαρακτηριστικά (RIPPER)						Επιλεγμένα χαρακτηριστικά (RIPPER)					
MDS-UPDRS: Pain & other sensations					0,291	MDS-UPDRS: Pain & other sensations					0,014*
ESS: Fall asleep watching TV					0,043*	MDS-UPDRS: Urinary problems					0,003*
MoCA: Delayed recall subscore					0,041*	MDS-UPDRS: Rigidity upper extremity					0,047*
RBDSQ: Move arms/legs during sleep					0,012*	Any paternal aunts/uncles with PD					0,057
RBDSQ: Sudden limb movements					0,008*	SDM: Derived Symbol Digit					0,174
GDS: More memory problems than most					0,227	MoCA: Delayed recall subscore					0,004*
Blood test: Eosinophils (%)					0,294	MoCA: Total score					0,011*
LNS: Trial 5a/5c					0,006*	RBDSQ: Speaking in sleep					0,004*
STAI: Some unimportant thought bothering					0,037*	RBDSQ: Sudden limb movements					0,008*
rs823118					0,415	STAI: Feel content					0,213
rs329648					0,191	Blood test: Serum glucose (mg/dL)					0,018*
						Blood test: APTT-QT (sec)					0,065
						LNS: Trial 5a/5c					0,017*
						rs11060180					0,001*
						rs823118					0,042*

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, GDS= Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, ESS=Epworth Sleepiness Scale, SDM=Symbol Digit Modalities, LNS=Letter-Number Sequencing, rsXXXXXX=Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

* $p \leq 0,05$; δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά των χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης.

χαρακτηριστικών που επιλέχθηκε από κάθε αλγόριθμο ανά πείραμα δίνεται επίσης στον Πίνακα 27 (11-15 για τον RIPPER και 16-31 για τον Naïve Bayes αντίστοιχα), όπως και το εύρος του αριθμού χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν ανά αξιολόγηση με την εκάστοτε υποομάδα των ασθενών της κλάσης τυπικής εξέλιξης.

Λόγω του μικρότερου υποσυνόλου χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν, ο αλγόριθμος RIPPER επιλέχθηκε ως η καλύτερη λύση για αυτή την αξιολόγηση. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για όλα τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά του αλγορίθμου RIPPER εμφανίζονται επίσης στον Πίνακα 27 μαζί με τις αντίστοιχες τιμές p (p-values). Τα μη κινητικά συμπτώματα στα αρχικά στάδια της νόσου φαίνεται να έχουν εμφανές προβάδισμα στο διαχωρισμό των ασθενών που εμφάνισαν ταχύτερη εξέλιξη στα

πρώτα 2 χρόνια, ενώ γονιδιακές μεταλλάξεις και ορισμένα εργαστηριακά αποτελέσματα φάνηκαν εξίσου χρήσιμοι παράγοντες. Το όριο που δηλώνει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιλεγμένων χαρακτηριστικών από την αρχική αξιολόγηση των ασθενών των δύο κλάσεων ορίζεται σε 0,05. Για λόγους πληρότητας, τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naïve Bayes και τα αντίστοιχα αποτελέσματα από την στατιστική τους ανάλυση παρέχονται στον Πίνακα 37 του Παραρτήματος Α.

Τα αντίστοιχα αποτελέσματα της ανάλυσης για την εκτίμηση της ταχύτητας προόδου των συμπτωμάτων στα πρώτα 4 χρόνια παρακολούθησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 28. Όπως και στην αξιολόγηση κατά τα 2 πρώτα χρόνια παραπάνω, έτσι και εδώ η απόδοση ταξινόμησης βελτιώνεται όταν μόνο το 10% των ασθενών με την

Πίνακας 28. Αποτελέσματα ταξινόμησης για την κλάση ταχείας εξέλιξης συμπτωμάτων στα πρώτα 4 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Αξιολόγηση του άνω 20% και 10% προς όλους τους υπόλοιπους ασθενείς ως ενιαία κλάση. Total features selected=Συνολικός αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών, Features per subgroup=Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα, Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.

4 χρόνια παρακολούθηση										
Ταχεία εξέλιξη (άνω 20%) VS Τυπική εξέλιξη (υπόλοιποι)						Ταχεία εξέλιξη (άνω 20%) VS Τυπική εξέλιξη (υπόλοιποι)				
	Total features selected	Features per subgroup	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Total features selected	Features selected subgroup	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)
RIPPER	13	3-5	81,80	79,88	83,65	14	3-4	88,68	91,11	86,36
Naïve Bayes	21	4-8	82,38	75,61	88,92	29	4-7	91,12	92,78	89,56
Επιλεγμένα χαρακτηριστικά (RIPPER)						Επιλεγμένα χαρακτηριστικά (RIPPER)				
					p-value					
MDS-UPDRS: Rigidity upper extremity					0,021*	MDS-UPDRS: Apathy				
MDS-UPDRS: Summary score of part I					0,038*	MDS-UPDRS: Urinary problems				
MoCA: Visuospatial/Executive subscore					0,096	MDS-UPDRS: Rigidity neck				
SCOPA-AUT: Weak urine stream in past month					0,049*	Cranial Nerve V				
SCOPA-AUT: 1-21 score					0,044*	SCOPA-AUT: 1-21 score				
RBDSQ: Sudden limb movements					0,002*	Blood test: Basophils (%)				
RBDSQ: Move arms/legs during sleep					0,002*	Blood test: APTT-QT (sec)				
Blood test: Eosinophils (%)					0,388	Number of children				
Blood test: APTT-QT (sec)					0,016*	STAI: Feel self-confident				
GDS: More memory problems than most					0,528	STAI: Feel content				
GDS: Feel situation is hopeless					0,014*	STAI: Worry too much over something that really does not matter				
rs329648					0,373	LNS: Trial 5a/5c				
rs118117788					0,150	rs11060180				
						rs823118				

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, SCOPA-AUT= Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, GDS=Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, LNS=Letter-Number Sequencing, rsXXXX=Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

* p≤0,05; δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά των χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης.

ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων κατηγοριοποιείται στην κλάση ταχείας εξέλιξης. Η μέση ακρίβεια ταξινόμησης με τον αλγόριθμο RIPPER αυξήθηκε από 81,80% για την περίπτωση του άνω 20% των ασθενών σε 88,68% όταν το άνω 10% χρησιμοποιήθηκε στην κλάση ταχείας εξέλιξης και από 82,38% σε 91,12% για την αντίστοιχη περίπτωση χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naïve Bayes. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, ο αλγόριθμος Naïve Bayes παρουσιάζει ξανά ελαφρώς καλύτερη απόδοση ταξινόμησης (0,58-2,44%), αλλά όπως φαίνεται τόσο από τον συνολικό αριθμό των χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν, όσο και από τον αριθμό των χαρακτηριστικών ανά υποομάδα αξιολόγησης, ο αλγόριθμος Naïve Bayes είναι και πάλι λιγότερο αποτελεσματικός στον τομέα αυτό, με συνολικά 21-29 χαρακτηριστικά έναντι 13-14 για τον αλγόριθμο RIPPER. Έτσι, ο αλγόριθμος RIPPER επιλέγεται ως συνολικά καλύτερος ταξινομητής και όλα τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν για τα δύο πειράματα εμφανίζονται επίσης στον Πίνακα 28 μαζί με τις αντίστοιχες τιμές από την στατιστική ανάλυση. Επεκτείνοντας το διάστημα παρακολούθησης στα 4 χρόνια, τα μη κινητικά συμπτώματα στα αρχικά στάδια της νόσου, όπως διαταραχές ύπνου, αυτόνομου νευρικού συστήματος, συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους, γνωστικές δυσλειτουργίες και προβλήματα μνήμης, φαίνεται να έχουν ξανά άμεσο αντίκτυπο στην ταχύτητα εξέλιξης. Γονιδιακές πολυμορφισμοί και εργαστηριακά αποτελέσματα συμπληρώνουν τη λίστα με τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες, ενώ από τα κινητικά συμπτώματα μόνο η δυσκαμψία στα άκρα και τον λαιμό φάνηκε να παρέχει σημαντική προγνωστική αξία. Τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν με τη χρήση του αλγορίθμου Naïve Bayes παρέχονται στον Πίνακα 38 του Παραρτήματος Α.

Χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν επανειλημμένα σε διαφορετικά πειράματα ταξινόμησης στους Πίνακες 27 και 28 επισημαίνονται με έντονη γραφή. Παρότι δεν αναμένεται τέλεια αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των επιλεγμένων χαρακτηριστικών, δεδομένου ότι οι κλάσεις μεταξύ των τεσσάρων πειραμάτων αξιολόγησης είναι διαφορετικές, η πλειοψηφία των χαρακτηριστικών που συναντάται σε περισσότερες από μια περιπτώσεις ενισχύοντας την ευρωστία των χαρακτηριστικών αυτών. Επιπλέον, μερικά από τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν ενώ δεν είναι ακριβώς τα ίδια, η σημασιολογική τους ομοιότητα τα καθιστά πρακτικά δυσδιάκριτα (π.χ. "STAI:

Worry too much over something that really does not matter" και "STAI: Some unimportant thought bothering", "SCOPA-AUT: Weak urine stream in past month" και "MDS-UPDRS: Urinary problems"). Τα περισσότερα από τα κοινά προγνωστικά συμπτώματα στα αρχικά στάδια της νόσου είναι μη κινητικά, και περιλαμβάνουν διαταραχές ύπνου, ουρολογικά προβλήματα, μειωμένη γνωστική λειτουργία, προβλήματα μνήμης, συναισθηματικές διαταραχές και άγχος. Ορισμένες γονιδιακές μεταλλάξεις και εργαστηριακά αποτελέσματα παρουσιάζουν επίσης δυνατότητα πρόγνωσης της ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων, όπως και η εμφάνιση συμπτωμάτων δυσκαμψίας.

5.3.5.2 Αξιολόγηση κλάσης ταχείας εξέλιξης με επιμέρους ρυθμούς εξέλιξης

Στη συγκεκριμένη προσέγγιση ακολουθείτε ο διαχωρισμός των ασθενών σε τμήματα με διαφορετικούς ρυθμούς εξέλιξης των συμπτωμάτων και η κλάση ταχείας εξέλιξης (άνω 20% και 10% όπως και παραπάνω) αξιολογείται ανεξάρτητα έναντι των αντίστοιχων τμημάτων, οι ασθενείς των οποίων θεωρούνται ως ανεξάρτητες κλάσεις. Πειράματα ταξινόμησης και προγνωστικά χαρακτηριστικά μεταξύ των κλάσεων εξάγονται ξεχωριστά για τις δύο περιόδους παρακολούθησης (2 και 4 χρόνια), χρησιμοποιώντας τους αλγόριθμους RIPPER και Naïve Bayes όπως και προηγουμένως. Ένα πλεονέκτημα από τον διαχωρισμό των ασθενών σε 5 και 10 ίσα τμήματα τα οποία αξιολογούνται ως διαφορετικές κλάσεις είναι ότι οι ασθενείς σε κάθε κλάση είναι περίπου ίδια, αποφεύγοντας τα προβλήματα λόγω ανισορροπίας δειγμάτων που εμφανίστηκαν στην ενότητα 5.3.5.1.

Τα αποτελέσματα από όλα τα πειράματα ταξινόμησης παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 29. Σχετικά με την επίδραση της περιόδου παρακολούθησης, τα αποτελέσματα δείχνουν συνολικά μια σαφώς καλύτερη απόδοση στην ακρίβεια διαχωρισμού των κλάσεων. Πιο συγκεκριμένα, για τον αλγόριθμο RIPPER η μετάβαση από τα 2 στα 4 χρόνια παρακολούθησης επέφερε αύξηση της ακρίβειας ταξινόμησης 11,16% κατά μέσο όρο (εύρος +1,03-17,99%) για την περίπτωση της αξιολόγησης με τον διαχωρισμό 5 τμημάτων και αύξηση 7,56% κατά μέσο όρο (εύρος +2,37-10,42%) για τον διαχωρισμό 10 τμημάτων αντίστοιχα. Παρόμοια περιθώρια βελτίωσης σημειώνονται επίσης και με τον αλγόριθμο Naïve Bayes με την ακρίβεια ταξινόμησης να αυξάνεται 11,67% κατά μέσο όρο (εύρος

Πίνακας 29. Αποτελέσματα ταξινόμησης κλάσης ταχείας εξέλιξης τις επιμέρους υποομάδες με βραδύτερους ρυθμούς εξέλιξης στα πρώτα 2 και 4 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Διαχωρισμός ασθενών σε 5 και 10 επιμέρους τμήματα. Features selected= Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα, Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.

Μέθοδος διαχωρισμού			2 χρόνια παρακολούθηση				4 χρόνια παρακολούθηση			
5 τμημάτων			Features selected	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Features selected	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)
100-80%										
vs	80-60%	RIPPER	8	80,28	77,14	83,33	8	94,05	92,68	95,35
		Naïve Bayes	16	80,28	87,14	73,61	14	90,47	90,24	90,69
vs	60-40%	RIPPER	5	76,06	78,57	73,61	10	94,05	90,24	97,67
		Naïve Bayes	8	76,76	72,85	80,55	13	91,67	90,24	93,02
vs	40-20%	RIPPER	6	77,30	80,00	74,65	12	89,16	97,56	80,95
		Naïve Bayes	13	80,85	80,00	81,69	14	92,77	90,24	95,23
vs	20-0%	RIPPER	12	84,51	85,71	83,33	11	85,54	85,37	85,71
		Naïve Bayes	11	83,10	87,14	79,16	20	92,77	87,80	97,61
10 τμημάτων										
100-90%			Features selected	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Features selected	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)
vs	90-80%	RIPPER	6	85,71	79,41	91,67	5	95,24	95,00	95,45
		Naïve Bayes	10	88,57	85,29	91,67	12	95,24	100	90,91
vs	80-70%	RIPPER	6	85,71	85,29	86,11	8	95,24	100	90,91
		Naïve Bayes	11	95,71	91,17	100	14	97,61	95,00	100
vs	70-60%	RIPPER	6	88,57	88,24	88,89	4	95,12	100	90,48
		Naïve Bayes	9	88,57	82,35	94,44	9	95,12	100	90,48
vs	60-50%	RIPPER	9	87,14	79,41	94,44	13	97,56	95,00	100
		Naïve Bayes	10	87,14	82,35	91,67	10	97,56	95,00	100
vs	50-40%	RIPPER	12	85,71	91,18	80,56	11	95,12	100	90,48
		Naïve Bayes	14	87,14	91,17	83,33	8	100	100	100
vs	40-30%	RIPPER	8	87,14	85,29	88,89	5	95,12	95,00	95,24
		Naïve Bayes	14	88,57	88,23	88,89	15	97,56	95,00	100
vs	30-20%	RIPPER	6	92,75	91,18	94,29	4	95,12	100	90,48
		Naïve Bayes	13	94,20	94,11	94,28	12	97,56	95,00	100
vs	20-10%	RIPPER	6	88,57	85,29	91,67	5	95,12	100	90,48
		Naïve Bayes	10	90,00	91,17	88,89	20	100	100	100
vs	10-0%	RIPPER	8	94,29	88,24	100	4	100	100	100
		Naïve Bayes	15	91,42	94,11	88,89	28	100	100	100

+9,67-14,91%) με τον διαχωρισμό 5 τμημάτων και 7,70% κατά μέσο όρο (εύρος +1,90-12,86%) για τον διαχωρισμό 10 τμημάτων αντίστοιχα.

Επιπλέον, όπως αναμενόταν, τα αποτελέσματα του Πίνακα 29 δείχνουν ότι ο διαχωρισμός των 10 τμημάτων παρείχε υψηλότερη απόδοση ταξινόμησης και για τους δύο αλγόριθμους σε σύγκριση με το διαχωρισμό 5 τμημάτων. Με τον αλγόριθμο RIPPER, για την παρακολούθηση στα πρώτα 2 χρόνια, η ακρίβεια ταξινόμησης με τον

διαχωρισμό 5 τμημάτων κυμαίνεται μεταξύ 76,06-84,51% ενώ ανέβηκε στα επίπεδα μεταξύ 85,71-94,29% με τον διαχωρισμό 10 τμημάτων. Επίσης αυξάνοντας την περίοδο παρακολούθησης στα 4 χρόνια, η ακρίβεια ταξινόμησης χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο RIPPER αυξήθηκε αντίστοιχα από 85,54-94,05% σε 95,12-100%, ενώ παρόμοια επίπεδα βελτίωσης ανά περίοδο παρακολούθησης προκύπτουν χρησιμοποιώντας και τον αλγόριθμο Naïve Bayes αντίστοιχα (από 76,76-83,1% σε 87,14-95,71% για τα 2 χρόνια και από 90,47-92,77% σε 95,12-100% στα 4 χρόνια).

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων των δύο αλγορίθμων ταξινόμησης δείχνει παρόμοια επίπεδα απόδοσης, με τη μέση τιμή της ακρίβειας για το διαχωρισμό 5 τμημάτων να φτάνει το 79,54% (RIPPER) και 80,25% (Naïve Bayes) για τα 2 χρόνια παρακολουθούσης και το 90,70% (RIPPER) και 91.92% (Naïve Bayes) για τα 4 χρόνια αντίστοιχα. Ο αλγόριθμος Naïve Bayes απέδωσε ελαφρώς καλύτερα στα πειράματα ταξινόμησης με το διαχωρισμό 10 τμημάτων παρέχοντας κατά μέσο όρο 90,15% ακρίβεια έναντι 88,40% με τον αλγόριθμο RIPPER στα 2 χρόνια παρακολουθούσης και 97,85% έναντι 95,96% στα 4 χρόνια αντίστοιχα. Ωστόσο, ο αριθμός των χαρακτηριστικών που απαιτήθηκαν από τον αλγόριθμο Naïve Bayes στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αρκετά μεγαλύτερος (μέχρι και υπερδιπλάσιος), με αποτέλεσμα να μην μπορεί να δικαιολογηθεί ως καλύτερη επιλογή η μικρή αύξηση στην απόδοση ταξινόμησης. Μάλιστα, μόνο σε δύο περιπτώσεις ο αλγόριθμος Naïve Bayes χρειάστηκε λιγότερα χαρακτηριστικά, κατά την ταξινόμηση των ασθενών των τμημάτων 40-50% και 50-60% στα 4 χρόνια παρακολούθησης. Ο αριθμός των επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά αλγόριθμο ταξινόμησης και υποομάδα ασθενών παρουσιάζεται επίσης στον Πίνακα 29.

Τα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης που επιλέχθηκαν ανά υποομάδα ασθενών και χρονικό διάστημα παρακολούθησης χρησιμοποιώντας τον διαχωρισμό των 5 τμημάτων παρουσιάζονται στον Πίνακα 30. Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης για κάθε χαρακτηριστικό που επιλέχθηκε δίνονται επίσης στον Πίνακα 30. Τα χαρακτηριστικά κάθε υποομάδας παρουσιάζονται ταξινομημένα σύμφωνα με τη σειρά επιλογής τους από τον αλγόριθμο επιλογής χαρακτηριστικών. Η πλειοψηφία των χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης που επιλέχθηκαν προέρχεται από την αξιολόγηση μη κινητικών συμπτωμάτων αξιολόγησης και συμπεριλαμβάνουν

Πίνακας 30. Χαρακτηριστικά ταξινόμησης ανά περίοδο παρακολούθησης και υποομάδα ασθενών με διαχωρισμό 5 τμημάτων. Τα χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν με αλγόριθμο RIPPER.

	2 χρόνια παρακολούθηση		4 χρόνια παρακολούθηση	
	Επιλεγμένα χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης	p-value	Επιλεγμένα χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης	p-value
100-80%				
vs 80-60%	MDS-UPDRS: Speech	0,101	MDS-UPDRS: Leg agility	0,506
	rs11158026	0,025*	rs11060180	0,264
	STAI: Some unimportant thought is bothering	0,043*	Semantic Fluency: Animal score	0,412
	Blood test: Serum chloride	0,159	STAI: Not feeling calm cool and collected	0,966
	Number of full siblings	0,096	RBDSQ: Sudden limb movements	0,009*
	STAI: Worry over possible misfortunes	0,530	STAI: Not feeling steady	0,045*
	GDS: Good spirits most of time	0,220	rs199347	0,585
	STAI: Have disturbing thoughts	0,425	SCOPA-AUT: Feel full very quickly during meal	0,035*
vs 60-40%	Blood test: Serum glucose (mg/dL)	0,035*	SCOPA-AUT: Been impotent	0,105
	Semantic Fluency: Number of vegetable	0,007*	STAI: Feel strained	0,003*
	STAI: High state subscore	0,378	SCOPA-AUT: Trouble tolerating heat	0,001*
	RBDSQ: Disturbed sleep	0,634	Blood test: Urea nitrogen	0,909
	STAI: Some unimportant thought bothering	0,185	rs11060180	0,386
			LNS: Trial 4a	0,272
			SCOPA-AUT: Pass urine again within 2 hours	0,253
			Number of half siblings	0,635
vs 40-20%	MDS-UPDRS: Anxious mood	0,819	MDS-UPDRS: Urinary problems	0,014*
	Blood test: Total protein (g/dL)	0,040*	Benton Test: Item 9	0,022*
	MDS-UPDRS: Rest tremor amplitude upper extremity	0,848	RBDSQ: Aggressive/Action packed dreams	<,001*
	Height (taller)	<,001*	MDS-UPDRS: Toe tapping	0,170
	Rigidity at diagnosis	0,731	HVLT: Immediate recall trial 2	0,047*
	Brain region: Left putamen	0,786	SCOPA-AUT: Difficulty retaining urine	0,467
			rs11158026	0,533
			rs115462410	0,019*
vs 20-0%	Neurological Evaluation: Plantar	0,833	MDS-UPDRS: Urinary problems	0,315
	MDS-UPDRS: Toe tapping	0,077	Neurological Evaluation: Plantar	0,010*
	RBDSQ: Speaking in sleep	0,033*	MDS-UPDRS: Toe tapping	0,093
	HVLT: Immediate recall trial 1	0,067	RBDSQ: Disturbed sleep	0,130
	HVLT: Immediate recall trial 3	0,025*	SCOPA-AUT: Pass urine at night	0,032*
	rs12637471	0,888	RBDSQ: Sudden limb movements	0,003*
	SCOPA-AUT: Saliva dribbled out of mouth	0,402	STAI: Worry too much over something that really doesn't matter	0,002*
	RBDSQ: Aggressive/Action packed dreams	0,028*	rs11158026	0,688
	rs118117788	0,007*	MoCA: Delayed recall red	0,398
	RBDSQ: Hurt bed partner	0,437	LNS: Questions 1-7 score	0,046*
	Semantic Fluency: Animal score	0,125	rs14235	0,023*
	Postural Instability at diagnosis	0,443		

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, SCOPA-AUT= Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, GDS= Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Disorder Questionnaire, HVLT=Hopkins Verbal Learning Test, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, LNS=Letter-Number Sequencing, Benton Test=Benton Judgment of Line Orientation, rsXXXXXX=Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

* p<0,05; δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά των χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης.

διαταραχές του ΚΝΣ (ουρολογικά προβλήματα και σιελόρροια, κλίμακα SCOPA-AUT), διαταραχές ύπνου (κλίμακα RBDSQ), γνωστικές δυσλειτουργίες και προβλήματα μνήμης (π.χ. χαρακτηριστικά από κλίμακες MoCA, HVLT, LNS, Benton test), σημάδια καταθλιπτικής διάθεσης και υψηλότερα επίπεδα άγχους όπως καταγράφηκαν από την κλίμακα STAI. Από τα κινητικά συμπτώματα ξεχώρισαν κατά κύριο λόγο συμπτώματα που εμφανίστηκαν στα κάτω άκρα με την πλήξη των δακτύλων και την μειωμένη ευκινησία των ποδιών, ενώ οι ασθενείς με ταχύτερη εξέλιξη εμφάνισαν και δυσκολίες στην έκφραση του λόγου. Νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) και ορισμένες τιμές από τα εργαστηριακά αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος συμπληρώνουν τη λίστα με τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν κατά τον διαχωρισμό των τεσσάρων διαφορετικών υποομάδων από την κλάση ταχείας εξέλιξης. Μάλιστα, αν και δεν επιλέχθηκαν και στις 4 υποομάδες των ασθενών με χαμηλότερη ταχύτητα εξέλιξης ακριβώς τα ίδια χαρακτηριστικά, σε όλες τις περιπτώσεις εμφανίστηκαν αντιπροσωπευτικά δείγματα από τις παραπάνω βασικές κατηγορίες συμπτωμάτων. Τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης που επιλέχθηκαν χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naïve Bayes παρέχονται στον Πίνακα 39 του Παραρτήματος Α μαζί με τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης.

Τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν από τον αλγόριθμο RIPPER για την αξιολόγηση με το διαχωρισμό 10 τμημάτων παρουσιάζονται ανά περίοδο παρακολούθησης στον Πίνακα 31. Τα χαρακτηριστικά κάθε υποομάδας παρουσιάζονται ταξινομημένα σύμφωνα με τη σειρά επιλογής τους από τον αλγόριθμο επιλογής χαρακτηριστικών, ενώ παρέχονται και τα αντίστοιχα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση. Τα μη κινητικά συμπτώματα στα αρχικά στάδια κυριαρχούν και σε αυτή την περίπτωση ανεξαρτήτως του διαστήματος παρακολούθησης των ασθενών για τον καθορισμό της ταχύτητας εξέλιξης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, τα περισσότερα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν σχετίζονται με διαταραχές ύπνου και την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (κλίμακες RBDSQ και ESS), προβλήματα με αυτόνομες λειτουργίες (προβλήματα ούρησης, κλίμακες SCOPA-AUT και MDS-UPDRS), γνωστικές διαταραχές και προβλήματα μνήμης (π.χ., κλίμακες MoCA, Benton test, HVLT, LNS, Semantic Fluency), ψυχολογικές διαταραχές και άγχος (π.χ. GDS, κλίμακες STAI), γενετικές μεταλλάξεις και εργαστηριακά ευρήματα. Τα σημαντικά κινητικά συμπτώματα

Πίνακας 31. Χαρακτηριστικά ταξινόμησης ανά περίοδο παρακολούθησης και υποομάδα ασθενών με διαχωρισμό 10 τμημάτων. Τα χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν με τον αλγόριθμο RIPPER.

100-90%	2 χρόνια παρακολούθηση		4 χρόνια παρακολούθηση	
	Επιλεγμένα χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης	p-value	Επιλεγμένα χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης	p-value
vs 90-80%	MDS-UPDRS: Hygiene	0,024*	MDS-UPDRS: Gait	0,771
	MoCA: Delayed recall subscore	0,303	STAI: Not being content	0,021*
	RBDSQ: Parkinsonism	0,009*	MDS-UPDRS: Total score	0,350
	Benton Test: Item 19	0,656	Number of full siblings	0,757
	STAI: Feel confused	0,720	Side predominately affected at onset	0,466
	rs12637471	0,658		
vs 80-70%	rs11060180	0,001*	STAI: Some unimportant thought bothering	0,003*
	rs71628662	0,064	RBDSQ: Speaking in sleep	0,749
	MoCA: Delayed recall subscore	0,090	RBDSQ: Aggressive/Action packed dreams	0,231
	MDS-UPDRS: Finger tapping	0,445	Standing blood pressure systolic	0,409
	MDS-UPDRS: Constipation problems	0,588	Blood test: Basophils	0,047*
	Neurological Evaluation: Reflex arm	0,616	RBDSQ: Vivid dreams	0,084
vs 70-60%			Height (taller)	0,048*
			Benton Test: Item 27	0,390
	MDS-UPDRS: Pain and other sensations	0,019*	Age (older)	0,224
	Benton Test: Item 27	0,501	STAI: Not feeling pleasant	0,096
	STAI: Feel rested	0,317	STAI: Worry too much over something that really doesn't matter	0,073
	MoCA: Abstraction	0,120	HVLT: Derived retention total score	0,207
vs 60-50%	MDS-UPDRS: Turning in bed	0,147		
	SCOPA-AUT: Difficulty retaining urine	0,507		
	ESS: Being sleepy	0,621	MDS-UPDRS: Urinary problems	0,089
	STAI: Being jittery	0,046*	Semantic Fluency: Number of vegetable	0,155
	Age (older)	0,003*	Standing heart rate	0,212
	Blood test: Serum bicarbonate	0,003*	Age (older)	0,298
vs 50-40%	MDS-UPDRS: Constipation problems	0,632	Supine blood pressure	0,553
	MDS-UPDRS: Eating tasks	0,161	Number of half siblings	0,033*
	MDS-UPDRS: Leg agility	0,861	STAI: Worry too much over something that really doesn't matter	0,010*
	MDS-UPDRS: Postural tremor	0,944	Depression category	0,525
	MoCA: Delayed recall face	0,342	QUIP: Summary score	0,396
			SCOPA-AUT: Feel full very quickly during meal	0,095
vs 50-40%			MDS-UPDRS: Rest tremor amplitude lower extremity	0,614
			rs11724635	0,828
			rs12456492	0,764
	Cranial Nerve VIII	0,035*	SCOPA-AUT: Constipation problems	0,613
	Blood Test: Serum uric acid	0,352	SCOPA-AUT: 1-21 score	0,036*
	MoCA: Language subscore	0,247	STAI: Feel strained	<,001*
vs 50-40%	RBDSQ: Speaking in sleep	0,003*	Blood test: Serum chloride	0,029*
	UPSIT: Score booklet #4	0,124	Blood test: Serum IGF-1	0,601
	STAI: Feel satisfied about self	0,601	Blood test: Basophils	0,226
	MDS-UPDRS: Rigidity neck	0,245	MoCA: Verbal Fluency number of words	0,243
	MDS-UPDRS: Facial expression	0,027*	Brain Region: Right putamen	0,989
	RBDSQ: Hurt bed partner	0,017*	HVLT: Recognition	0,046*
vs 50-40%	SCOPA-AUT: Having difficulty swallowing or choked	0,535	UPSIT: Score booklet #1	0,510
	ESS: Fall asleep while sitting/reading	0,618	Semantic Fluency: Animal score	0,066
	LNS: Trial 4a	0,762		

vs 40-30%	Blood test: Serum chloride	0,093	Blood test: ALT(SGPT)	0,784
	HVLT: Recognition	0,025*	MDS-UPDRS: Urinary problems	0,013*
	UPSIT: Score booklet #3	0,003*	RBDSQ: Aggressive/Action packed dreams	0,018*
	SCOPA-AUT: 1-21 score	0,077	MoCA: Attention serial 7 sec	0,265
	Blood test: Eosinophils	0,593	Number of full siblings	0,285
	Identify self as Asian/Black-African American/Indian/Alaska Native	0,768		
vs 30-20%	MDS-UPDRS: Hand movements	0,760	MDS-UPDRS: Rigidity upper extremity	0,505
	HVLT: Immediate recall trial 1	0,007*	RBDSQ: Have aggressive/Action packed dreams	0,002*
	RBDSQ: Depression	0,956	STAI: Not feeling satisfied	0,197
	MDS-UPDRS: Constipation problems	0,256	STAI: Not feeling at ease	0,023*
	LNS: Derived scaled score	0,818		
	Biological father with PD	0,321		
vs 20-10%	MDS-UPDRS: Eating tasks	0,173	GDS: Being afraid of something bad happening	0,052
	MoCA: Total score	0,242	Number of paternal aunts/uncles	0,006*
	RBDSQ: Summary score	0,013*	STAI: Worry too much over something that really doesn't matter	0,038*
	Number of children	0,408	MDS-UPDRS: Rigidity lower extremity	0,241
	STAI: Not feeling satisfied	0,301	Height (taller)	0,164
	SCOPA-AUT: 24-25 score	0,031*		
vs 10-0%	MDS-UPDRS: Eating tasks	0,011*	MDS-UPDRS: Body bradykinesia	0,019*
	RBDSQ: Speaking in sleep	0,008*	Benton Test: Item 1	0,007*
	SCOPA-AUT: 22-23 score	0,080	STAI: Not Feeling pleasant	0,029*
	MDS-UPDRS: Toe tapping	0,017*	STAI: Not being content	0,030*
	MDS-UPDRS: Leg agility	0,017*		
	UPSIT: Score booklet #1	0,185		
	Blood test: Basophils	0,264		
	MoCA: Delayed recall subscore	0,283		

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, SCOPA-AUT=Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, GDS= Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Disorder Questionnaire, HVLT=Hopkins Verbal Learning Test, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, UPSIT=University of Pennsylvania Smell ID Test, LNS=Letter-Number Sequencing, Benton Test=Benton Judgment of Line Orientation, ESS=Epworth Sleepiness Scale, QUIP=Questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders, rsXXXXXX=Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

* $p \leq 0,05$; δηλώνει στατιστικά σημαντική διαφορά των χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης.

περιορίζονται και πάλι κυρίως στα κάτω άκρα. Αυτά τα χαρακτηριστικά είχαν επίσης επιλεγεί χρησιμοποιώντας τον διαχωρισμό 5 τμημάτων (Πίνακας 30), όσο και κατά την ανάλυση χωρίς επιμέρους τμήματα στην προηγούμενη ενότητα (Πίνακας 27 και Πίνακας 28), ενισχύοντας ακόμα περισσότερο την ευρωστία τους ως προγνωστικούς παράγοντες ταχύτερης εξέλιξης της νόσου Parkinson. Κοινά χαρακτηριστικά που επελέγησαν σε διαφορετικές υποομάδες στα πειράματα ταξινόμησης στους Πίνακες 30 και 31 επισημαίνονται με έντονη γραφή για καλύτερη ευκρίνεια.

Προκύπτουν ωστόσο στα αποτελέσματα αυτής της αξιολόγησης με την υψηλότερη βαθμίδα των ασθενών με την ταχύτερη εξέλιξη (άνω 10%) και μερικά χαρακτηριστικά που δεν είχαν βρεθεί προηγουμένως. Τα νέα αυτά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την εμφάνιση οσφρητικής δυσλειτουργίας που ανιχνεύτηκε με το τεστ αναγνώρισης οσμών του πανεπιστημίου της Pennsylvania (UPSIT), τη μεγαλύτερη ηλικία κατά τη

διάγνωση, τα προβλήματα δυσκοιλιότητας και τις επιπλοκές στις καθημερινές δραστηριότητες (φαγητό, υγιεινή, γύρισμα στο κρεβάτι, κλίμακα MDS-UPDRS). Τα χαρακτηριστικά αυτά παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον γιατί η κλάση ταχείας εξέλιξης που προκύπτει από την ανάλυση αυτή εμφάνισε την πλέον ξεκάθαρη έκφραση ταχύτερης εξέλιξης συμπτωμάτων στα πρώτα έτη παρακολούθησης, κάτι που ενισχύει την προγνωστική αξία των συμπτωμάτων αυτών. Τέλος, για λογούς πληρότητας τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naïve Bayes παρέχονται μαζί με τα αποτελέσματα της στατιστικής τους ανάλυσης στον Πίνακα 40 του Παραρτήματος Α.

5.3.6 Συζήτηση αποτελεσμάτων

Αυτή η μελέτη στοχεύει στην ανάδειξη μιας διαφορετικής προσέγγισης στην εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων ταχείας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson χρησιμοποιώντας τεχνικές μηχανικής μάθησης, σε ένα πεδίο που παραδοσιακά κυριαρχείται από αναλύσεις με μοντέλα στατιστικής ανάλυσης. Η μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας MDS-UPDRS (Τμήματα I-III) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της εξέλιξης των συμπτωμάτων για κάθε ασθενή και αξιολογήθηκαν δύο διαφορετικά σχήματα ταξινόμησης σε δύο διακριτά διαστήματα παρακολούθησης των ασθενών στα 2 και 4 χρόνια αντίστοιχα. Επίσης, αξιολογήθηκαν δυο διαφορετικοί αλγόριθμοι ταξινόμησης (Naïve Bayes και RIPPER).

Οι δύο αλγόριθμοι ταξινόμησης παρείχαν παρόμοια επίπεδα απόδοσης σε όλα τα πειράματα διαχωρισμού των διαφορετικών κλάσεων ασθενών (Πίνακες 26-28), με τον αλγόριθμο Naïve Bayes να δίνει οριακά καλύτερη ακρίβεια ταξινόμησης μεταξύ 1-5% σε ορισμένες περιπτώσεις. Ωστόσο, εμφάνισε ένα σημαντικό μειονέκτημα καθώς απαιτούσε μεγαλύτερο υποσύνολο χαρακτηριστικών (μέχρι και υπερδιπλάσιο αριθμό) συγκριτικά με αυτά που είχαν επιλεγεί από τον αλγόριθμο RIPPER για το ίδιο πείραμα ταξινόμησης. Αυτή η διαφορά στη χρήση χαρακτηριστικών είναι δυσανάλογη με το κέρδος σε ακρίβεια ταξινόμησης, με αποτέλεσμα να προτιμηθεί ο αλγόριθμος RIPPER χάρις στα μικρότερα υποσύνολα χαρακτηριστικών που εξήχθησαν στην πλειοψηφία των πειραμάτων. Έτσι για παράδειγμα ο μικρός αριθμός χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν ανά υποομάδα αξιολόγησης στους Πίνακες 26 και 27 με τον αλγόριθμο RIPPER (δηλ. 2-5 χαρακτηριστικά), βοηθά ώστε να

Πίνακας 32. Επίδραση της χρονικής διάρκειας παρακολούθησης ασθενών για τον υπολογισμό της ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων στην τελική ακρίβεια ταξινόμησης όλων των πειραμάτων αξιολόγησης (αλγόριθμος RIPPER).

Μέθοδος διαχωρισμού ασθενών	Ακρίβεια ταξινόμησης		
	2 χρόνια παρακολούθηση	4 χρόνια παρακολούθηση	Μεταβολή
Άνω 20% VS υπόλοιποι	71,48%	81,80%	+10,32%
Άνω 10% VS υπόλοιποι	82,84%	88,68%	+5,84%
Διαχωρισμός 5 τμημάτων	76,06-84,51%	85,54-94,05%	+1,03-17,99%
Διαχωρισμός 10 τμημάτων	85,71-94,29%	95,12-100%	+2,37-10,42%

ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερεκτίμησης (overfitting) κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης και να αποφευχθούν προβλήματα διαστασιμότητας.

Στη συνέχεια, εξετάζοντας τη σύγκριση μεταξύ της μέτρησης της ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων μετά τα πρώτα 2 και 4 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson, προκύπτει μια εμφανής βελτίωση στην ακρίβεια ταξινόμησης με τη χρήση της μεγαλύτερης χρονικής περιόδου παρακολούθησης. Όπως φαίνεται και από τη σύγκριση των αποτελέσματα στον Πίνακα 32, η ακρίβεια ταξινόμησης παρουσίασε αύξηση σε όλες τις περιπτώσεις που εξετάστηκαν όταν ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών για την αξιολόγηση της ταχύτητας εξέλιξης ανέβηκε από 2 σε 4 χρόνια. Η αύξηση μάλιστα ήταν σε πολλές περιπτώσεις πάνω από 10% και έφτασε μέχρι και το +17,99%, φανερώνοντας ότι η εκτίμηση του ρυθμού εξέλιξης κατά τα πρώτα 2 χρόνια δεν είναι πάντα αντιπροσωπευτική, καθώς τα παρατηρούμενα συμπτώματα μπορούν να επηρεαστούν από μη εγγενείς παράγοντες όπως η καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας. Τα περισσότερα από αυτά τα ζητήματα εξομαλύνονται με την πάροδο του χρόνου με κατάλληλες φαρμακευτικές αγωγές και την προσεκτική διαχείρισης κάθε ασθενούς, αφήνοντας μια πιο σαφή εικόνα για όσους έχουν προδιάθεση για ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την καλύτερη ταυτοποίηση του φαινοτύπου ταχείας εξέλιξης.

Εκτός από την διάρκεια παρακολούθησης, η απόδοση ταξινόμησης επηρεάστηκε και από τον αριθμό των ασθενών που κατηγοριοποιούνται στην κλάση ταχείας εξέλιξης. Τα αποτελέσματα από όλες τις αναλύσεις δείχνουν ότι η ακρίβεια ταξινόμησης βελτιώνεται όταν χρησιμοποιείται το άνω 10% των ασθενών με το μεγαλύτερο ρυθμό εξέλιξης στην κλάση ταχείας εξέλιξης. Η επίδραση στην ακρίβεια ταξινόμησης και για

Πίνακας 33. Επίδραση του ποσοστού των ασθενών με ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων που ανατίθεται στην κλάση ταχείας εξέλιξης στην τελική ακρίβεια ταξινόμησης όλων των πειραμάτων αξιολόγησης (αλγόριθμος RIPPER).

Διάρκεια παρακολούθησης ασθενών	Μέθοδος διαχωρισμού ασθενών	Ακρίβεια ταξινόμησης		
		Κλάση ταχείας εξέλιξης: Άνω 20%	Κλάση ταχείας εξέλιξης: Άνω 10%	Μεταβολή
2 χρόνια	VS υπόλοιποι	71,48%	81,80%	+10,32%
	Διαχωρισμός τμημάτων	76,06-84,51%	85,71-94,29%	-
		79,54% (μέση)	88,40% (μέση)	+8,86 (μέση)
4 χρόνια	VS υπόλοιποι	81,80%	88,68%	+6,88%
	Διαχωρισμός τμημάτων	85,54-94,05%	95,12-100%	-
		90,70% (μέση)	95,96% (μέση)	+5,26% (μέση)

τις δύο χρονικές περιόδους παρακολούθησης φαίνεται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 33. Η αύξηση της ακρίβειας υποδηλώνει ότι ακόμα και ανάμεσα στους ασθενείς με την ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων εμφανίζονται διαφορές στην αρχική συμπτωματολογία. Με δεδομένο ότι οι ασθενείς στο άνω 10% της κατάταξης μπορούν να χαρακτηρισθούν αδιαμφισβήτητα ως ταχείας εξέλιξης, ο καλύτερος διαχωρισμός τους αυξάνει και την βαρύτητα των αντίστοιχων χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης που τους διαχωρίζει από τους υπόλοιπους ασθενείς. Αντίστοιχα περιθώρια βελτίωσης στην μετάβαση από το άνω 20% στο 10% των ασθενών εμφάνισαν εκτός από την ακρίβεια ταξινόμησης και η ευαισθησία και η ειδικότητα.

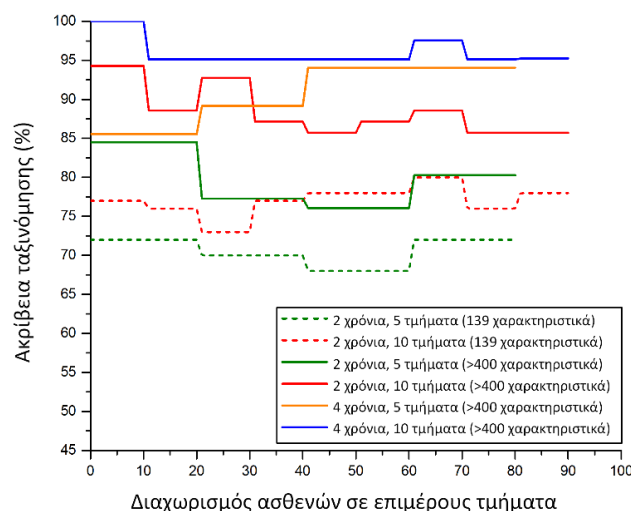
Ένα μειονέκτημα της εκτενής ανάλυσης ενός μεγάλου αριθμού χαρακτηριστικών με την προτεινόμενη μεθοδολογία είναι ο μεγάλος χρόνος εκπαίδευσης που απαιτείται. Αυτό είναι ένα γνωστό ζήτημα με όλες τις τεχνικές που βασίζονται στην λογική αναζήτησης του αλγορίθμου Wrapper, ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα ιατρικά οφέλη από την έγκαιρη πρόβλεψη της ταχύτερης εξέλιξης της νόσου από τα αρχικά της στάδια, το υπολογιστικό κόστος μπορεί να δικαιολογηθεί.

5.3.6.1 Σύγκριση με τη βιβλιογραφία

Οι δυνατότητες σύγκρισης των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθοδολογίας με παρόμοιες μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία που επικεντρώθηκαν στην ανεύρεση προγνωστικών παραγόντων ταχείας εξέλιξης είναι περιορισμένες καθώς στη συντριπτική πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα

στατιστικής ανάλυσης ή μοντέλα παλινδρόμησης [267, 288-291]. Τεχνικές μηχανικής μάθησης για την εξόρυξη δεδομένων και αυτόματης ταξινόμησης ασθενών έχουν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως μόνο για την πρόβλεψη της διάγνωσης της νόσου αξιοποιώντας διάφορα χαρακτηριστικά, με τη μέση ευαισθησία διάγνωσης της νόσου έναντι υγείων ατόμων ή άλλων Παρκινσονισμών να κυμαίνεται μεταξύ 70-90% [292-298]. Η προτεινόμενη μεθοδολογία εισάγει τεχνικές μηχανικής μάθησης και στην αξιολόγηση της ταχύτητας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου, πραγματοποιώντας πολυπαραγοντικές αξιολογήσεις σε έναν εκτεταμένο σύνολο με περισσότερα από 430 χαρακτηριστικά (μετά την προεπεξεργασία), ενώ οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες συχνά περιορίζονταν σε λιγότερα χαρακτηριστικά και μονοπαραγοντικές (univariate) αναλύσεις χαρακτηριστικών.

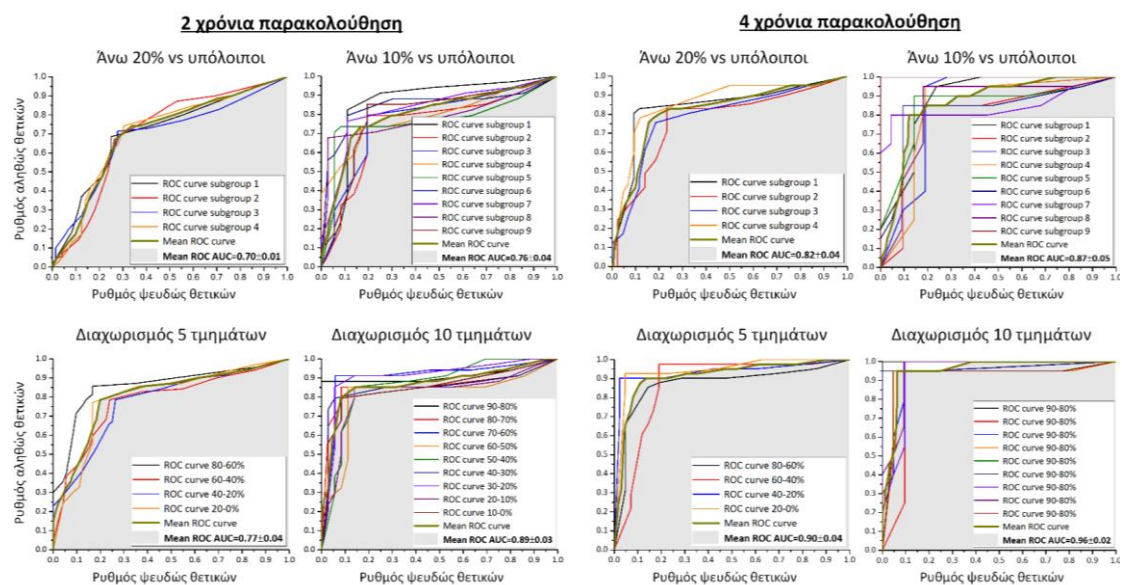
Συγκριτικά με τα αποτελέσματα της προκαταρκτικής ανάλυσης [299], στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα μικρότερο υποσύνολο 139 αρχικών χαρακτηριστικών αλλά η ίδια ομάδα 'De Novo' ασθενών της βάσης PPMI, η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης παρουσιάζεται αυξημένη. Η αξιολόγηση παρουσιάζεται στο Παράρτημα Β και είχε γίνει μόνο για τα πρώτα 2 χρόνια παρακολούθησης χρησιμοποιώντας το μοντέλο διαχωρισμού 5 και 10 τμημάτων. Η μέση ακρίβεια ταξινόμησης αυξήθηκε από 70,5% σε 79,54% για την αξιολόγηση με το διαχωρισμό 5 τμημάτων και από 76,6% σε 88,4% για το διαχωρισμό 10 τμημάτων αντίστοιχα. Αυξάνοντας τη περίοδο



Σχήμα 53. Σύγκριση της προτεινόμενης μεθοδολογίας με την προκαταρκτική μελέτη. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν τη βελτίωση της απόδοσης ταξινόμησης με την επέκταση των χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών που περιλαμβάνονται στην ανάλυση και επιλογή χαρακτηριστικών.

παρακολούθησης στα πρώτα 4 χρόνια, η ακρίβεια ταξινόμησης των ασθενών που εμφάνισαν την ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων γίνεται με ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια (90,7% και 95,96% αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα από όλες τις αξιολογήσεις αποτυπώνονται στο Σχήμα 53. Η πολυπαραγοντική ανάλυση του ευρύτερου πίνακα χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης των ασθενών με περίπου τριπλάσιο αριθμό χαρακτηριστικών επιτρέπει στην προτεινόμενη μεθοδολογία να εξαγάγει πιο αποδοτικούς προγνωστικούς παράγοντες και να διαχωρίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια τους ασθενείς που εμφάνισαν την ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων έναντι όλων των υπόλοιπων επιμέρους τμημάτων.

Σχετικά με παρόμοιες μεθοδολογίες στη βιβλιογραφία που χρησιμοποιούν τεχνικές μηχανικής μάθησης για την εξαγωγή προγνωστικών παραγόντων, ο Faghri και οι συνεργάτες του πρότειναν ένα μοντέλο για τον διαχωρισμό των ασθενών μεταξύ αργής, μέτριας και γρήγορης ταχύτητας εξέλιξης της νόσου [300]. Η πρόγνωση ταχείας εξέλιξης βασίζεται σε 140 αρχικά χαρακτηριστικά από διάφορες κλινικές παραμέτρους από την ίδια ομάδα 'De Novo' ασθενών της βάσης PPMI. Η απόδοση της μεθοδολογίας τους αξιολογήθηκε υπολογίζοντας το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη ROC (AUC-ROC), με τη μέση τιμή να φτάνει το 0,93 επιλέγοντας 52 χαρακτηριστικά με τους πιο χρήσιμους παράγοντες για διάστημα παρακολούθησης



Σχήμα 54. Οι καμπύλες ROC και ROC-AUC για την απόδοση διαχωρισμού της κλάσης των ασθενών ταχείας εξέλιξης σε όλα τα επιμέρους πειράματα αξιολόγησης χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο RIPPER.

4 ετών. Η προτεινόμενη μεθοδολογία παρέχει μέση τιμή AUC 0,82 και 0,87 για την αξιολόγηση του άνω 20% και 10% των ασθενών με την ταχύτερη εξέλιξη έναντι όλων των υπολοίπων χρησιμοποιώντας όμως σημαντικά λιγότερα βασικά χαρακτηριστικά (δηλ. 13 και 14 χαρακτηριστικά αντίστοιχα). Χρησιμοποιώντας την αξιολόγηση με επιμέρους ρυθμούς εξέλιξης η προτεινόμενη μεθοδολογία παρείχε μέση τιμή AUC 0,96 χρησιμοποιώντας 59 βασικά χαρακτηριστικά και διαχωρισμό 10 τμημάτων για την περίοδο παρακολούθησης 4 ετών. Οι καμπύλες ROC φαίνονται στο Σχήμα 54.

5.4 Εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων πρώιμης γνωστικής εξασθένησης

Η προτεινόμενη μεθοδολογία βασίζεται στην αντίστοιχη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στην ενότητα 5.3 για την εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων για την ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson. Τα στάδια της εξαγωγής των χαρακτηριστικών από την αρχική αξιολόγηση των ασθενών και της επιλογής των καλύτερων χαρακτηριστικών που μπορούν να διαχωρίσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τους ασθενείς των δύο κλάσεων χρησιμοποιώντας τεχνικές μηχανικής μάθησης είναι κοινά. Ο διαχωρισμός των ασθενών γίνεται διαφορετικά καθώς, σε αντίθεση με την αξιολόγηση της ταχύτητας εξέλιξης της νόσου, τα κριτήρια διάγνωσης της γνωστικής εξασθένησης στους ασθενείς της μελέτης PPMI είναι συγκεκριμένα. Οι ασθενείς διαχωρίζονται σε όσους εμφάνισαν γνωστική εξασθένηση τα πρώτα 5 χρόνια μετά της διάγνωση και σε όσους είχαν φυσιολογική γνωστική λειτουργία [301]. Τα χαρακτηριστικά που διαχωρίζουν τις δύο κλάσεις επιλέγονται ως προγνωστικοί παράγοντες που δηλώνουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με νόσο Parkinson.

5.4.1 Εξαγωγή χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης

Τα δεδομένα των ασθενών και για αυτήν την ανάλυση προέρχονται από την ανοιχτή βάση δεδομένων της μελέτης *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), η οποία παρέχει πολλαπλές αξιολογήσεις ασθενών σε βάθος χρόνου που προβλέπεται να φτάσει μέχρι και τα 13 χρόνια, καταγράφοντας την εξελικτική πορεία της νόσου. Για τους σκοπούς της παρούσας ανάλυσης χρησιμοποιούνται μόνο τα δεδομένα από την ομάδα 'De Novo' ασθενών, η οποία αποτελείται από νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με μέση χρονική διάρκεια μεταξύ της διάγνωσης της νόσου και της αρχικής αξιολόγησης (baseline evaluation) κατά την εγγραφή στη μελέτη μόλις 5,6 μήνες

(τυπική απόκλιση $\pm 6,6$ μήνες). Όλοι οι 'De Novo' ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση (423 ασθενείς, μέση ηλικία 61,6 έτη, 34,5% γυναίκες).

Το σύνολο των 601 χαρακτηριστικών της βάσης δεδομένων PPMI που είναι διαθέσιμα κατά την αρχική αξιολόγηση των 423 ασθενών (βλ. Πίνακας 26) χρησιμοποιείται για την εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων που δηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης στα 5 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Αναλυτική περιγραφή όλων των διαθέσιμων χαρακτηριστικών δίνεται στην ενότητα 5.3.1 παραπάνω. Τα χαρακτηριστικά αυτά καλύπτουν κάθε πτυχή της συμπτωματολογίας της νόσου, συμπεριλαμβάνοντας αξιολογήσεις κινητικών και μη κινητικών συμπτωμάτων, γενική αλλά και ειδική νευρολογική κλινική εξέταση, αποτελέσματα από την απεικόνιση του εγκεφάλου, εργαστηριακά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) και γενετική ανάλυση για την ανεύρεση πολυμορφισμών (SNPs) που σχετίζονται με τη νόσο.

5.4.2 Κατηγοριοποίηση ασθενών

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης PPMI, η αξιολόγηση των ασθενών για τον προσδιορισμό της γνωστικής τους κατάστασης διεξάγεται ετησίως με σκοπό τον εντοπισμό ασθενών με άνοια ή ήπια γνωστική εξασθένηση. Η αξιολόγηση για τον προσδιορισμό των γνωστικών διαταραχών κάθε κατηγορίας γίνεται βάσει κριτηρίων που έχουν αναπτυχθεί από τον οργανισμό Movement Disorders Society [68, 302, 303]. Ο προσδιορισμός της άνοιας στους ασθενείς με νόσο Parkinson της μελέτης PPMI γίνεται με τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Ιστορικό γνωστικής εξασθένησης που καθορίζεται από τον εξεταστή βάσει πληροφοριών από τον ασθενή ή το συνοδό του (π.χ. σύζυγος, μέλος της οικογένειας ή φίλος) και την κρίση του εξεταστή.
2. Γνωστική εξασθένηση που προσδιορίζεται ως βαθμολογία μικρότερη από 1,5 φορές της τυπικής απόκλισης από τη σταθμισμένη μέση τιμή σε τουλάχιστον 1 τεστ (από τα συνολικά 6) και σε 2 εκ των 4 τομέων αξιολόγησης.
3. Περιορισμός στην λειτουργικότητα του ατόμου ως αποτέλεσμα της γνωστικής εξασθένησης.

Αντίστοιχα, ο προσδιορισμός της ήπιας γνωστικής εξασθένησης στους ασθενείς της μελέτης PPMI γίνεται βάσει των ακόλουθων παραγόντων:

1. Δήλωση γνωστικής εξασθένησης από τον ασθενή ή τον συνοδό του.
2. Γνωστική εξασθένηση που προσδιορίζεται ως βαθμολογία μικρότερη από την τυπική απόκλιση κάτω από τη σταθμισμένη μέση τιμή σε τουλάχιστον 2 τεστ (από τα συνολικά 6) σε 1 εκ των 4 τομέων αξιολόγησης.
3. Κανένας περιορισμός στην λειτουργικότητα του ατόμου ως αποτέλεσμα της γνωστικής εξασθένησης

Ασθενείς που δεν καλύπτουν τα κριτήρια θεωρούνται ότι εμφανίζουν κανονικά επίπεδα γνωστικής λειτουργίας. Επιπλέον, ο κλινικός ιατρός που αξιολογεί τον κάθε ασθενή για τον προσδιορισμό γνωστικών διαταραχών παρέχει μαζί με την εκτίμησή του και έναν δείκτη που δηλώνει το βαθμό εμπιστοσύνης στην εκτίμησή του. Τα επίπεδα αυτά είναι προκαθορισμένα και διαμορφώνονται ως 0-9%, 10-49%, 50-89% και 90-100%.

Για τους σκοπούς της παρούσας ανάλυσης οι ασθενείς της ομάδας *'De Novo'* της μελέτης PPMI χωρίζονται σε δύο κλάσεις: (α) ασθενείς με φυσιολογική γνωστική λειτουργία, χωρίς καμία διάγνωση γνωστικής εξασθένησης στα πρώτα 5 χρόνια παρακολούθησης, και (β) ασθενείς που εμφάνισαν γνωστική εξασθένηση, μέσω προσδιορισμού ήπιας γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας στα πρώτα 5 χρόνια μετά τη διάγνωση. Για να ελαχιστοποιηθεί ο αντίκτυπος από αβέβαιες εκτιμήσεις της γνωστικής εξασθένησης, στην κλάση γνωστικής εξασθένησης κατηγοριοποιούνται μόνο οι περιπτώσεις ασθενών στις οποίες ο εξεταστής έχει δηλώσει 90-100% βεβαιότητα στο επίπεδο εμπιστοσύνης της εκτίμησή του κατά τον προσδιορισμό ήπιας γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας. Επιπλέον, αποκλείονται από τη παρούσα ανάλυση ασθενείς που είχαν εκτιμηθεί, με οποιοδήποτε επίπεδο εμπιστοσύνης, ότι εμφάνισαν ήπια γνωστική εξασθένηση ή άνοια κατά την αρχική αξιολόγηση, καθώς δεν μπορούν να συνεισφέρουν στην πρόγνωση της διαταραχής. Ως αποτέλεσμα, ο αρχικός αριθμός των ασθενών μειώθηκε σε 333 ασθενείς εκ των οποίων, οι 63 ασθενείς (18,92%) είχαν βέβαιη εκτίμηση προσδιορισμού ήπιας γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας στα πρώτα 5 χρόνια μετά τη διάγνωση και αντιστοιχούνται στην κλάση γνωστικής εξασθένησης με πρώιμη έναρξη, ενώ οι υπόλοιποι 270 ασθενείς (81,08%) δεν εμφάνισαν επαρκεί συμπτώματα και κατηγοριοποιούνται στην κλάση φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας.

5.4.3 Επιλογή χαρακτηριστικών και ταξινόμηση

Το στάδιο της επιλογής χαρακτηριστικών περιλαμβάνει μια εκτενή αναζήτηση για την εξόρυξη των υποσυνόλων που επιτρέπουν τον ακριβέστερο διαχωρισμό των δύο κλάσεων. Λαμβάνοντας υπόψιν τον υψηλό αριθμό χαρακτηριστικών που προκύπτουν από την αρχική αξιολόγηση των ασθενών (601 διαφορετικά χαρακτηριστικά, Πίνακας 26) η διαδικασία επιλογής θα καθορίσει σε σημαντικό βαθμό την απόδοση του αλγορίθμου ταξινόμησης. Για να αποφευχθούν τέτοιου είδους προβλήματα εφαρμόζεται η ίδια μεθοδολογία επιλογής χαρακτηριστικών όπως και στην εξόρυξη χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων παραπάνω.

Η μεθοδολογία παρουσιάζεται αναλυτικά στην ενότητα 5.3.4. Συνοπτικά, εκτελείται αρχικά μια προεπεξεργασία για την απομάκρυνση χαρακτηριστικών από τα πεδία των οποίων λείπουν πολλές τιμές (missing values). Τα χαρακτηριστικά διαγράφονται αν ο λόγος των τιμών που λείπουν προς τον συνολικό αριθμό δειγμάτων ξεπερνά το 0,2. Επιπλέον, αφαιρούνται χαρακτηριστικά των οποίων όλα τα πεδία περιέχουν την ίδια τιμή (π.χ. όλοι οι ασθενείς έχουν την τιμή "άνδρας" στο χαρακτηριστικό φύλο). Τα χαρακτηριστικά που παραμένουν περνούν από τη διαδικασία επιλογής κατά την οποία διαφορετικά ζεύγη χαρακτηριστικών επιλέγονται ως σημεία εκκίνησης, τα οποία επεκτείνονται σταδιακά με επιπρόσθετα χαρακτηριστικά ώστε να βελτιωθεί η ακρίβεια ταξινόμησης. Σε κάθε στάδιο προσθήκης νέων χαρακτηριστικών αξιολογούνται όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί των διαφορετικών υποσυνόλων και όσοι βελτιώνουν την απόδοση ταξινόμησης, σε σχέση με το προηγούμενο στάδιο από το οποίο προέρχονται, αποθηκεύονται και επεκτείνονται εκ νέου. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι η απόδοση ταξινόμησης να μην μπορεί να αυξηθεί περεταίρω με την προσθήκη οπουδήποτε χαρακτηριστικού. Η μόνη αλλαγή σε σχέση με τη διαδικασία επιλογή χαρακτηριστικών που περιγράφεται στην ενότητα 5.3.4 είναι το πιο αυστηρό κριτήριο για την απόφαση προσθήκης χαρακτηριστικών από κάθε αρχικό ζεύγος καθώς η ευαισθησία και η ειδικότητα θα πρέπει να ξεπερνούν το 60% (έναντι 50% προηγουμένως).

Μόλις ολοκληρωθεί η αναζήτηση και η αξιολόγηση όλων των δυνατών συνδυασμών εντός του χώρου των διαθέσιμων χαρακτηριστικών, ανακτώνται όλα τα υποσύνολα

χαρακτηριστικών τα οποία έχουν αποθηκευτεί. Σε αντίθεση με την μεθοδολογία της προηγούμενης ενότητας, η επιλογή των τελικών χαρακτηριστικών που θα αξιολογηθούν με τα δεδομένα δοκιμής γίνεται μέσα από την εξαγωγή του ιστογράμματος της συχνότητας επιλογής κάθε χαρακτηριστικού κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης. Έτσι, αντί να επιλέγεται το καλύτερο υποσύνολο επιλέγονται ως πιο κατάλληλα τα χαρακτηριστικά που συναντώνται περισσότερες φορές σε διαφορετικά υποσύνολα χαρακτηριστικών που απέδωσαν υψηλές τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας κατά την εκπαίδευση. Με αυτό τον τρόπο αξιοποιείται η πληροφορία από όλα τα επιμέρους υποσύνολα στην εκτίμηση της διακριτικής ικανότητας κάθε χαρακτηριστικού. Τα δέκα πιο κοινά χαρακτηριστικά χρησιμοποιούνται για την τελική αξιολόγηση. Η επίδραση της επιλογής διαφορετικού αριθμού χαρακτηριστικών στην απόδοση της ταξινόμησης αξιολογείται στα αποτελέσματα παρακάτω.

Ως αλγόριθμος ταξινόμησης για την αξιολόγηση και επιλογή των καλύτερων χαρακτηριστικών κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης του συστήματος επιλέγεται το μοντέλο των δέντρων απόφασης (Decision Trees). Τα δέντρα απόφασης βασίζονται στον αλγόριθμο C4.5 [247] και παρουσιάζει μια δομή που μοιάζει με δέντρο, περιέχοντας κλαδιά τα οποία ενώνουν κόμβους απόφασης, δικαιολογώντας την ονομασία του. Οι κόμβοι αντιστοιχούν σε χαρακτηριστικά, τα κλαδιά στις διαφορετικές τιμές των χαρακτηριστικών των κόμβων οι οποίες ανοίγουν διαφορετικά μονοπάτια ανάλογα με τη συνθήκη τους και τα φύλλα που είναι οι άκρες του δέντρου και αποτελούν την απόφαση ταξινόμησης του μοντέλου σε μια κλάση. Για την τελική αξιολόγηση χρησιμοποιείται το συνδυαστικό μοντέλο δέντρων απόφασης και ο αλγόριθμος ώθησης AdaBoost. Η ώθηση (boosting) είναι μια τεχνική μηχανικής μάθησης που επιτρέπει τον συνδυασμό πολλαπλών απλών μοντέλων ταξινόμησης, όπως τα δέντρα απόφασης, για τη δημιουργία ενός σύνθετου και πιο ισχυρού ταξινομητή που συνδυάζει την προτεινόμενη έξοδο κάθε απλού μοντέλου για την λήψη της τελικής απόφασης ταξινόμησης.

Έστω, το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης:

$$(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_m, y_m), \quad (52)$$

όπου x_i οι τιμές των 10 επιλεγμένων χαρακτηριστικών κάθε δείγματος (ασθενής της

βάσης PPMI), m ο συνολικός αριθμός δειγμάτων, και y_i η αντίστοιχη κλάση στην οποία ανήκει, με $y_i \in (\text{γνωστική εξασθένηση, φυσιολογική γνωστική λειτουργία})$. Το βάρος κάθε δείγματος αρχικά είναι ίσο με:

$$D_1(i) = 1 / m. \quad (53)$$

Ο αλγόριθμος AdaBoost [304] εκτελεί μια επαναληπτική διαδικασία με προκαθορισμένο μέγιστο αριθμό επαναλήψεων (T) που αποτελείται από τα παρακάτω βήματα:

Για $t = 1, 2, 3, \dots, T$:

1. Κλήση του απλού μοντέλου ταξινόμησης (εδώ δέντρο απόφασης) με το βάρος κάθε δείγματος ως $D_t(i)$.
2. Προσαρμογή του απλού μοντέλου ταξινόμησης στα δεδομένα εκπαίδευσης.
3. Υπολογισμός του σφάλματος ως:

$$\varepsilon_t = \sum_{i: h_t(x_i) \neq y_i} D_t(i). \quad (54)$$

4. Αν $\varepsilon_t > 1/2$ τότε έξοδος από επανάληψη, αλλιώς υπολογισμός συντελεστή προσαρμογής βάρους:

$$\beta_t = \varepsilon_t / (1 - \varepsilon_t). \quad (55)$$

5. Ανανέωση του βάρους των δειγμάτων εκπαίδευσης ως:

$$D_{t+1}(i) = \frac{D_t(i)}{Z_t} \times \begin{cases} \beta_t, & h_t(x_i) = y_t \\ 1, & h_t(x_i) \neq y_t \end{cases}, \quad (56)$$

όπου Z_t είναι ένας παράγοντας κανονικοποίησης των τιμών του βάρους.

Πρακτικά καθώς το σφάλμα ε_t είναι μικρότερο από 0,5 ο συντελεστής προσαρμογής β_t έχει τιμή μικρότερη της μονάδας και στο βήμα 5 εφαρμόζεται μόνο στα δείγματα εκπαίδευσης τα οποία ταξινομήθηκαν σωστά από το δέντρο απόφασης ($h_t(x_i) = y_t$). Άρα τα σωστά ταξινομημένα δείγματα στην επανάληψη t θα χρησιμοποιηθούν στην επανάληψη $t+1$ με μικρότερο βάρος κατά $\beta_t < 1$, ενώ τα λάθος ταξινομημένα δείγματα θα έχουν το ίδιο και άρα μεγαλύτερο βάρος στην επανάληψη $t+1$. Έτσι, ο αλγόριθμος επικεντρώνεται από επανάληψη σε επανάληψη στα δείγματα τα οποία

είναι πιο δύσκολο να ταξινομηθούν σωστά δημιουργώντας έναν πιο ισχυρό ταξινομητή ο οποίος με αποτέλεσμα κάθε ένα από αυτά τα μοντέλα να συνδυάζεται για να παρέχει την τελική σταθμισμένη απόδοση για κάθε δεδομένη περίπτωση του συνόλου δεδομένων δοκιμής. Ο αριθμός των επαναλήψεων ορίζεται σε 100. Η προτεινόμενη μεθοδολογία αναπτύχθηκε σε γλώσσα Python 3.6 χρησιμοποιώντας το πακέτο `python-weka-wrapper3` [287], το οποίο προσφέρει πλήρη πρόσβαση στο WEKA API και στο εκτεταμένο σύνολο από πακέτα μηχανικής μάθησης που βασίζονται σε ανοιχτές βιβλιοθήκες [227] απευθείας από το προγραμματιστικό περιβάλλον της Python.

5.4.4 Αποτελέσματα αξιολόγησης – Βάση δεδομένων PPMI

Η μεθοδολογία χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό των ασθενών της βάσης δεδομένων PPMI που εμφάνισαν συμπτώματα γνωστικής εξασθένησης ή άνοια στα πρώτα 5 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson (63 ασθενείς) από όλους τους υπόλοιπους (270 ασθενείς) με βάση την αρχική τους συμπτωματολογία. Εμφανίζεται λοιπόν μεγάλη διαφορά μεταξύ του αριθμού των ασθενών που αντιστοιχεί σε κάθε κλάση, κάτι που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την απόδοση του αλγορίθμου ταξινόμησης. Για να περιοριστεί ο κίνδυνος αυτός επιλέγεται η διαίρεση της μεγαλύτερης κλάσης των ασθενών που δεν εμφάνισαν γνωστικές διαταραχές σε 4 επιμέρους, μικρότερες υποομάδες οι οποίες έχουν ίδιο ή περίπου ίδιο αριθμό ασθενών μεταξύ τους (67 ή 68 ασθενείς ανά υποομάδα), αλλά και είναι κοντά στα επίπεδα της κλάσης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης (63 ασθενείς). Η ανάθεση των 270 ασθενών στις 4 υποομάδες γίνεται με τυχαίο τρόπο ώστε να μην εμφανίζεται μεροληψία κατά την αξιολόγησή τους. Κάθε υποομάδα αξιολογείται ανεξάρτητα με την κλάση πρώιμης γνωστικής εξασθένησης και στη συνέχεια υπολογίζεται η μέση τιμή όλων των αντίστοιχων μετρήσεων απόδοσης.

Η απόδοση του συνδυαστικού μοντέλου ταξινόμηση με δέντρα απόφασης και τον αλγόριθμο ώθησης AdaBoost εκτιμάται υπολογίζοντας την ευαισθησία (sensitivity), την ειδικότητα (specificity) και την συνολική ακρίβεια (accuracy) από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$\text{ευαισθησία (sensitivity)} = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (57)$$

$$\text{ειδικότητα (specificity)} = \frac{TN}{TN + FP}, \quad (58)$$

$$\text{ακρίβεια (accuracy)} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}, \quad (59)$$

όπου:

- *TP* (True Positives) είναι ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν πρώιμη γνωστική εξασθένηση και ταξινομήθηκαν σωστά ως τέτοιοι,
- *TN* (True Negatives) είναι ο αριθμός των ασθενών που δεν εμφάνισαν πρώιμη γνωστική εξασθένηση και ταξινομήθηκαν σωστά ως τέτοιοι,
- *FN* (False Negatives) είναι ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν πρώιμη γνωστική εξασθένηση, αλλά λανθασμένα δεν ταξινομήθηκαν ως τέτοιοι, και
- *FP* (False Positives) είναι ο αριθμός των ασθενών που δεν εμφάνισαν πρώιμη γνωστική εξασθένηση, αλλά λανθασμένα ταξινομήθηκαν ως τέτοιοι.

Τα αποτελέσματα αξιολόγησης της απόδοσης ταξινόμησης για όλα τα πειράματα ταξινόμησης προσδιορίζονται χρησιμοποιώντας την τεχνική stratified 5-fold cross-validation, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερεκτίμησης (overfitting) λόγω του σχετικά χαμηλού αριθμού δειγμάτων. Οι διαθέσιμοι ασθενείς ανά αξιολόγηση χωρίζονται σε 5 ίσα τμήματα με ίδιο ή σχεδόν ίδιο αριθμό δειγμάτων από κάθε κλάση, τα οποία χρησιμοποιούνται διαδοχικά μια φορά για τον έλεγχο και 4 φορές για την εκπαίδευση του μοντέλου.

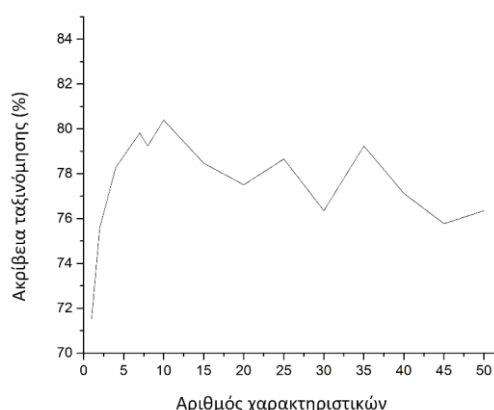
Τα αποτελέσματα με την απόδοση της προτεινόμενης μεθοδολογίας στην ταξινόμηση της κλάσης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης έναντι κάθε υποομάδας ασθενών της κλάσης φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας παρουσιάζονται στον Πίνακα 34. Για λόγους σύγκρισης με την προτεινόμενη μεθοδολογία, ο Πίνακας 34 περιέχει επίσης τα αποτελέσματα από τη χρήση δύο εναλλακτικών μεθόδων επιλογής χαρακτηριστικών από το πακέτο Weka API, συγκεκριμένα την επιλογή χαρακτηριστικών με βάση την ανάλυση συσχετίσεων (CSF) και τον αλγόριθμο Wrapper [227]. Οι δύο μέθοδοι επιλογής χαρακτηριστικών παρουσιάστηκαν στην ενότητα 4.2.3. Το μοντέλο ταξινόμησης και στις 3 περιπτώσεις είναι ίδιο και αποτελείται από το συνδυασμό δέντρων απόφασης και του αλγορίθμου ώθησης AdaBoost όπως περιγράφηκε παραπάνω. Η προτεινόμενη μεθοδολογία παρέχει

Πίνακας 34. Αποτελέσματα ταξινόμησης με δέντρα απόφασης και αλγόριθμο AdaBoost της κλάσης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης με όλες τις επιμέρους υποομάδες ασθενών της κλάσης φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας. Σύγκριση με μεθόδους επιλογής χαρακτηριστικών μέσω ανάλυσης συσχετίσεων (CSF) και του αλγορίθμου Wrapper από το Weka API. Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.

Υποομάδες αξιολόγησης	Προτεινόμενη μεθοδολογία επιλογής χαρακτηριστικών			Επιλογή χαρακτηριστικών μέσω ανάλυσης συσχετίσεων (CSF)			Επιλογή χαρακτηριστικών με αλγόριθμο Wrapper		
	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)
Ομάδα 1	78,46	76,19	80,60	66,92	68,30	65,70	65,38	63,56	67,21
Ομάδα 2	81,54	79,36	83,58	71,54	65,10	77,60	60,77	54,00	67,23
Ομάδα 3	79,23	76,19	82,09	72,31	65,10	79,10	65,38	61,95	68,70
Ομάδα 4	82,31	80,95	83,58	70,00	68,30	71,60	58,46	69,83	47,81
Μέση τιμή:	80,38	78,17	82,46	70,19	66,70	73,50	62,50	62,33	62,74

μεγαλύτερη απόδοση ταξινόμησης, τόσο ανά υποομάδα αξιολόγησης όσο και συνολικά κατά μέσο όρο, με τη συνολική ακρίβεια να φτάνει το 80,38%, συγκριτικά με 70,19% (δηλ. +10,19%) με τη μέθοδο CSF και 62,50% (δηλ. +17,88%) για την επιλογή μέσω Wrapper. Οι μέσες τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας εμφανίζονται επίσης αυξημένες με την προτεινόμενη μεθοδολογία επιλογής χαρακτηριστικών.

Σε ότι αφορά τον αντίκτυπο του αριθμού των πιο κοινών χαρακτηριστικών που επιλέγονται κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης, η μεταβολή στη μέση τιμή της τελικής ακρίβειας ταξινόμησης παρουσιάζεται στο Σχήμα 55. Ο αλγόριθμος AdaBoost παρέχει μια αύξηση στην ακρίβεια ταξινόμησης με την προσθήκη επιπλέον χαρακτηριστικών η οποία φτάνει κοντά στη μέγιστη τιμή της επιλέγοντας μεταξύ 6-11 χαρακτηριστικών. Στη συνέχεια η ακρίβεια ταξινόμησης παρουσιάζει έντονη



Σχήμα 55. Επίδραση του αριθμού των χαρακτηριστικών που επιλέγονται κατά την εκπαίδευση στη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης (μέση τιμή).

μεταβλητότητα όσο αυξάνεται ο αριθμός των χαρακτηριστικών που επιλέγονται κατά την εκπαίδευση, αλλά εμφανίζει συνολικά πτωτική πορεία επιβεβαιώνοντας το πρόβλημα διαστασιμότητας (curse of dimensionality) στις εφαρμογές της μηχανικής μάθησης.

Τα πιο κοινά χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών της βάσης PPMI που επιλέχθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες για την πρώιμη γνωστική εξασθένηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 35. Τα χαρακτηριστικά κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα εμφάνισης στις 4 διαφορετικές υποομάδες των ασθενών της κλάσης φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας οι οποίες αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα. Χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν σε περισσότερες αξιολογήσεις έχουν μεγαλύτερη ευρωστία ως προγνωστικοί παράγοντες. Ξεκινώντας λοιπόν από πάνω προς τα κάτω εμφανίζονται αρχικά τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν και στις 4 υποομάδες και ακολουθούν τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν σε 3 και 2 υποομάδες αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν μόνο σε μία υποομάδα αξιολόγησης δεν παρουσιάζονται στον Πίνακα 35, καθώς θεωρήθηκαν ως λιγότερο εύρωστα. Το σύνολο των χαρακτηριστικών προέρχεται από αξιολογήσεις μη κινητικών συμπτωμάτων ενώ και η μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση της νόσου συνδέεται με τον αυξημένο κίνδυνο πρώιμης γνωστικής εξασθένησης. Τέλος,

Πίνακας 35. Τα πιο συχνά επιλεγμένα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών που δηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Η συχνότητα εμφάνισης δηλώνει σε πόσες υποομάδες αξιολόγησης βρέθηκε το κάθε χαρακτηριστικό.

Συχνότητα εμφάνισης	Χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης
4 ομάδες	Age, LNS: Sum questions 1-7, LNS: Derived scale score, SDM: Total score
3 ομάδες	ESS: Sitting quietly after lunch, HVLT: Delayed recall, HVLT: Recognition false positives related, RBDSQ: Total score, SCOPA-AUT: Strain hard to pass stools, UPSIT: Total score, MDS-UPDRS: Cognitive impairment
2 ομάδες	MDS-UPDRS: Sleep problems, LNS: Trial 3a, Semantic Fluency: Total number of fruits, STAI: Not feeling pleasant, Brain Region: Caudate Right/Left, Benton test: 15 items, MoCA: Visuoconstructional skills-Cube, GDS: Summary score, SCOPA-AUT: Total score, STAI: Feel indecisive

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, SCOPA-AUT=Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, GDS= Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Disorder Questionnaire, HVLT=Hopkins Verbal Learning Test, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, UPSIT=University of Pennsylvania Smell ID Test, LNS=Letter-Number Sequencing, Benton Test=Benton Judgment of Line Orientation, ESS=Epworth Sleepiness Scale.

θα πρέπει να σημειωθεί ότι καθώς πολλές από τις κλίμακες δεν είναι μεταφρασμένες στα ελληνικά, η ονομασία όλων των χαρακτηριστικών ακολουθεί την αντίστοιχη αγγλική ορολογία όπως χρησιμοποιείται στη διεθνή βιβλιογραφία.

5.4.5 Συζήτηση αποτελεσμάτων

Σε αυτή την ενότητα η προτεινόμενη μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε για την εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων που δηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με νόσο Parkinson. Βάσει των αποτελεσμάτων που παρουσιάζονται στον Πίνακα 34, οι ασθενείς που εμφάνισαν ήπια γνωστική εξασθένηση ή άνοια εντός των 5 πρώτων ετών μετά τη διάγνωση, μπορούν να διαχωριστούν από τους υπόλοιπους με φυσιολογική γνωστική λειτουργία με ακρίβεια 80,38%, χρησιμοποιώντας δεδομένα μόνο από την αρχική τους αξιολόγηση μετά τη διάγνωση της νόσου. Επιπλέον, η εκτέλεση μιας εκτεταμένης ανάλυσης και διερεύνησης διαφορετικών υποσυνόλων από το χώρο των διαθέσιμων χαρακτηριστικών έδωσε υψηλότερη απόδοση ταξινόμησης, καθώς η προτεινόμενη μεθοδολογία βελτίωσε την ακρίβεια ταξινόμησης κατά 10,19% σε σύγκριση με την επιλογή χαρακτηριστικών μέσω ανάλυσης συσχέτισης (80,38% έναντι 70,19%) και κατά 17,88% σε σύγκριση με τον αλγόριθμο Wrapper (80,38% έναντι 62,50%) αντίστοιχα. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία έχει αυξημένο υπολογιστικό κόστος, αφού πραγματοποιείται μια πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση πολλών διαφορετικών υποσυνόλων χαρακτηριστικών.

Τα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης που έδειξαν μεγαλύτερη προγνωστική αξία περιλαμβάνουν μια ευρεία έκφραση διαφορετικών μη κινητικών συμπτωμάτων της νόσου Parkinson. Αρχικά, η ηλικία φαίνεται να έχει καθοριστικό ρόλο στην πρώιμη εμφάνιση γνωστικής εξασθένησης, με τους πιο ηλικιωμένους ασθενείς κατά τη διάγνωση να είναι πιο επιρρεπείς. Επιπλέον, οι ασθενείς της κλάσης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης εμφάνισαν ορισμένα συμπτώματα γνωστικής δυσλειτουργίας ήδη κατά την αρχική αξιολόγηση. Αυτά περιλαμβάνουν τη χαμηλότερη βαθμολογία στο τεστ Letter-Number Sequencing, LNS που αξιολογεί τη λειτουργία της βραχύχρονης μνήμης και στο τεστ Symbol Digit Modalities, SDM και Semantic Fluency, τα οποία αξιολογούν την ικανότητα συγκέντρωσης του ατόμου, την ταχύτητα της σκέψης και της επεξεργασίας πληροφοριών. Γνωστικά προβλήματα

εντοπίστηκαν επίσης και μέσω του αντίστοιχου πεδίου της κλίμακας MDS-UPDRS (cognitive impairment). Επίσης, οι ασθενείς εμφάνισαν δυσκολίες σε δοκιμασίες μάθησης και μνήμης (Hopkins Verbal Learning Test, HVLT).

Μια άλλη σημαντική κατηγορία προγνωστικών παραγόντων περιλαμβάνει τις διαταραχές ύπνου, καθώς οι ασθενείς με πρώιμη γνωστική εξασθένηση σημείωσαν χαμηλότερη βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο REM Sleep Disorder Questionnaire, RBDSQ και δήλωσαν την ύπαρξη προβλημάτων ύπνου στο αντίστοιχο πεδίο της κλίμακας MDS-UPDRS. Η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας μέσα από την στην κλίμακα Epworth Sleepiness Scale, ESS φάνηκε να συνεισφέρει εξίσου στο διαχωρισμό των δύο κλάσεων, ενώ και οι αυτόνομες λειτουργίες όπως η γαστρεντερική λειτουργία εμφανίστηκαν επηρεασμένες (κλίμακα SCOPA-AUT). Επίσης, οι ασθενείς της κλάσης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης παρουσίασαν οσφρητική δυσλειτουργία κατά τη διάγνωση, σημειώνοντας χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμές οσμής με το τεστ UPSIT. Η διάθεση των ασθενών που εμφάνισαν πρώιμη γνωστική εξασθένηση είχε διαφορές από τους υπόλοιπους ασθενείς, όπως σημειώθηκε μέσα από την υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα γηριατρικής κατάθλιψης της κλίμακας GDS και τα συμπτώματα άγχους από την κλίμακα STAI. Η μειωμένη λειτουργικότητα και η ατροφία των νευρώνων του κερκοφόρου πυρήνα (caudate) στην περιοχή των βασικών γαγγλίων φάνηκε επίσης ότι έχει προγνωστική αξία για την εμφάνιση γνωστικής εξασθένησης.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν εντοπίστηκαν κινητικά συμπτώματα ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες, όπως επίσης ούτε χαρακτηριστικά από τις εργαστηριακές αναλύσεις αίματος, βιοδειγμάτων ή DNA. Το φύλο των ασθενών δεν φάνηκε επίσης να συσχετίζεται με την πρώιμη εμφάνιση γνωστικών διαταραχών.

5.5 Ανάλυση προγνωστικών παραγόντων

Αυτή η μελέτη στοχεύει στην ανάδειξη μιας διαφορετικής προσέγγισης στην έρευνα για έγκαιρους προγνωστικούς παράγοντες που μπορούν να δηλώσουν αυξημένο κίνδυνο ταχείας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson και την πρώιμη εμφάνιση της γνωστικής εξασθένησης, βασισμένη σε τεχνικές μηχανικής μάθησης. Μέσω της ανάλυσης περισσότερων από 430 χαρακτηριστικών από την αρχική

αξιολόγηση των ασθενών μετά τη διάγνωση μπορούν να εντοπίστηκαν τα συμπτώματα που είναι σε θέση να διαχωρίσουν πιο αποτελεσματικά τον φαινότυπο της ταχύτερης εξέλιξης τη νόσου. Η πλειονότητα των χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν σε αμφότερα τα μοντέλα αξιολόγησης σε αυτό το κεφάλαιο συνίσταται κυρίως από μη κινητικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν συμπτώματα αυτόνομης δυσλειτουργίας, διαταραχές ύπνου, υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, εξασθένηση γνωστικών λειτουργιών, διαταραχές μνήμης, συναισθηματικές διαταραχές με συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους, την υψηλότερη ηλικία κατά τη διάγνωση, οσφρητική δυσλειτουργία και γενετικούς παράγοντες.

Παρά το μεγάλο εύρος των συγκεκριμένων χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης που παρουσιάζονται στους παραπάνω πίνακες, εντοπίζονται κάποιες γενικές κατηγορίες διαταραχών στις οποίες μπορούν να αντιστοιχιστούν χαρακτηριστικά με κοινή προέλευση και συναφή σημασία συμπτωμάτων αξιολόγησης. Η οργάνωση των επιλεγμένων χαρακτηριστικών των ενοτήτων 5.3 και 5.4 σε κατηγορίες και κλάσεις χαρακτηριστικών με συμφραζόμενες ομοιότητες παρουσιάζεται στον Πίνακα 36. Μάλιστα οι πιο γενικές κατηγορίες προγνωστικών συμπτωμάτων είναι πιο χρήσιμες στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς είναι ευκολότερο για το ιατρικό προσωπικό να τις θυμηθεί και να τις αναζητήσει κατά την αξιολόγηση των ασθενών. Έτσι, η ανάδειξη για παράδειγμα της οσφρητικής δυσλειτουργίας είναι πιο χρήσιμη ως γενικός προγνωστικός παράγοντας από την αναζήτηση της ειδικής βαθμολογίας σε ένα συγκεκριμένο τεστ οσμής (UPSIT στη βάση PPMI). Το ίδιο ισχύει και για τα προβλήματα του ουροποιητικού συστήματος που είναι εμφανή σε πολλαπλά πειράματα αξιολόγησης και μπορεί κανείς να ισχυριστεί ότι είτε αυτά εντοπίζονται μέσω της κλίμακας SCOPA-AUT είτε μέσω της κλίμακας MDS-UPDRS δεν αποτελεί ιδιαίτερο σημείο ενδιαφέροντος, ειδικά στο κλινικό περιβάλλον. Παρότι λοιπόν αυτά τα χαρακτηριστικά δεν είναι ακριβώς ίδια, η σημασιολογική τους ομοιότητα υποδεικνύει ότι η επιλογή τους συνιστά στην ύπαρξη μιας ευρύτερης ανησυχητικής κατάστασης (δηλ. ουρολογικά προβλήματα στην περίπτωση αυτή), που πρέπει να ληφθεί υπόψιν κατά την αξιολόγηση των ασθενών. Επίσης ο Πίνακας 36 καταδεικνύει και την υπεροχή των αρχικών μη κινητικών συμπτωμάτων ως προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου ταχείας εξέλιξης.

Πίνακας 36. Κατηγοριοποίηση των πιο συχνά επιλεγμένων χαρακτηριστικών της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών με νόσο Parkinson ανάλογα με τη σχετική γενική κατηγορία και κλάση συμπτωμάτων από την οποία προέρχονται.

Γενική κατηγορία	Τύπος συμπτωμάτων	Σχετικά συμπτώματα που επιλέχθηκαν
Αυτόνομες λειτουργίες	Ουρολογικά προβλήματα	MDS-UPDRS: Urinary problems, SCOPA-AUT: Weak urine stream, Difficulty retaining urine, Pass urine again within 2 hours, Pass urine at night
	Γαστρεντερική δυσλειτουργία	MDS-UPDRS: Constipation problems, SCOPA-AUT: Constipation problems, Feel full very quickly during meal, Having difficulty swallowing or choked, Strain hard to pass stools
	Άλλο	SCOPA-AUT: 1-21 score, Saliva dribbled out of mouth
Διαταραχές ύπνου	Φάση REM	RBDSQ: Move arms/legs during sleep, Sudden limb movements, Aggressive/Action packed dreams, Speaking in sleep, Hurt bed partner, Disturbed sleep, Total score, MDS-UPDRS: Sleep problems
	Υπνηλία	ESS: Fall asleep while watching TV, Fall asleep while sitting/reading, Sitting quietly after lunch, Being sleepy
Γνωστικές λειτουργίες	Γνωστική εξασθένηση	Semantic Fluency: Animal score, Total number of vegetables/fruits, MoCA: Verbal fluency, Visuospatial/Executive subscore, Language subscore, Total score, LNS: 5a/5c/4a/3a, Sum questions 1-7, Derived scaled score, Benton Test: Multiple items, SDMT: Total score, MDS-UPDRS: Cognitive impairment
	Προβλήματα μνήμης	MoCA: Delayed recall subscore, HVLT: Immediate recall, Delayed recall, Recognition, GDS: More memory problems than most
Συναισθηματικές διαταραχές	Ψυχική διάθεση	GDS: Feel situation is hopeless, Being afraid of something bad happening, Depression category, Summary score, RBDSQ: Depression, MDS-UPDRS: Apathy
	Άγχος/Στρες	STAI: Some unimportant thought is bothering, Worry too much over something that really doesn't matter, Feel strained, Not feeling/being content, Not feeling satisfied, Not feeling pleasant, Feeling indecisive, MDS-UPDRS: Anxious mood
	Εργαστηριακά αποτελέσματα	Basophils, Serum chloride, APTT-QT, Eosinophils, Serum glucose
Κλινική εξέταση	Κινητικά συμπτώματα	MDS-UPDRS: Rigidity upper/lower extremities & neck, Leg agility, Toe tapping
	Καθημερινές δραστηριότητες	MDS-UPDRS: Eating tasks, Speech, Hygiene, Part I summary score
	Νευρολογική αξιολόγηση	Plantar reflex, Cranial Nerves
Γενετικοί παράγοντες	Πολυμορφισμοί (SNPs)	rs823118, rs329648, rs11060180, rs118117788, rs11158026, rs11724635, rs12637471
Άλλο		UPSIT: Booklet scores, Total score, Age, MDS-UPDRS: Pain and other sensations, Brain region: Left/Right putamen, Left/Right Caudate, Height, Number of siblings

* MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, SCOPA-AUT=Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, GDS=Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Disorder Questionnaire, HVLT=Hopkins Verbal Learning Test, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, UPSIT=University of Pennsylvania Smell ID Test, LNS=Letter-Number Sequencing, Benton Test=Benton Judgment of Line Orientation, ESS=Epworth Sleepiness Scale, rsXXXXXX=Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με προγνωστικούς παράγοντες που έχουν προταθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη ηλικία κατά τη διάγνωση της νόσου έχει δειχθεί σε πολλές μελέτες ως ένας από τους πιο έγκυρους παράγοντες για την ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων [264, 305-308], την εμφάνιση γνωστικής εξασθένησης [258, 309] και τον μικρότερο χρόνο επιβίωσης [310, 311]. Τα

συμπτώματα γνωστικής δυσλειτουργίας κατά τη διάγνωση της νόσου είναι ένα ακόμα χαρακτηριστικό που συσχετίζεται με την ταχύτερη επιδείνωση της κινητικής λειτουργίας και του βαθμού αναπηρίας στους ασθενείς [264, 306, 308] και έχει ακόμη προταθεί να αυξηθεί ο κίνδυνος θνησιμότητας [310]. Αντίστοιχα χαρακτηριστικά εντοπίστηκαν και από την ανάλυση για πρώιμη γνωστική εξασθένηση, υποδεικνύοντας ότι τα πρώτα σημάδια γνωστικών διαταραχών και προβλημάτων μνήμης εμφανίζονται ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου και, αν και δεν επαρκούν για τη διάγνωση ήπιας γνωστικής διαταραχής ή άνοιας τη δεδομένη χρονική στιγμή, είναι πολύ πιθανό να εξελιχθούν γρήγορα μέσα στα επόμενα χρόνια, προκαλώντας πιο σοβαρά συμπτώματα και πιο εμφανή πλέον γνωστική εξασθένηση ή ακόμα και άνοια [256, 312, 313].

Οι ασθενείς με ταχύτερη εξέλιξη εμφάνισαν επίσης διαταραχές στη φυσιολογική λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβάνοντας ουρολογικά προβλήματα και γαστρεντερολογικά συμπτώματα με προβλήματα κατάποσης, πέψης και δυσκοιλιότητας. Η προγνωστική αξία αυτών των συμπτωμάτων για την εξέλιξη της νόσου έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες [80, 82, 314], ενώ τα συμπτώματα αυτού του τύπου επηρεάζουν σημαντικά και την ποιότητα ζωής των ασθενών [315, 316]. Η μειωμένη οσφρητική ικανότητα είναι επίσης πάρα πολύ συχνή σε ασθενείς με νόσο Parkinson και συσχετίζεται τόσο με το φαινότυπο ταχείας εξέλιξης της νόσου [317], όσο και με την πρώιμη γνωστική εξασθένηση [258, 318, 319], ενισχύοντας παρόμοια ευρήματα στη διεθνή βιβλιογραφία. Μάλιστα, το γεγονός ότι οι χαμηλές βαθμολογίες στην κλίμακα UPSIT εντοπίστηκαν μόνο στους ασθενείς με την πλέον ταχύτερη εξέλιξη (άνω 10%) ενισχύει τη χρησιμότητα της οσφρητικής δυσλειτουργίας ως προγνωστικό παράγοντα.

Διαταραχές ύπνου και συμπτώματα υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας έχουν εντοπιστεί επηρεάζουν τις περισσότερες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, αλλά η έκφρασή τους είναι ιδιαίτερα προβληματική για τη νόσο Parkinson καθώς συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την ταχύτερη εξέλιξη της νόσου [320-322] και ως παράγοντες κινδύνου για την πρώιμη εμφάνιση σοβαρότερων μη κινητικών συμπτωμάτων που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών [125, 323]. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τόσο τα συμπτώματα πρώιμης γνωστικής εξασθένησης και

μνήμης [258, 313, 324] όσο και μεταγενέστερες συναισθηματικές διαταραχές όπως κατάθλιψη και έντονο άγχος [123].

Έχει επίσηςδειχθεί ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα καθημερινών δραστηριοτήτων και ταχύτερη εξέλιξη του βαθμού αναπηρίας προχωρώντας ταχύτερα στα στάδια Hoehn & Yahr [307, 325]. Η παρουσία άγχους, η οποία συνήθως συνυπάρχει με την κατάθλιψη και άλλες συναισθηματικές διαταραχές, συσχετίζεται με την εμφάνιση σοβαρότερων μη-κινητικών συμπτωμάτων [326, 327], γνωστικής εξασθένησης [309], και ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου [328, 329]. Τα πιο κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν την έντονη δυσφορία, αδικαιολόγητες ανησυχίες και αισθήματα φόβου, τα οποία συνοδεύονται συνήθως και από κοινωνική απομόνωση εξαιτίας της αμηχανίας και της αίσθησης ντροπής που προκαλούν τα συμπτώματα της νόσου [330]. Παρόμοια συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης εντοπίστηκαν και στην παρούσα ανάλυση τόσο στην αξιολόγηση για την ταχύτερη εξέλιξη των συμπτωμάτων όσο και την πρώιμη εμφάνιση γνωστικής εξασθένησης.

Σε ότι αφορά δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο των ασθενών, ο εκφυλισμός και μειωμένη λειτουργικότητα των νευρώνων και η ατροφία στο ραβδωτό σώμα (striatum) βρέθηκε επίσης ότι είναι ενδεικτική της ταχείας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson και την εμφάνισης γνωστικής εξασθένησης. Παρόμοια ευρήματα είχαν αναφερθεί για τους ασθενείς της βάσης RPMI και σε προηγούμενες μελέτες, με την μειωμένη λειτουργικότητα στον κερκοφόρο πυρήνα (caudate) και το κέλυφος (putamen) και την ατροφία σε δίκτυα του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη νόσο Parkinson να είναι εμφανής σε όσους σημείωσαν ταχύτερη εξέλιξη [331], την πρώιμη γνωστική εξασθένηση [258, 332] αλλά και την σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατάθλιψης και έντονου άγχους [333], αξιοποιώντας δεδομένα από εικόνες SPECT-DAT και MRI. Επίσης, έχει αναφερθεί σύνδεση μεταξύ των δομικών αλλαγών και διαταραχών ύπνου με τους ασθενείς που εμφάνισαν ατροφία να σημειώνουν χειρότερη βαθμολογία στην κλίμακα RBDSQ συγκριτικά με ασθενής χωρίς ατροφία και υγιή άτομα [334].

Η γενετική ανάλυση ανέδειξε ορισμένους χρήσιμους πολυμορφισμούς (SNPs) που ήταν σε θέση να διαχωρίσουν τους ασθενείς της κλάσης ταχείας εξέλιξης, οι οποίοι

έφεραν τις αντίστοιχες γενετικές μεταλλάξεις. Οι μεταλλάξεις αυτές συγκαταλέγονται στις πιο συχνές που εντοπίζονται σε ασθενείς με νόσο Parkinson [108], καθώς έχουν συνδεθεί ως παράγοντες κινδύνου τόσο με την εμφάνιση της νόσου [335, 336] όσο και με την ταχύτερη εξέλιξη των κινητικών συμπτωμάτων [337, 338]. Αντιθέτως οι γενετικές μεταλλάξεις δεν φάνηκε να αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης στους ασθενείς της βάσης PPMI. Από τις βιοχημικές αναλύσεις, τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλότερη συγκέντρωση σε ηωσινόφιλα και βασεόφιλα κύτταρα των λευκών αιμοσφαιρίων έχει προηγουμένως συσχετιστεί τόσο όσο πιθανός παράγοντας παθογένειας της νόσου (φλεγμονή), αλλά παρουσιάζει και σημαντική επίδραση στο φαινότυπο των συμπτωμάτων [339, 340]. Τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης επεκτείνουν το ρόλο τους και ως παράγοντες ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου. Το ίδιο ισχύει και με τα επίπεδα γλυκόζης τα οποία βρέθηκαν ότι συνεισφέρουν στο διαχωρισμό των ασθενών της κλάσης ταχείας εξέλιξης. Μάλιστα αν και υπάρχουν σχετικά ευρήματα στη βιβλιογραφία [341], τα επίπεδα γλυκόζης δεν βρέθηκε ότι αυξάνουν αντίστοιχα και τον κίνδυνο πρώιμης γνωστικής εξασθένησης στους ασθενείς.

Αντιθέτως, τα κινητικά συμπτώματα της νόσου βρέθηκαν λιγότερο σημαντικά ως παράγοντες ταχείας εξέλιξης των συμπτωμάτων ενώ απουσίαζαν εντελώς από την επιλογή χαρακτηριστικών από την αξιολόγηση της πρώιμης γνωστικής εξασθένησης. Τα πιο χρήσιμα χαρακτηριστικά ως προγνωστικοί παράγοντες εντοπίζονται στα κάτω άκρα με την εμφάνιση δυσκαμψίας και εξασθενημένης κινητικότητας, συμπεριλαμβάνοντας μειωμένη ευκινησία και περιορισμένη ικανότητα πλήξης των δακτύλων των ποδιών. Η μειωμένη κινητικότητα και δύναμη των ποδιών σε συνδυασμό με διαταραχές στο σωματοαισθητικό σύστημα σε ασθενείς με νόσο Parkinson έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πτώσης [342, 343], κάτι που οδηγεί σε αύξηση της αναπηρίας και μειωμένη ποιότητα ζωής. Επιπλέον, η εμφάνιση περιορισμένης λειτουργικότητας που επηρεάζει την εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων έχει δειχθεί ως πιθανός δείκτης της εξέλιξης της νόσου [344], αλλά και προγνωστικός παράγοντας για την ταχύτερη εξέλιξη των κινητικών συμπτωμάτων [290].

Τέλος, μερικά από τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά που δεν έχουν αναφερθεί

προηγουμένως στη βιβλιογραφία περιλαμβάνουν το ύψος των ασθενών, συσχετισμούς με το οικογενειακό ιστορικό τους (με ή χωρίς διάγνωση Parkinson). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτά ήταν συνήθως μεταξύ των τελευταίων που προστίθενται στο υποσύνολο των επιλεγμένων χαρακτηριστικών, γεγονός που υποδηλώνει ότι η προγνωστική τους αξία είναι συγκριτικά μικρότερη. Το φύλο των ασθενών δεν φαίνεται να επηρεάζει ούτε το ρυθμό εξέλιξης των συμπτωμάτων ούτε την πιθανότητα εμφάνισης πρώιμων γνωστικών διαταραχών.

Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα - Μελλοντική εργασία

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αναδεικνύει τη χρησιμότητα αλλά και τον αντίκτυπο που μπορούν να επιφέρουν τα υπολογιστικά μοντέλα στην παρακολούθηση, αξιολόγηση και διαχείριση ασθενών με νευρολογικές και νευροεκφυλιστικές παθήσεις. Σε ότι αφορά ασθενείς με επιληψία, αναπτύχθηκαν και παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά μεθοδολογίες αυτόματης ανίχνευσης επιληπτικών κρίσεων που αξιοποιούν τη διαθέσιμη ιατρική γνώση για τη δημιουργία εύρωστων κριτηρίων ανίχνευσης, ξεπερνώντας την περιορισμένη διαθεσιμότητα δεδομένων ΗΕΓ. Όλες οι μεθοδολογίες σχεδιάστηκαν με γνώμονα την κωδικοποίηση των ιατρικών περιγραφών της τυπικής επιληπτικής δραστηριότητας και χωρίς δεδομένα εκπαίδευσης. Η προσέγγιση αυτή επέτρεψε στις προτεινόμενες μεθοδολογίες να προσαρμόζονται εύκολα σε καταγραφές διαφόρων ασθενών, ανεξαρτήτου ηλικίας, τύπου κρίσεων και συνθηκών παρακολούθησης προσφέροντας ευαισθησία ανίχνευσης άνω του 90%, ξεπερνώντας τα προβλήματα γενίκευσης σε νέα σύνολα δεδομένων αντίστοιχων προ-εκπαιδευμένων συστημάτων αυτόματης ανίχνευσης κρίσεων. Οι παράγοντες που επέτρεψαν στις προτεινόμενες μεθόδους να ανιχνεύουν κρίσεις με σταθερά μεγαλύτερη ευαισθησία κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες είναι: (α) η ανάλυση των καταγραφών ανά κανάλι του ΗΕΓ, καθώς προσφέρει περισσότερες πληροφορίες και την ικανότητα αξιολόγησης της σχετικής θέσης των ενεργών περιοχών του εγκεφάλου για την αποδοτικότερη διάκριση της επιληπτικής δραστηριότητας, και (β) η αξιολόγηση πολλαπλών παραμέτρων της τυπικής επιληπτικής δραστηριότητας στο μοντέλο ανάλυσης.

Η ανίχνευση των κρίσεων έγινε ακόμα πιο αποτελεσματική τροποποιώντας το μοντέλο ανίχνευσης με επιμέρους εξειδικευμένα υποσυστήματα που στοχεύουν στην ανίχνευση συγκεκριμένου τύπου κρίσεων. Το υποσύστημα ανίχνευσης επιληπτικών αφαιρέσεων εντόπισε το 93,94% των κρίσεων αυτού του τύπου έναντι 2.956 κρίσεων διαφορετικών τύπων σε 922 ώρες καταγραφών με 0,189 λάθη/ώρα ΗΕΓ, αποτελέσματα που ξεπερνάνε τα επίπεδα απόδοσης ακόμα και από αντίστοιχα εκπαιδευμένα συστήματα μηχανικής μάθησης. Η ανάπτυξη πολυπαραμετρικών,

εξειδικευμένων κριτηρίων ανίχνευσης που λειτουργούν συλλογικά χωρίς να απαιτείται εκπαίδευση ή βελτιστοποίηση παραμέτρων, αποτελεί μια νέα προσέγγιση στην αξιολόγηση του επιληπτικού ΗΕΓ που εισάγεται στην διεθνή βιβλιογραφία από την παρούσα διατριβή. Ο αντίκτυπος στην καθημερινή κλινική πράξη είναι άμεσος και πολύ σημαντικός, αφού μειώνεται δραστικά ο χρόνος που απαιτείται για την αξιολόγηση συνεχών καταγραφών ΗΕΓ, χωρίς να θυσιάζεται ούτε η ευαισθησία ούτε η επιλεκτικότητα της ανίχνευσης επιληπτικής δραστηριότητας. Οι εξαιρετικές προοπτικές του πρώτου υποσυστήματος ανοίγουν το δρόμο για την υλοποίηση παρόμοιων εξειδικευμένων υποσυστημάτων ανίχνευσης για όλους τους βασικούς τύπους επιληπτικών κρίσεων, επιτρέποντας την αυτόματη αξιολόγηση του ΗΕΓ για όλα τα γνωστά επιληπτικά συνδρόμα και θα αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικής έρευνας.

Οι νέες τεχνικές μηχανικής μάθησης μπορούν ωστόσο να δώσουν λύσεις στον τομέα της πρόβλεψης των κρίσεων, όπου οι ιατρικές ενδείξεις είναι ακόμα περιορισμένες και οι διαφορές στο προκριτικό ΗΕΓ προς διερεύνηση. Για αυτό το σκοπό χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία τα δίκτυα LSTM για την πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων. Η προτεινόμενη μεθοδολογία ήταν σε θέση να παρέχει αξιόπιστες προβλέψεις για όλες τις επερχόμενες επιληπτικές κρίσεις, με ποσοστά λάθος προβλέψεων που δεν είχαν επιτευχθεί από αντίστοιχες μελέτες πρόβλεψης κρίσεων στη διεθνή βιβλιογραφία. Επίσης, το μοντέλο βαθιάς μάθησης LSTM υπερίσχυσε έναντι απλών αλγορίθμων μηχανικής μάθησης και στα τέσσερα δοκιμαστικά παράθυρα πρόβλεψης, διάρκειας από 15 λεπτά έως και 2 ώρες. Τέλος, η εξαγωγή βασικών χαρακτηριστικών από τα διαθέσιμα κανάλια του ΗΕΓ φάνηκε ότι μπορεί να βοηθήσει σημαντικά και στην περίπτωση της χρήσης αλγορίθμων βαθιάς μάθησης. Η προτεινόμενη μεθοδολογία πρέπει να επαληθευτεί εκτενώς με περισσότερα δεδομένα ΗΕΓ από περισσότερους ασθενείς, καθώς η βάση δεδομένων CHB-MIT που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται κυρίως από παιδιατρικά δείγματα καταγραφών. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για τη χρησιμότητα των δικτύων LSTM ως αποτελεσματικό εργαλείο στην ανάλυση του ΗΕΓ για την πρόβλεψη επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με ανεξέλεγκτες κρίσεις και σχεδιάζεται η εφαρμογή τους και για ενδοκρανιακές καταγραφές στο μέλλον.

Σε ότι αφορά την αξιολόγηση ασθενών με νόσο Parkinson η ακριβής εκτίμηση του σταδίου της κλίμακας Hoehn & Yahr είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και καθοριστική αφού η κλίμακα χρησιμοποιείται εκτενώς στην καθημερινή κλινική πράξη. Το σύστημα υποστήριξης απόφασης (DSS) που υλοποιήθηκε στα πλαίσια της διατριβής εισάγει για πρώτη φορά τεχνικές εξόρυξης δεδομένων και μηχανικής μάθησης στην εκτίμηση του σταδίου της κλίμακας Hoehn & Yahr, χρησιμοποιώντας τις τιμές αξιολόγησης των κινητικών συμπτωμάτων από το Τμήμα III της κλίμακας MDS-UPDRS. Το σύστημα αξιολογήθηκε με ανοιχτά δεδομένα, επιδεικνύοντας ανώτερη ακρίβεια ταξινόμησης συγκριτικά με προηγούμενες προσεγγίσεις που βασίζονταν σε εμπειρικούς κανόνες κατηγοριοποίησης. Το προτεινόμενο DSS μπορεί να βοηθήσει αποτελεσματικά: (α) ιατρούς που δεν έχουν εξειδικευμένη κατάρτιση ή εμπειρία ώστε να ερμηνεύσουν σωστά όλες τις επιμέρους παραμέτρους της κλινικής εικόνας του ασθενούς προκειμένου να εξάγουν με ασφάλεια το στάδιο της κλίμακας Hoehn & Yahr, (β) στην αυτόματη συμπλήρωση των τιμών της κλίμακας Hoehn & Yahr σε βάσεις δεδομένων με ελλιπείς τιμές στα αντίστοιχα πεδία, παρέχοντας επιπλέον πληροφορίες για κάθε ασθενή και επιτρέποντας τη χρήση περισσότερων δειγμάτων, και (γ) στην επικύρωση των αξιολογήσεων Hoehn & Yahr που έχουν ήδη ανατεθεί όταν είναι διαθέσιμα και τα δύο δεδομένα (τιμές από MDS-UPDRS Τμήμα III και στάδιο Hoehn & Yahr), για τον εντοπισμό πιθανών λαθών, όπως για παράδειγμα τη διόρθωση ακραίων τιμών από σφάλματα κατά τη διαδικασία της ψηφιοποίησης ιατρικών φακέλων.

Τα προγνωστικά μοντέλα εξέλιξης των συμπτωμάτων μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson επιτρέπουν τον έγκαιρο διαχωρισμό των ασθενών που είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση ταχύτερης εξέλιξης και πρώιμων γνωστικών διαταραχών. Η μεθοδολογία που παρουσιάστηκε στο κεφάλαιο 5 εισάγει για πρώτη φορά τεχνικές εξόρυξης δεδομένων και μηχανικής μάθησης στην εξαγωγή προγνωστικών παραγόντων για την εξέλιξη της νόσου Parkinson, πραγματοποιώντας πολυπαραμετρικές αξιολογήσεις σε ένα ευρύ σύνολο περίπου 600 χαρακτηριστικών, με σκοπό την ανεύρεση αυτών που μπορούν να σηματοδοτούν την ταχύτερη εξέλιξη. Ο διαχωρισμός των ασθενών ήταν πιο ακριβής αξιολογώντας την ταχύτητα εξέλιξης των συμπτωμάτων μετά από διάστημα παρακολούθησης 4 ετών. Στη συντριπτική πλειοψηφία τα χαρακτηριστικά που δηλώνουν αυξημένο κίνδυνο ταχύτερης εξέλιξης

και εμφάνισης πρώιμης γνωστικής εξασθένησης εντοπίζονται στα αρχικά μη κινητικά συμπτώματα, το προχωρημένο της ηλικίας των ασθενών και την εμφάνιση γενετικών μεταλλάξεις. Εκτός από ελάχιστες εξαιρέσεις, τα κινητικά συμπτώματα δεν βρέθηκαν ως χρήσιμοι προγνωστικοί παράγοντες για το ρυθμό εξέλιξης των συμπτωμάτων, ενώ δεν φάνηκε να επηρεάζουν καθόλου την πρώιμη εμφάνιση γνωστικών διαταραχών.

Η αρχική αξιολόγηση για ενδεχόμενο φαινότυπο ταχείας εξέλιξης της νόσου Parkinson μπορεί να αλλάξει εντελώς την προοπτική διαχείρισης των ασθενών αυτών, οδηγώντας σε καλύτερες και ακριβέστερες παρεμβάσεις, με στόχο να καλυφθούν οι αυξημένες ανάγκες τους λόγω της πιο επιθετικής φύσης της νόσου. Το μοντέλο εξαγωγής των προγνωστικών παραγόντων μπορεί να μετατραπεί σε ένα αντίστοιχο σύστημα DSS το οποίο θα αναλύει αυτόματα τις αξιολογήσεις κάθε ασθενούς και θα ειδοποιεί τους κλινικούς ιατρούς όταν εντοπίζονται σημάδια ταχείας εξέλιξης της νόσου. Επίσης, η μεθοδολογία μπορεί να επεκταθεί εισάγοντας στην ανάλυση δεδομένα από την επαναξιολόγηση σε επόμενες επισκέψεις. Η ανάλυση χαρακτηριστικών από διακριτές χρονικές στιγμές μπορεί να βελτιώσει περεταίρω την ακρίβεια της πρόγνωσης και είναι κάτι που μένει να μελετηθεί στο μέλλον.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που οι εφαρμογές σε αυτή τη διατριβή επικεντρώθηκαν σε ασθενείς με νόσο Parkinson, τόσο το σύστημα DSS του κεφαλαίου 4 όσο και η εξαγωγή προγνωστικών παραγόντων στο κεφάλαιο 5 μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την αξιολόγηση ασθενών άλλων νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπως η νόσος Alzheimer.

Παράρτημα Α. Αποτελέσματα αξιολόγησης για την εξόρυξη προγνωστικών παραγόντων με τον αλγόριθμο Naïve Bayes

A.1 Αξιολόγηση κλάσης ταχείας εξέλιξης με ενιαία κλάση λοιπών ασθενών

A.2 Αξιολόγηση κλάσης ταχείας εξέλιξης με επιμέρους ρυθμούς εξέλιξης

A.1 Αξιολόγηση κλάσης ταχείας εξέλιξης με ενιαία κλάση λοιπών ασθενών

Στη συγκεκριμένη προσέγγιση πραγματοποιούνται πειράματα ταξινόμησης μεταξύ της κλάσης ταχείας εξέλιξης, η οποία περιλαμβάνει το άνω 20% και 10% των ασθενών με την ταχύτερη εξέλιξη, και της κλάσης τυπικής εξέλιξης, η οποία περιλαμβάνει το υπόλοιπο 80% και 90% των ασθενών που εμφάνισαν χαμηλότερη ταχύτητα εξέλιξης συμπτωμάτων. Τα χαρακτηριστικά της αρχικής αξιολόγησης που διαχωρίζουν τις δύο κλάσεις με μεγαλύτερη ακρίβεια επιλέγονται ως προγνωστικοί παράγοντες. Ο Πίνακας 37 περιέχει τα αποτελέσματα της αξιολόγησης για το διάστημα παρακολούθησης των πρώτων 2 ετών με τη χρήση του αλγορίθμου Naïve Bayes. Τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν σε κάθε περίπτωση αξιολόγησης (άνω 20% και 10% αντίστοιχα) παρουσιάζονται επίσης, μαζί με τις τιμές p-value από την στατιστική τους ανάλυση. Ο Πίνακας 38 περιέχει τα αντίστοιχα αποτελέσματα με τη χρήση του αλγορίθμου Naïve Bayes αλλά για την αξιολόγηση με το διάστημα παρακολούθησης των πρώτων 4 ετών. Τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν σε κάθε περίπτωση αξιολόγησης (άνω 20% και 10% αντίστοιχα) παρουσιάζονται μαζί με τις τιμές p-value από την στατιστική τους ανάλυση.

Πίνακας 37. Αποτελέσματα ταξινόμησης για την κλάση ταχείας εξέλιξης συμπτωμάτων στα πρώτα 2 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naive Bayes. Αξιολόγηση του άνω 20% και 10% προς όλους τους υπόλοιπους ασθενείς ως ενιαία κλάση. Total features selected=Συνολικός αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών, Features per subgroup=Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα, Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.

2 χρόνια παρακολούθηση										
Ταχεία εξέλιξη (άνω 20%) VS Τυπική εξέλιξη (υπόλοιποι)						Ταχεία εξέλιξη (άνω 10%) VS Τυπική εξέλιξη (υπόλοιποι)				
	Total features selected	Features per subgroup	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Total features selected	Features per subgroup	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)
RIPPER	11	3-4	71,48	70,36	72,57	15	2-5	82,84	76,53	85,82
Naïve Bayes	16	5-6	73,23	71,42	75,00	31	3-9	84,76	82,35	87,03
Selected baseline features (Naïve Bayes) p-value						Selected baseline features (Naïve Bayes) p-value				
MDS-UPDRS: Pronation-Supination hand movement						MRI results				
						0,009*				
ESS: Fall asleep watching TV						MDS-UPDRS: Chewing and swallowing				
						0,043*				
RBDSQ: Parkinsonism						MDS-UPDRS: Rest tremor amplitude upper extremity				
						0,098				
Semantic Fluency: Number of vegetable						MDS-UPDRS: Rigidity upper extremity				
						0,006*				
Semantic Fluency: Derived animal score						MDS-UPDRS: Eating tasks				
						0,213				
Benton test: Item 19						MDS-UPDRS: Speech				
						0,193				
HVLT: Derived total recall score						SCOPA-AUT: Used medication for constipation in past month				
						0,884				
Creatinine (Rate Blanked) (mg/dL)						MoCA: Total score				
						0,048*				
Blood test: Hematocrit (%)						MoCA: Delayed recall daisy				
						0,087				
Blood test: Serum bicarbonate (mEq/L)						MoCA: Verbal fluency number of words				
						0,003*				
Cranial Nerve VIII						MoCA: Delayed recall subscore				
						0,146				
STAI: Some unimportant thought bothering						RBDSQ: Summary score				
						0,037*				
Number of years of education						RBDSQ: Speaking in sleep				
						0,046*				
Weight						RBDSQ: Parkinsonism				
						0,013*				
Height						Blood test: Monocytes (%)				
						0,003*				
rs17649553						Blood test: Serum glucose (mg/dL)				
						0,302				
						Coordination: Heel to shin				
						0,173				
						QUIP: Sex behaviors				
						0,143				
						Cranial Nerve II				
						0,025*				
						Cranial Nerve VIII				
						0,035*				
						Benton test: Item 11				
						0,259				
						LNS: Trial 2c				
						0,143				
						HVLT: Immediate recall trial 2				
						0,005*				
						General Evaluation: Lungs				
						0,143				
						General Evaluation: Musculoskeletal				
						0,071				
						Any paternal aunts/uncles with PD				
						0,064				
						Any maternal aunts/uncles with PD				
						0,05*				
						GDS: Feel situation is hopeless				
						0,088				
						rs11158026				
						0,234				
						rs591323				
						0,247				
						rs11060180				
						0,001*				

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, SCOPA-AUT= Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, GDS=Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, ESS=Epworth Sleepiness Scale, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, LNS=Letter-Number Sequencing, HVLT=Hopkins Verbal Learning Test, QUIP=Questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders, Benton test=Benton Judgment of Line Orientation, rsXXXXX=Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

* p≤0,05; indicate significant prognostic value at baseline.

Πίνακας 38. Αποτελέσματα ταξινόμησης για την κλάση ταχείας εξέλιξης συμπτωμάτων στα πρώτα 4 χρόνια μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naive Bayes. Αξιολόγηση του άνω 20% και 10% προς όλους τους υπόλοιπους ασθενείς ως ενιαία κλάση. Total features selected=Συνολικός αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών, Features per subgroup=Αριθμός επιλεγμένων χαρακτηριστικών ανά υποομάδα, Acc=Ακρίβεια, Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα.

4 χρόνια παρακολούθηση										
Ταχεία εξέλιξη (άνω 20%) VS Τυπική εξέλιξη (υπόλοιποι)						Ταχεία εξέλιξη (άνω 10%) VS Τυπική εξέλιξη (υπόλοιποι)				
	Total features selected	Features per subgroup	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Total features selected	Features per subgroup	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)
RIPPER	13	3-5	81,80	79,88	83,65	14	3-4	88,68	91,11	86,36
Naïve Bayes	21	4-8	82,38	75,61	88,92	29	4-7	91,12	92,78	89,56
Selected baseline features (Naïve Bayes)						Selected baseline features (Naïve Bayes)				
					p-value					p-value
MDS-UPDRS: Saliva and drooling					0,187	MDS-UPDRS: Pain and other sensations				0,057
MDS-UPDRS: Postural stability					0,019*	MDS-UPDRS: Postural stability				0,016*
SCOPA-AUT: Used medication for constipation in past month					0,011*	MDS-UPDRS: Constipation problems				0,188
MoCA: Alternating trail making					0,037*	MDS-UPDRS: Urinary problems				0,006*
RBDSQ: Sudden limb movements					0,002*	MoCA: Total score				0,681
RBDSQ: Move arms/legs during sleep					0,029*	SCOPA-AUT: 1-21 score				0,004*
Blood test: Eosinophils (%)					0,032*	RBDSQ: Aggressive/Action packed dreams				0,005*
Blood test: Monocytes (x10 ³ /ul)					0,163	Blood test: Serum potassium (mEq/L)				0,569
Cranial Nerve VIII					0,145	Blood test: Lymphocytes (%)				0,192
HVLT: Immediate recall trial 3					0,019*	Blood test: Neutrophils (x10 ³ /uL)				0,034*
Benton test: Item 11					0,073	Blood test: Serum chloride (mEq/L)				0,026*
QUIP: Buying behaviors					0,145	Cranial Nerve II				0,162
Neurological Evaluation: Reflex arms					0,135	HVLT: Derived delayed recall score				0,398
Neurological Evaluation: Plantar					0,010*	Benton test: Item 9				0,016*
General Evaluation: Cardiovascular					0,073	LNS: Trial 5a/5c				0,008*
Any maternal aunts/uncles with PD					0,305	Semantic Fluency: Number of fruits				<,001*
STAI: Total score					0,047*	Brain region: Right putamen				0,303
STAI: Feel self-confident					0,270	Genetic risk score				0,261
STAI: Worry too much over something that really doesn't matter					0,001*	Number of children				0,006*
GDS: Feel situation is hopeless					0,014*	Handedness				0,048*
rs71628662					0,066	STAI: Being happy				0,027*
						STAI: Worry too much over something that really doesn't matter				0,018*
						STAI: Being steady				0,044*
						STAI: Feel content				0,422
						GDS: Good spirits most of time				0,332
						rs14235				0,004*
						rs76904798				0,027*
						rs11060180				0,044*
						rs2414739				0,108

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, SCOPA-AUT= Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, GDS=Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, LNS=Letter-Number Sequencing, HVLT=Hopkins Verbal Learning Test, QUIP=Questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders, Benton test=Benton Judgment of Line Orientation, rsXXXXX=Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

* p<0,05; indicate significant prognostic value at baseline.

A.2 Αξιολόγηση κλάσης ταχείας εξέλιξης με επιμέρους ρυθμούς εξέλιξης

Στη συγκεκριμένη προσέγγιση ακολουθείτε ο διαχωρισμός των ασθενών σε τμήματα με διαφορετικούς ρυθμούς εξέλιξης των συμπτωμάτων και η κλάση ταχείας εξέλιξης (άνω 20% και 10%) αξιολογείται ανεξάρτητα έναντι κάθε επιμέρους τμήματος, οι ασθενείς των οποίων θεωρούνται ως ανεξάρτητες κλάσεις. Πειράματα ταξινόμησης και προγνωστικά χαρακτηριστικά μεταξύ των κλάσεων εξάγονται ξεχωριστά για τις περιόδους παρακολούθησης των πρώτων 2 και 4 ετών χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Naïve Bayes. Ο Πίνακας 39 περιέχει τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν για κάθε διάστημα παρακολούθησης (2 και 4 ετών αντίστοιχα) για την περίπτωση αξιολόγησης με διαχωρισμό 5 τμημάτων μαζί με τις τιμές p-value από την στατιστική τους ανάλυση. Ο Πίνακας 40 περιέχει τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν για κάθε διάστημα παρακολούθησης (2 και 4 ετών αντίστοιχα) για την περίπτωση αξιολόγησης με διαχωρισμό 10 τμημάτων μαζί με τις τιμές p-value από την στατιστική τους ανάλυση.

Πίνακας 39. Επιλεγμένα χαρακτηριστικά ταξινόμησης ανά περίοδο παρακολούθησης και υποομάδα ασθενών ακολουθώντας το διαχωρισμό 5 τμημάτων. Τα χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν με τον αλγόριθμο Naive Bayes.

100-80%	2 χρόνια παρακολούθηση		4 χρόνια παρακολούθηση	
	Επιλεγμένα χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης	p-value	Επιλεγμένα χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης	p-value
vs 80-60%	MDS-UPDRS: Speech	0,968	Maternal aunts/uncles with PD	0,346
	ESS: Watching TV	0,058	Coordination: Heel to shin	0,087
	rs11868035	0,053	Blood test: Basophils (%)	0,007*
	RBDSQ: Move arms/legs during sleep	0,007*	Blood test: Lymphocytes (%)	0,306
	Maternal aunts/uncles with PD	0,007*	Blood test: Monocytes (x10 ³ /uL)	0,022*
	Coordination: Finger to nose	0,324	MDS-UPDRS: Rest tremor amplitude upper extremity	0,749
	MDS-UPDRS: Chewing & swallowing	0,100	rs14235	0,216
	ESS: In car while stopped in traffic	0,039*	Benton test: Item 11	0,073
	rs34311866	0,694	GDS: Think most people are better off	0,332
	Blood test: Serum sodium	0,648	RBDSQ: Parkinsonism	0,420
	STAI: Feel steady	0,024*	SCOPA-AUT: Used medication for constipation in past month	0,067
	STAI: Feel like a failure	0,136	STAI: Feel secure	0,45
	rs591323	0,530	STAI: Worry too much over something that really doesn't matter	0,015*
	rs6430538	0,028*	HVLT: Immediate recall trial 3	0,176
	MoCA: Backward digit span	0,283		
	MDS-UPDRS: Rigidity neck	0,923		
vs 60-40%	Blood test: Serum bicarbonate	0,002*	General Evaluation: Ears/Nose/Throat	0,145
	MDS-UPDRS: Rest tremor amplitude upper extremity	0,248	rs329648	0,393
	Neurological Evaluation: Plantar	0,173	RBDSQ: Move arms/legs during sleep	0,001*
	General Evaluation: Ears/Nose/Throat	0,077	STAI: Feel strained	0,003*
	rs6430538	0,069	MDS-UPDRS: Rigidity neck	0,650
	STAI: Feel frightened	0,017*	Blood test: Neutrophils (x10 ³ /uL)	0,606
	Blood test: Hemoglobin	0,236	Cranial Nerve IIIVVI	0,047*
	GDS: Feel worthless	0,426	STAI: Feel content	0,895
			Biological father with PD	0,058
			MDS-UPDRS: Pain and other sensations	0,289
			MoCA: Delayed recall velvet	0,168
			LNS: Trial 5b	0,114
			RBDSQ: Parkinsonism	0,395
vs 40-20%	RBDSQ: Remember dreams	0,679	GDS: Think most people are better off	0,054
	Semantic Fluency: Animal score	0,013*	Side predominantly affected at onset	0,641
	Height	<,001*	rs14235	0,041*
	HVLT: Derived recognition score	0,012*	MDS-UPDRS: Arising from chair	0,024*
	MoCA: Verbal Fluency number of words	0,174	rs115462410	0,020*
	QUIP: Spend too much time on specific tasks/hobbies/organized activities	0,030*	Coordination: Heel to shin	0,160
	Cranial Nerve II	0,058	rs71628662	0,083
	STAI: Worry too much over something that really doesn't matter	0,027*	Benton test: Item 9	0,022*
	Maternal aunts/uncles with PD	0,007*	RBDSQ: Things fell down	0,226
	rs6430538	0,116	rs1955337	0,095
	Cranial Nerve VIII	0,042*	Initiation of PD medication	0,076
	STAI: Feel satisfied	0,701	Benton test: Item 11	0,076
	Coordination: Finger to nose	0,028*	STAI: Feel satisfied with self	0,681
			MDS-UPDRS: Urinary problems	0,014*
vs 20-0%	General Evaluation: Neurological	0,111	Number of full siblings	0,043*
	Semantic Fluency: Number of vegetable	<,001*	Number of children	0,805
	Other symptom present at diagnosis	0,013*	Neurological Evaluation: Muscle strength legs	0,160
	MDS-UPDRS: Chewing and swallowing	0,023*	Neurological Evaluation: Reflex arms	0,765
	Neurological Evaluation: Reflex arm	0,166	Neurological Evaluation: Plantar	0,010*
	rs11868035	0,118	Blood test: Basophils (%)	0,858

Race Not Specified	0,085	Blood test: Basophils (x10 ³ /uL)	0,251
MDS-UPDRS: Part Iq summary score	0,641	Blood test: Lymphocytes (%)	0,181
rs118117788	0,007*	MDS-UPDRS: Part 1 summary score	0,159
QUIP: Summary score	0,680	MDS-UPDRS: Pain and other sensations	0,614
Cranial Nerve II	0,019*	MDS-UPDRS: Pronation-Supination hand movements	0,617
		MDS-UPDRS: Gait	0,913
		MDS-UPDRS: Rest tremor amplitude lip/jaw	0,670
		HVLT: Immediate recall trial 2	0,084
		HVLT: Derived delayed recall score	0,174
		LNS: Trial 4c	0,007*
		RBDSQ: Summary score	0,001*
		SCOPA-AUT: weak stream of urine in past month	0,024*
		STAI: Worry too much over something that really doesn't matter	0,002*
		Height	0,028*

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, SCOPA-AUT= Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, GDS=Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, ESS=Epworth Sleepiness Scale, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, LNS=Letter-Number Sequencing, HVLT=Hopkins Verbal Learning Test, QUIP=Questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders, Benton test=Benton Judgment of Line Orientation, rsXXXXX=Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

* p<0,05; indicate significant prognostic value at baseline.

Πίνακας 40. Επιλεγμένα χαρακτηριστικά ταξινόμησης ανά περίοδο παρακολούθησης και υποομάδα ασθενών ακολουθώντας το διαχωρισμό 5 τμημάτων. Τα χαρακτηριστικά επιλέχθηκαν με τον αλγόριθμο Naive Bayes.

100-90%	2 χρόνια παρακολούθηση		4 χρόνια παρακολούθηση	
	Επιλεγμένα χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης	p-value	Επιλεγμένα χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης	p-value
vs 90-80%	Blood test: Total Protein (g/dL)	0,591	Cranial Nerve II	0,172
	RBDSQ: Vivid dreams	0,184	Number of children	0,272
	rs11060180	0,005*	MDS-UPDRS: Hallucinations & psychosis	0,498
	Blood test: Hemoglobin (g/dL)	0,075	MDS-UPDRS: Anxious mood	0,295
	Cranial Nerve VIII	0,035*	MDS-UPDRS: Constipation problems	0,102
	Maternal grandparents with PD	0,143	MDS-UPDRS: Rigidity lower extremity	0,195
	Benton test: Item 5	0,071	MDS-UPDRS: Postural stability	0,062
	MDS-UPDRS: Eating tasks	0,033*	rs76904798	0,089
	MDS-UPDRS: Lightheadedness on standing	0,162	Semantic Fluency: Number of fruits	0,945
	STAI: Feel secure	0,822	STAI: Being content	0,021*
vs 80-70%			SDM: Derived score	0,653
			Standing blood pressure systolic	0,373
	MoCA: Sentence repetition	0,740	Biological father with PD	0,175
	Age	0,418	Maternal aunts/uncles	0,032*
	rs11060180	0,001*	General Evaluation: Eyes	0,063
	Paternal grandparents with PD	0,071	Initiation of PD medication	0,133
	MDS-UPDRS: Handwriting	0,185	Blood test: Calcium (EDTA) (mg/dL)	0,007*
	Paternal aunts/uncles with PD	0,064	Blood test: Lymphocytes (%)	0,378
	rs591323	0,897	Blood test: Serum bicarbonate (mEq/L)	0,108
	Maternal aunts/uncles with PD	0,173	MDS-UPDRS: Urinary problems	0,977
vs 70-60%	ESS: In car while stopped in traffic	0,066	MDS-UPDRS: Tremor	0,009*
	Neurological Evaluation: Reflex arm	0,616	GDS: Good spirits most of time	0,013*
	rs34311866	0,91	MoCA: Attention backward digit span	0,062
			RBDSQ: Sleep is disturbed	0,020*
			STAI: Feel self-confident	0,477
			STAI: Feel pleasant	0,139
	MDS-UPDRS: Postural tremor	0,230	Cranial Nerve IIIIVVI	0,162
	Cranial Nerve XI	0,088	Full siblings with PD	0,186
	MDS-UPDRS: Rest tremor amplitude lip/jaw	0,071	Blood test: Basophils (%)	0,071
	Maternal aunts/uncles with PD	0,015*	Blood test: Lymphocytes (%)	0,279
vs 60-50%	General Evaluation: Eyes	0,077	Blood test: Neutrophils (%)	0,362
	MoCA: Abstraction	0,120	MDS-UPDRS: Urinary problems	0,003*
	Number of children	0,019*	MDS-UPDRS: Arising from chair	0,069
	Blood test: Serum IGF 1 (ng/mL)	0,047*	rs591323	0,741
	LNS: Trial 1b	0,277	GDS: Often gets bored	0,033*
	LNS: Trial 4a	0,023*	MDS-UPDRS: Dressing	0,371
	RBDSQ: Depression	0,457	RBDSQ: Aggressive/Action packed dreams	0,018*
	SCOPA-AUT: Perspired excessively during night in past month	0,016*	HVLT: Derived recognition score	0,078
	RBDSQ: Parkinsonism	0,085	Genetic risk score	0,456
	Maternal grandparents with PD	0,148	MDS-UPDRS: Postural stability	0,016*
vs 50-40%	Cranial Nerve II	0,166	Cranial Nerve II	0,042*
	Identify self as white	0,280	Blood test: Serum chloride (mEq/L)	0,024*
	STAI: Some unimportant thought bothering	0,306	STAI: Make decisions easily	0,032*
	General Evaluation: Lungs	0,143	General Evaluation: Neurological	0,868
	Coordination: Heel to shin	0,092	rs2414739	0,370
	Benton test: Item 17	0,438	MoCA: Delayed recall velvet	0,078
	RBDSQ: Vivid dreams	0,045*	RBDSQ: Aggressive/Action packed dreams	0,043*
	MDS-UPDRS: Facial expression	0,046*	STAI: Feel strained	<,001*
	Paternal grandparents with PD	0,293	Paternal aunts/uncles	0,361
	General Evaluation: Psychiatric	0,088	Blood test: Neutrophils (%)	0,003*
	Identify self as Asian/Black-African	0,143	rs591323	0,269

	American/Indian/Alaska Native			
	MoCA: Sentence repetition	0,498	MDS-UPDRS: Rigidity lower extremity	0,282
	General Evaluation:Ears/Nose/Throat	0,071	RBDSQ: Depression	0,456
	Cranial Nerve VII	0,166		
	Cranial Nerve XI	0,166		
	Cranial Nerve VIII	0,035*		
	MDS-UPDRS: Anxious mood	0,697		
	LNS: Trial 3c	0,097		
	UPSIT: Score booklet #4	0,124		
vs 40-30%	LNS: Trial 3c	0,381	Maternal aunts/uncles with PD	0,174
	MoCA: Delayed recall church	0,075	Blood test: Alkaline phosphatase (U/L)	0,481
	Cranial Nerve VIII	0,035*	Blood test: Prothrombin time	0,924
	rs118117788	0,033*	MDS-UPDRS: Anxious mood	0,098
	MDS-UPDRS: Rest tremor amplitude lip/jaw	0,071	MDS-UPDRS: Daytime sleepiness	0,122
	Race	0,705	MDS-UPDRS: Urinary problems	0,013*
	rs71628662	0,057	MDS-UPDRS: Rigidity upper extremity	0,158
	GDS: Feel situation is hopeless	0,088	rs3910105	0,973
	Biological mother with PD	0,088	rs591323	0,382
	rs8192591	0,132	Benton test: Item 1	0,034*
	MoCA: Attention forward digit span	0,088	GDS: Think most people are better off	0,042*
	General Evaluation: Eyes	0,205	MoCA: Attention forward digit span	0,162
	Maternal aunts/uncles with PD	0,161	SCOPA-AUT: weak stream of urine in past month	0,021*
	UPSIT: Score booklet #3	0,003*	UPSIT: Score Booklet #4	0,159
			Height	0,122
vs 30-20%	MDS-UPDRS: Kinetic tremor	0,239	Biological father with PD	0,972
	UPSIT: Score booklet #2	0,575	STAI: Feel satisfied	0,197
	Semantic Fluency: Number of vegetable	0,002*	HVLT: Derived recognition score	0,010*
	rs199347	0,732	rs2414739	0,120
	ESS: Watching TV	0,630	STAI: Being tense	0,157
	Cranial Nerve II	0,023*	General Evaluation: Skin	0,069
	Cranial Nerve VIII	0,038*	rs76904798	0,060
	Paternal aunts/uncles with PD	0,078	Children with PD	0,292
	MDS-UPDRS: Rest tremor amplitude upper extremity	0,674	MoCA: Alternating trail making	0,525
	Maternal aunts/uncles with PD	0,025*	Maternal grandparents with PD	0,162
	HVLT: Recognition	0,003*	RBDSQ: Complex movements	0,069
	LNS: Derived scaled score	0,818	GDS: Good spirits most of time	0,162
	Benton test: Item 21	0,05*		
vs 20-10%	MDS-UPDRS: Consistency of rest tremor	0,173	Age	0,217
	STAI: Feel satisfied	0,301	Maternal grandparents with PD	0,162
	MoCA: Visuoconstructional skills (Clock Hands)	0,013*	Maternal aunts/uncles	0,045*
	Cranial Nerve II	0,007*	Paternal aunts/uncles	0,006*
	RBDSQ: Hurt bed partner	0,017*	Coordination: Finger to nose	0,679
	MoCA: Total score	0,469	Neurological Evaluation: Plantar	0,060
	Maternal aunts/uncles with PD	0,186	General Evaluation: Eyes	0,275
	Coordination: Finger to nose	0,525	Initiation of PD medication	0,142
	STAI: Not feeling calm cool and collected	0,817	Blood test: Basophils (x10 ³ /uL)	0,028*
	SCOPA-AUT: Food become stuck in throat	0,461	Blood test: Eosinophils (%)	0,415
			Blood test: Lymphocytes (%)	0,133
			MDS-UPDRS: Hallucinations & psychosis	0,142
			MDS-UPDRS: Depressed mood	0,211
			MDS-UPDRS: Pain and other sensations	0,623
			LNS: Trial 5c	0,073
			MoCA: Verbal fluency	0,127
			RBDSQ: Aggressive/Action packed dreams	0,002*
			STAI: Being worried	0,049*
			STAI: Feel pleasant	0,023*
			STAI: Worry too much over something that really doesn't matter	0,038*

vs 10-0%	Blood test: Hemoglobin (g/dL)	0,509	Cranial Nerve II	0,162
	MDS-UPDRS: Postural tremor	0,071	Cranial Nerve V	0,306
	MDS-UPDRS: Eating tasks	0,011*	Sex/Gender	0,563
	Brain region: Right caudate	0,446	Identify self as Black/African American	0,306
	Blood test: Serum sodium (mEq/L)	0,125	Identify self as white	0,972
	GDS: Feel life is empty	0,104	Genetic risk score	0,431
	Neurological Evaluation: Muscle strength arms	0,166	Number of full siblings	0,219
	HVLT: Derived recognition score	0,288	Blood test: Alkaline phosphatase (U/L)	0,979
	MDS-UPDRS: Walking and balance	0,291	Blood test: Total protein (g/dL)	0,175
	MDS-UPDRS: Freezing of gait	0,166	MDS-UPDRS: Total score	0,024*
	LNS: Trial 2c	0,143	MDS-UPDRS: Constipation problems	0,510
	STAI: Feel indecisive	0,638	MDS-UPDRS: Rigidity lower extremity	0,270
	QUIP: Spend too much time repeating simple motor activities	0,071	MDS-UPDRS: Pronation-Supination hand movements	0,873
	MDS-UPDRS: Hygiene	0,554	rs14235	0,049*
	STAI: Feel inadequate	0,318	rs591323	0,743
			rs76904798	0,001*
			rs823118	0,052
			Benton test: Item 1	0,007*
			Benton test: Item 9	0,016*
			Depression category	0,395
			HVLT: Derived recognition score	0,059
			LNS: Trial 3b	0,016*
			LNS: Trial 4c	0,059
			MoCA: Visuospatial/Executive subscore	0,479
			SCOPA-AUT: weak stream of urine in past month	0,007*
			SCOPA-AUT: Total score	0,173
			STAI: Feel self-confident	0,192
			STAI: Worry too much over something that really doesn't matter	0,001*

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, STAI=State-Trait Anxiety Inventory, SCOPA-AUT= Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms, GDS=Geriatric Depression Scale, RBDSQ=REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, ESS=Epworth Sleepiness Scale, MoCA=Montreal Cognitive Assessment, LNS=Letter-Number Sequencing, HVLT=Hopkins Verbal Learning Test, QUIP=Questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders, Benton test=Benton Judgment of Line Orientation, rsXXXXX=Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

* p<0,05; indicate significant prognostic value at baseline.

Παράρτημα Β. Προκαταρκτική μελέτη - Εξαγωγή προγνωστικών παραγόντων

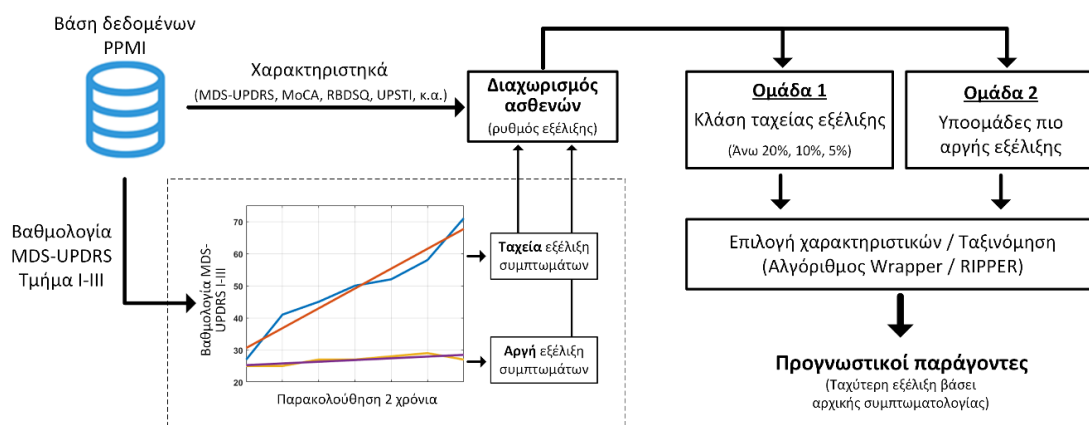
Β.1 Αλγόριθμοι επιλογής χαρακτηριστικών και ταξινόμησης

Β.2 Αξιολόγηση με τη βάση δεδομένων PPMI

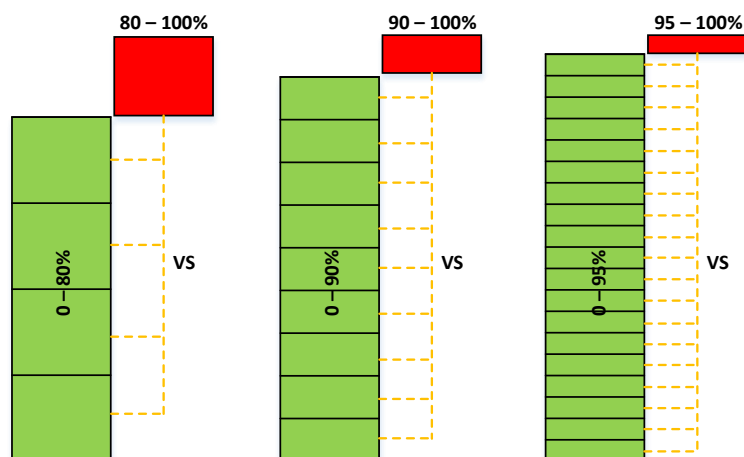
Β.1 Αλγόριθμοι επιλογής χαρακτηριστικών και ταξινόμησης

Η μεθοδολογία αποτελείται από 4 βασικά στάδια: (α) εξαγωγή χαρακτηριστικών από την αρχική αξιολόγηση κάθε ασθενή μετά τη διάγνωση της νόσου, (β) εκτίμηση του ρυθμού εξέλιξης κάθε ασθενούς με βάση την μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας MDS-UPDRS στα πρώτα 2 χρόνια, (γ) ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με τον ρυθμό εξέλιξης για την επιλογή αυτών που εμφάνισαν ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων (με διαχωρισμό τμημάτων), και (δ) εκτέλεση εκτεταμένης αναζήτησης στο σύνολο των χαρακτηριστικών χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Wrapper, ώστε να επιλεχθούν αυτά που διακρίνουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τους ασθενείς που εμφάνισαν ταχύτερη εξέλιξη από τους υπόλοιπους [299]. Η μεθοδολογία και όλα τα επιμέρους στάδια παρουσιάζονται διαγραμματικά στο Σχήμα 56.

Προκειμένου να αποφευχθούν προβλήματα κατά την ταξινόμηση λόγω της μεγάλης ανισορροπίας των κλάσεων, που θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν την απόδοση, οι ασθενείς που ανήκουν στην κλάση της κανονικής εξέλιξης και αποτελούν την πλειοψηφία του συνόλου των ασθενών, χωρίζονται σε επιμέρους ομάδες με



Σχήμα 56. Αναπαράσταση της μεθοδολογίας εξόρυξης προγνωστικών παραγόντων ταχύτερης εξέλιξης της νόσου Parkinson από τα αρχικά στάδια μετά τη διάγνωση.



Σχήμα 57. Εξισορρόπηση των κλάσεων πριν την επιλογή χαρακτηριστικών και την ταξινόμηση.

μέγεθος ίσο με την κλάση των ασθενών ταχύτερης εξέλιξης. Για παράδειγμα, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 57, η σύγκριση του άνω 20% των ασθενών που εμφάνισαν την ταχύτερη εξέλιξη της νόσου με το υπόλοιπο 80% του πληθυσμού, γίνεται χωρίζοντας τους σε 4 ίσες υποομάδες, με την κάθε μία να περιέχει 20% των ασθενών αντίστοιχα. Μάλιστα η ταξινόμηση των ασθενών με βάση το ρυθμό εξέλιξης διατηρείται στις επιμέρους υποομάδες της κλάσης κανονικής εξέλιξης (δηλ. 0-20%, 20-40%, 40-60% και 60-80%), καθώς η σχετική σειρά θα δείξει εάν υπάρχουν αλλαγές στους παράγοντες πρόβλεψης που εξαρτώνται από το ρυθμό εξέλιξης. Για παράδειγμα, οι διαφορές στη συμπτωματολογία των ασθενών στο εύρος 0-10%, που εμφάνισαν την πιο αργή εξέλιξη από το σύνολο των ασθενών, ενδέχεται να διαφέρει όχι μόνο ως προς αυτούς που εμφάνισαν τους πιο υψηλούς ρυθμούς επιδείνωσης στο άνω 10%, αλλά και ως προς τη συμπτωματολογία όσων εμφάνισαν έναν ενδιάμεσο ρυθμό εξέλιξης στο 50-60%. Αυτές οι σχετικές διαφορές είναι πολύ σημαντικές για την εξαγωγή προγνωστικών παραγόντων και για αυτό η αρχική ταξινόμηση των ασθενών διατηρείται κατά την αξιολόγησή τους σε υποομάδες.

B.2 Αξιολόγηση με τη βάση δεδομένων PPMI

Η βάση δεδομένων PPMI περιγράφηκε αναλυτικά στην ενότητα 4.3. Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιείται μόνο η ομάδα των νεοδιαγνωσθέντων 'De Novo' ασθενών με νόσο Parkinson. Το χρονικό διάστημα παρακολούθησης για τον υπολογισμό του ρυθμού εξέλιξης της νόσου σε κάθε ασθενή ορίστηκε στα πρώτα 2 έτη ακολουθώντας

τη διαδικασία που περιγράφηκε στην ενότητα 5.3.2. Σύμφωνα λοιπόν με τον σχεδιασμό της μελέτης, κάθε ασθενής θα έπρεπε να προσέλθει σε συνολικά έξι επισκέψεις τα πρώτα δύο χρόνια για να επαναξιολογηθεί η εξέλιξη των συμπτωμάτων κατά τα αρχικά στάδια της νόσου. Αρκετοί ασθενείς δεν είχαν διαθέσιμα τα αναμενόμενα δεδομένα αξιολόγησης με την κλίμακας MDS-UPDRS και από τις 6 προγραμματισμένες επαναξιολογήσεις. Για να συμπεριληφθεί στην ανάλυση, τα αρχεία κάθε ασθενούς πρέπει να διαθέτουν δεδομένα από την αρχική αξιολόγηση, την αξιολόγηση στα 2 χρόνια και τουλάχιστον άλλη μια ενδιάμεση, ώστε να μπορεί να υπολογιστεί με καλή ακρίβεια ο ρυθμός εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι 409 ασθενείς πληρούν αυτές τις προϋποθέσεις και συμμετέχουν στην αξιολόγηση. Όπως αναμένεται, ο μέσος ρυθμός εξέλιξης των συμπτωμάτων αυξάνεται καθώς μειώνεται ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλαμβάνονται στην κλάση ταχύτερης εξέλιξης, μετακινώντας το κατώφλι επιλογής από το άνω 20% των ταχύτερων ρυθμών στο άνω 5%. Όσο πιο αυστηρό το όριο για την κατηγοριοποίηση των ασθενών στην κλάση ταχείας εξέλιξης, τόσο πιο σίγουρη γίνεται η απομόνωση των ασθενών που είχαν σαφώς εκφράσει ταχεία πρόοδο συμπτωμάτων.

Για να διασφαλιστεί ότι οι περισσότερες πτυχές της κατάστασης του ασθενούς μετά τη διάγνωση τα χαρακτηριστικά που θα αξιολογηθούν περιλαμβάνουν:

- Τιμές των Τμημάτων I-III της κλίμακας MDS-UPDRS (61 χαρακτηριστικά).
- Τιμές της κλίμακας Montreal Cognitive Assessment, MoCA (28 χαρακτηριστικά).
- Τιμές της κλίμακας υπνηλίας Epworth (8 χαρακτηριστικά).
- Τιμές του ερωτηματολογίου εξέτασης διαταραχής της συμπεριφοράς του ασθενούς κατά τη διάρκεια του ύπνου, REM sleep behavior disorder screening questionnaire (20 χαρακτηριστικά).
- Τιμές από το τεστ οσφρητικής αναγνώρισης University of Pennsylvania Smell Identification Test UPSIT (4 χαρακτηριστικά αθροίζοντας τις επιμέρους τιμές ανά δεκάδα δειγμάτων).
- Παράμετροι αποτελεσμάτων της νευρολογικής εξέτασης των ασθενών (18 χαρακτηριστικά).

Συγκεντρώνοντας όλες τις παραπάνω τιμές αξιολόγησης προκύπτουν συνολικά 139 χαρακτηριστικά ανά ασθενή.

B.2.1 Αποτελέσματα

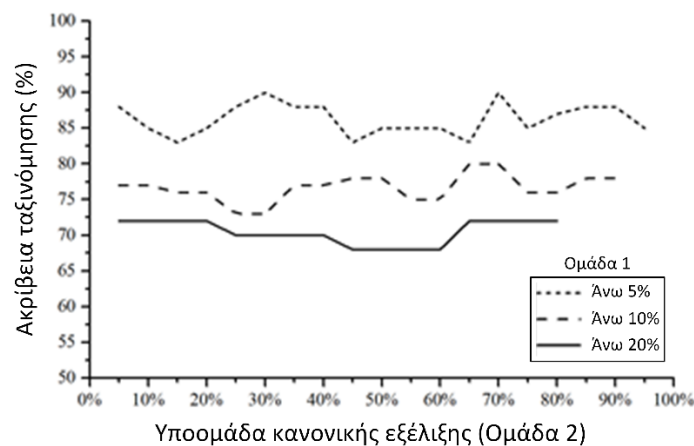
Τα αποτελέσματα της επιλογής χαρακτηριστικών και της ταξινόμησης με τα δεδομένα από τη βάση PPMI παρουσιάζονται στον Πίνακα 41. Για την υλοποίηση του αλγορίθμου επιλογής χαρακτηριστικών Wrapper και του αλγορίθμου ταξινόμησης RIPPER χρησιμοποιήθηκαν οι αντίστοιχες βιβλιοθήκες του λογισμικού WEKA [227], ενώ η απόδοση ταξινόμησης αξιολογείται χρησιμοποιώντας την τεχνική 10-fold cross-validation. Οι αλγόριθμοι Wrapper και RIPPER παρουσιάστηκαν στις ενότητες 4.2.3 και 4.2.4 αντίστοιχα. Διαχωρίζοντας το άνω 20% των ασθενών με την ταχύτερη εξέλιξη από τον υπόλοιπο πληθυσμό της μελέτης, η ακρίβεια ταξινόμησης βρέθηκε από 68-72%, η ευαισθησία από 67-73% και η ειδικότητα από 69-72% αντίστοιχα. Μειώνοντας τον αριθμό των ασθενών στο άνω 10%, η απόδοση του συστήματος

Πίνακας 41. Αποτελέσματα ταξινόμησης θεωρώντας το άνω 5%, 10% και 20% ως κλάση ταχύτερης εξέλιξης. Sens=Ευαισθησία, Spec=Ειδικότητα, Acc=Ακρίβεια.

Κλάσεις πιο αργής εξέλιξης (ομάδα 2)	Κλάση ταχείας εξέλιξης (ομάδα 1)								
	95-100%			90-100%			80-100%		
	Sens (%)	Spec (%)	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Acc (%)	Sens (%)	Spec (%)	Acc (%)
0-5%	90	85	88	80	74	77	72	70	72
5-10%	80	90	85						
10-15%	80	85	83						
15-20%	85	85	85						
20-25%	90	85	88	76	70	73	68	72	70
25-30%	85	95	90						
30-35%	95	80	88						
35-40%	90	85	88						
40-45%	75	90	83	76	80	78	67	69	68
45-50%	85	85	85						
50-55%	85	85	85						
55-60%	90	79	85						
60-65%	80	85	83	83	77	80	73	71	72
65-70%	95	85	90						
70-75%	85	85	85						
75-80%	80	95	87						
80-85%	85	90	88	80	76	78			
85-90%	80	95	88						
90-95%	85	85	85						
95-100%		-							

βελτιώθηκε, με αποτέλεσμα η ευαισθησία να κυμαίνεται από 73-83%, η ειδικότητα από 70-80% και η ακρίβεια από 73-80%. Τέλος, αντιστοιχίζοντας μόνο το 5% των ασθενών με τη ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων στην κλάση ταχείας εξέλιξης, η απόδοση βελτιώνεται περαιτέρω φθάνοντας το 95% για τις τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας και το 90% στη συνολική ακρίβεια ταξινόμησης αντίστοιχα.

Για να γίνει καλύτερα αντιληπτή η διαφορά μεταξύ των τριών πειραμάτων (5%, 10% και 20%), η μεταβολή της συνολικής μετρούμενης ακρίβειας ταξινόμησης απεικονίζεται σχηματικά και για τις τρεις περιπτώσεις στο Σχήμα 58. Η μέση ακρίβεια ταξινόμησης αυξήθηκε κατά +6,1% με τη μετάβαση από το 20% των ασθενών με την ταχύτερη εξέλιξη στο 10% αυτών, με τη μέση ακρίβεια να αυξάνεται από το 70,5% στο 76,6%. Μειώνοντας ακόμα περισσότερο τους ασθενείς της κλάσης ταχύτερης εξέλιξης περιλαμβάνοντας σε αυτή μόνο το ανώτερο 5% των ταχύτερων ρυθμών επιδείνωσης συμπτωμάτων, η συνολική ακρίβεια ταξινόμησης αυξήθηκε περίπου κατά ακόμη +10%, μεταβαίνοντας από το 76,6% στο 86,3% κατά μέσο όρο.



Σχήμα 58. Συνολική ακρίβεια ταξινόμησης μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν την ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων ως προς τον υπόλοιπο πληθυσμό της βάσης δεδομένων PPMI.

Τα χαρακτηριστικά τα οποία βρέθηκαν ως τα πλέον σημαντικά για το διαχωρισμό των κλάσεων και κατ' επέκταση για την πρόγνωση της ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου από τα αρχικά της στάδια παρουσιάζονται στον Πίνακα 42. Για την ταξινόμηση των πιθανών δεικτών λαμβάνεται υπόψιν το πόσες φορές επιλέχθηκε το κάθε χαρακτηριστικό σε κάθε τμήμα (fold) της διασταυρούμενης επικύρωσης από τον αλγόριθμο Wrapper. Τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν πιο

συχνά κατά την αξιολόγηση με όλες τις επιμέρους υποομάδες της κλάσης των ασθενών κανονικής εξέλιξης θεωρούνται ότι έχουν και τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία, καθώς διαχωρίζουν τους ασθενείς των δύο κλάσεων υπό διαφορετικές υποομάδες αξιολόγησης. Παρά τις διαφορές στα επιλεγμένα χαρακτηριστικά ανά μέθοδο διαχωρισμού (άνω 5%, 10% και 20% αντίστοιχα), η πλειοψηφία των χαρακτηριστικών φαίνεται να εμφανίζεται με μεγάλη συνέπεια στις υψηλότερες θέσεις και των τριών πειραμάτων. Έτσι, φαίνεται ότι υπάρχει πράγματι ένας αριθμός αρχικών χαρακτηριστικών που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης ταχύτερης εξέλιξης της νόσου, ανεξάρτητα από το πόσο αυστηρό ή χαλαρό είναι το όριο για το πως ορίζεται η κλάση ταχείας εξέλιξης.

Πίνακας 42. Παράγοντες πρόβλεψης ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων κατά τη διάγνωση της νόσου Parkinson. Η σειρά κατάταξης δηλώνει την προγνωστική αξία.

Ποσοστό ασθενών στην κλάση ταχύτερης εξέλιξης	Προγνωστικοί παράγοντες ταχύτερης εξέλιξης συμπτωμάτων (κλίμακα αξιολόγησης)
Διαχωρισμός 5 τμημάτων (κλάση ταχείας εξέλιξης = Άνω 20%)	i. Toe tapping (MDS-UPDRS-III) ii. Falling asleep while watching TV (Epworth) iii. Rigidity at neck (MDS-UPDRS-III) iv. Handwriting (MDS-UPDRS-II) v. Facial expressions (MDS-UPDRS-III) vi. Fatigue (MDS-UPDRS-I) vii. Sentence repetition (MoCA) viii. Hoehn & Yahr stage (MDS-UPDRS-III) ix. Posture (MDS-UPDRS-III) x. Sleep problems (MDS-UPDRS-I)
Διαχωρισμός 10 τμημάτων (κλάση ταχείας εξέλιξης = Άνω 10%)	i. Falling asleep while watching TV (Epworth) ii. Aggressive dreams (REM sleep disorder) iii. Sleep problems (MDS-UPDRS-I) iv. Falling asleep, car passenger (Epworth) v. Toe tapping (MDS-UPDRS-III) vi. Parkinsonism (REM sleep disorder) vii. Leg agility (MDS-UPDRS-III) viii. Kinetic tremor, hands (MDS-UPDRS-III)
Διαχωρισμός 20 τμημάτων (κλάση ταχείας εξέλιξης = Άνω 5%)	i. Rigidity upper extremities (MDS-UPDRS-III) ii. Falling asleep, car passenger (Epworth) iii. Speech (MDS-UPDRS-III) iv. Falling asleep, watching TV (Epworth) v. Toe tapping (MDS-UPDRS-III) vi. Frequently disturbed sleep (REM sleep disorder) vii. Smell identification (UPSIT, olfactory test) viii. Hoehn & Yahr stage (MDS-UPDRS-III) ix. Leg agility (MDS-UPDRS-III) x. Muscle stretch reflexes, legs (neurological exam) xi. Delayed recall (MoCA) xii. Anxious mood (MDS-UPDRS-I) xiii. Fatigue (MDS-UPDRS-I)

Γενικεύοντας του εξαγόμενους δείκτες του Πίνακα 42 στις ευρύτερες κατηγορίες όπου ανήκουν, τα πιο ανησυχητικά συμπτώματα που βρέθηκαν κατά τα πρώτα στάδια της νόσου σε ασθενείς που εμφάνισαν μετέπειτα ταχύτερη εξέλιξη είναι:

- συμπτώματα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της μέρας,
- παρουσία κινητικών συμπτωμάτων στα κάτω άκρα,
- γνωστική εξασθένηση και ιδιαίτερα η εξασθένηση της μνήμης,
- πρώιμη εμφάνιση αξονικών συμπτωμάτων,
- προβλήματα και διαταραχές ύπνου, και
- αίσθημα κόπωσης.

Τέλος, από την αξιολόγηση του ανώτερου 5% των ασθενών με ταχύτερη εξέλιξη συμπτωμάτων, οι οποίοι αποτελούν τις πιο σίγουρες περιπτώσεις ταχείας εξέλιξης, αξίζει επίσης να αναφερθεί ο εντοπισμός προβλημάτων στην ομιλία, η δυσλειτουργιών των οσφρητικών οργάνων, αίσθημα άγχους και τα μειωμένα αντανακλαστικά.

Παράρτημα Γ. Προκαταρκτική μελέτη - Κανόνες πρόγνωσης ταχείας εξέλιξης

Μετά την εκτέλεση της ανάλυσης που παρουσιάστηκε στο Παράρτημα Β προέκυψε ένα σύνολο από κανόνων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση του φαινοτύπου ταχείας εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson [345]. Οι κανόνες με τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία παρουσιάζονται στον Πίνακα 43. Οι κανόνες είναι οργανωμένοι με βάση τον αριθμό των χαρακτηριστικών που εμπλέκονται στη λήψη της απόφασης, καθώς όσο μικρότερος είναι ο αριθμός των χαρακτηριστικών που απαιτούνται για την ενεργοποίηση ενός κανόνα, τόσο μεγαλύτερη είναι και η προγνωστική αξία που φέρουν τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι κανόνες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 43 υποστηρίζουν την ταξινόμηση των ασθενών στην κλάση υψηλού κίνδυνου ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων της νόσου (δηλ. αν οποιαδήποτε συνθήκη είναι αληθής τότε δηλώνεται πιθανότητα ταχείας εξέλιξης).

Σε σύγκριση με τη στατιστική ανάλυση των χαρακτηριστικών, το πλεονέκτημα της χρήσης τεχνικών μηχανικής μάθησης για την εξαγωγή προγνωστικών παραγόντων είναι ότι επιτρέπουν την εύκολη εκτέλεση πιο πολύπλοκων, πολυπαραμετρικών συσχετίσεων μεταξύ των διαθέσιμων χαρακτηριστικών. Όπως φαίνεται από τους κανόνες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 43, η λογική ταξινόμησης του αλγορίθμου RIPPER μπορεί να παράσχει λεπτομερείς πληροφορίες και ειδικές συνθήκες που πρέπει να πληρούνται για να ισχύσει ένας κανόνας. Η ερμηνεία αυτών των κανόνων μπορεί να γίνει πολύ εύκολα απευθείας από το ιατρικό προσωπικό, χωρίς να απαιτείται η συνεισφορά και ερμηνεία των αποτελεσμάτων από ειδικούς στην εξόρυξη δεδομένων. Επιπλέον, το επίπεδο λεπτομέρειας που προκύπτει μπορεί να παρέχει νέες συσχετίσεις μεταξύ παραγόντων που ίσως να μην θεωρούνταν μεμονωμένα ότι έχουν ιδιαίτερη προγνωστική αξία.

Πίνακας 43. Κανόνες ταξινόμησης του αλγορίθμου RIPPER που δηλώνουν την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ταχύτερης εξέλιξης των συμπτωμάτων μετά τη διάγνωση της νόσου Parkinson.

Κανόνες πρόγνωσης ταχύτερης εξέλιξης συμπτωμάτων		
AN MDS-UPDRS: Toe tapping $\geq$ <i>Mild</i>	AN MoCA: Delayed recall velvet == <i>0</i> H MoCA: Verbal fluency == <i>0</i>	AN MDS-UPDRS: Body bradykinesia $\geq$ <i>Slight</i> KAI MDS-UPDRS: Consistency of rest tremor == <i>Slight</i> KAI ESS: Doze watching TV $>$ <i>Slight</i> <i>Chance</i>
AN UPSIT: Total score $\leq$ 16	AN ESS: Doze as passenger in car for 1hour == <i>High</i> <i>Chance</i> H ESS: Doze sitting inactive in public place $\geq$ <i>Moderate</i> <i>Chance</i>	AN MDS-UPDRS: Toe tapping $\geq$ <i>Slight</i> KAI UPSIT: Total score $\leq$ 28 H MoCA: Verbal fluency == <i>0</i> H RBDSQ: Dreams with aggressive/action-packed content == <i>Yes</i>
AN MDS-UPDRS: Body bradykinesia $\geq$ <i>Moderate</i>	AN ESS: Doze watching TV $\geq$ <i>Slight</i> <i>Chance</i> KAI MDS-UPDRS: Toe tapping $\geq$ <i>Slight</i> H RBDSQ: Sudden limb movement == <i>Yes</i>	AN MoCA: Delayed recall velvet == <i>0</i> KAI MDS-UPDRS: Urinary problems $\geq$ <i>Slight</i> H MDS-UPDRS: Speech $\geq$ <i>Slight</i> H MoCA: Verbal fluency == <i>0</i>
AN Neurological Exam: Legs sensation == <i>Abnormal</i>	AN MDS-UPDRS: Toe tapping $\geq$ <i>Slight</i> KAI MoCA: Delayed recall velvet == <i>0</i>	AN MDS-UPDRS: Speech $\geq$ <i>Slight</i> KAI MoCA: Verbal fluency == <i>0</i> H MoCA: Delayed recall velvet == <i>0</i>
AN MDS-UPDRS: Saliva & drooling $\geq$ <i>Moderate</i>	AN UPSIT: Total score $\leq$ 25 KAI MDS-UPDRS: Anxious mood $\geq$ <i>Slight</i> H MDS-UPDRS: Toe tapping $\geq$ <i>Slight</i>	AN MDS-UPDRS: Urinary problems $\geq$ <i>Slight</i> KAI MoCA: Verbal fluency == <i>0</i> H MDS-UPDRS: Body bradykinesia == <i>Slight</i> H MDS-UPDRS: Anxious mood == <i>Slight</i>
AN MDS-UPDRS: Speech $\geq$ <i>Slight</i>	AN MDS-UPDRS: Saliva & drooling == <i>Slight</i> KAI UPSIT: Total score $\leq$ 22 H ESS: Doze watching TV $\geq$ <i>Slight</i> <i>Chance</i>	AN ESS: Doze watching TV == <i>Slight</i> <i>Chance</i> KAI MDS-UPDRS: Saliva & drooling $\geq$ <i>Slight</i> H MDS-UPDRS: Anxious mood $\geq$ <i>Slight</i>
AN MDS-UPDRS: Urinary problems $\geq$ <i>Slight</i>	AN MDS-UPDRS: Body bradykinesia $\geq$ <i>Slight</i> KAI MDS-UPDRS: Speech $\geq$ <i>Slight</i> H MDS-UPDRS: Urinary problems $\geq$ <i>Slight</i>	AN ESS: Doze watching TV $\geq$ <i>Slight</i> <i>Chance</i> KAI MDS-UPDRS: Consistency of rest tremor $>$ <i>Slight</i> KAI MDS-UPDRS: Cognitive impairment $>$ <i>Slight</i>
AN MDS-UPDRS: Anxious Mood $\geq$ <i>Mild</i>	AN ESS: Doze as passenger in car for 1hour == <i>Slight</i> <i>Chance</i> KAI MDS-UPDRS: Speech $\geq$ <i>Slight</i> H UPSIT: Total score $\leq$ 25	AN MDS-UPDRS: Saliva & drooling $\leq$ <i>Moderate</i> KAI MoCA: Verbal fluency == <i>0</i> KAI MDS-UPDRS: Urinary problems $\geq$ <i>Slight</i> H MDS-UPDRS: Consistency of rest tremor $\geq$ <i>Slight</i> H MDS-UPDRS: Toe tapping $\geq$ <i>Slight</i>
AN RBDSQ: Dreams with aggressive/action-packed content == <i>Yes</i>	AN MDS-UPDRS: Cognitive impairment $\geq$ <i>Slight</i> KAI UPSIT: Total score $\leq$ 18 H MDS-UPDRS: Urinary problems $\geq$ <i>Slight</i>	AN MDS-UPDRS: Consistency of rest tremor $\geq$ <i>Slight</i> KAI MoCA: Delayed recall velvet == <i>0</i> KAI MoCA: Verbal fluency == <i>0</i>

* Για κάθε συνθήκη ισχύει “**ΤΟΤΕ** κλάση=ταχεία εξέλιξη”.

MDS-UPDRS=Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, RBDSQ=REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire, ESS=Epworth Sleepiness Scale, MoCA=Montreal Cognitive Assessment.

Βιβλιογραφία

- [1] S. Herculano-Houzel, "The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain," (in eng), *Frontiers in human neuroscience*, vol. 3, pp. 31-31, 2009.
- [2] R. Carter, *The Human Brain Book: An Illustrated Guide to its Structure, Function, and Disorders*. DK Publishing, 2009.
- [3] F. A. C. Azevedo *et al.*, "Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain," vol. 513, no. 5, pp. 532-541, 2009.
- [4] M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso, *Neuroscience*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [5] H. Damasio, *Human brain anatomy in computerized images*. Oxford university press, 2005.
- [6] T. Wheelock, "An Introduction To Human Neuroanatomy," *Harvard Brain Tissue Resource Center, McLean Hospital, Belmont, MA 02478, 1-800-BRAIN BANK*, 2014.
- [7] M. W. Halterman, "Neuroscience, 3rd Edition," vol. 64, no. 4, pp. 769-769-a, 2005.
- [8] H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, and J. J. N. C. f. B. I. Darnell, Bookshelf, "Molecular cell biology 4th edition," 2000.
- [9] E. H. Reynolds and J. V. Kinnier Wilson, "Psychoses of epilepsy in Babylon: The oldest account of the disorder," *Epilepsia*, vol. 49, no. 9, pp. 1488-1490, 2008.
- [10] J. V. K. Wilson and E. H. Reynolds, "Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy," *Medical History*, vol. 34, no. 2, pp. 185-198, 2012.
- [11] R. S. Fisher *et al.*, "ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 475-482, 2014.
- [12] R. S. Fisher *et al.*, "Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology," *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 522-530, 2017.
- [13] A. Poduri and D. Lowenstein, "Epilepsy genetics—past, present, and future," *Current Opinion in Genetics & Development*, vol. 21, no. 3, pp. 325-332, 2011/06/01/ 2011.
- [14] C. Dravet and H. Oguni, "Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy)," (in eng), *Handb Clin Neurol*, vol. 111, pp. 627-33, 2013.
- [15] M. Mantegazza, R. Rusconi, and S. Cestè, "Mutations of Ion Channels in Genetic Epilepsies," in *Epilepsy Towards the Next Decade: New Trends and Hopes in Epileptology*, P. Striano, Ed. Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 15-34.
- [16] J. Wang *et al.*, "Epilepsy-associated genes," *Seizure*, vol. 44, pp. 11-20, 2017/01/01/ 2017.
- [17] A. Agrawal, J. Timothy, L. Pandit, and M. Manju, "Post-traumatic epilepsy: An overview," *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 108, no. 5, pp. 433-439, 2006/07/01/ 2006.
- [18] A. M. Salazar and J. Grafman, "Chapter 33 - Post-traumatic epilepsy: clinical clues to pathogenesis and paths to prevention," in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 128, J. Grafman and A. M. Salazar, Eds.: Elsevier, 2015, pp. 525-538.
- [19] L. M. Lynam *et al.*, "Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: A retrospective review," *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 109, no. 7, pp. 634-638, 2007/09/01/ 2007.
- [20] M. S. M. van Breemen, E. B. Wilms, and C. J. Vecht, "Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management," *The Lancet Neurology*, vol. 6, no. 5, pp. 421-430, 2007/05/01/ 2007.
- [21] M. F. Shamji, E. C. Fric-Shamji, and B. G. Benoit, "Brain tumors and epilepsy:

- pathophysiology of peritumoral changes," *Neurosurgical Review*, vol. 32, no. 3, pp. 275-285, 2009/07/01 2009.
- [22] J. Burn, M. Dennis, J. Bamford, P. Sandercock, D. Wade, and C. Warlow, "Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire community stroke project," vol. 315, no. 7122, pp. 1582-1587, 1997.
 - [23] C. Zhang *et al.*, "Risk factors for post-stroke seizures: A systematic review and meta-analysis," *Epilepsy Research*, vol. 108, no. 10, pp. 1806-1816, 2014/12/01/ 2014.
 - [24] P. K. Myint, E. F. A. Staufenberg, and K. Sabanathan, "Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy," vol. 82, no. 971, pp. 568-572, 2006.
 - [25] H. Yang, G. Rajah, A. Guo, Y. Wang, and Q. Wang, "Pathogenesis of epileptic seizures and epilepsy after stroke," *Neurological Research*, vol. 40, no. 6, pp. 426-432, 2018/06/03 2018.
 - [26] A. Vezzani *et al.*, "Infections, inflammation and epilepsy," *Acta Neuropathologica*, vol. 131, no. 2, pp. 211-234, 2016/02/01 2016.
 - [27] H. Berger, "Das Elektrenkephalogramm des Menschen und seine Deutung," *Naturwissenschaften*, journal article vol. 25, no. 18, pp. 288-288, April 01 1937.
 - [28] E. D. Adrian and B. H. Matthews, "The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man," *Brain*, vol. 57, no. 4, pp. 355-385, 1934.
 - [29] E. Niedermeyer and F. L. da Silva, *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 - [30] I. M. Colrain, S. Turlington, and F. C. Baker, "Impact of Alcoholism on Sleep Architecture and EEG Power Spectra in Men and Women," *Sleep*, vol. 32, no. 10, pp. 1341-1352, 2009.
 - [31] J. Britton *et al.*, *Electroencephalography (EEG): An introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants*. American Epilepsy Society, Chicago, 2016.
 - [32] K. E. Misulis, *Atlas of EEG, seizure semiology, and management*. Oxford University Press, 2013.
 - [33] L. V. Marcuse, M. C. Fields, and J. J. Yoo, *Rowan's Primer of EEG E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2015.
 - [34] J. Onton, A. Delorme, and S. Makeig, "Frontal midline EEG dynamics during working memory," (in eng), *Neuroimage*, vol. 27, no. 2, pp. 341-56, Aug 15 2005.
 - [35] H. Mizuhara, L. Q. Wang, K. Kobayashi, and Y. Yamaguchi, "A long-range cortical network emerging with theta oscillation in a mental task," (in eng), *Neuroreport*, vol. 15, no. 8, pp. 1233-8, Jun 7 2004.
 - [36] B. Schack, W. Klimesch, and P. Sauseng, "Phase synchronization between theta and upper alpha oscillations in a working memory task," (in eng), *Int J Psychophysiol*, vol. 57, no. 2, pp. 105-14, Aug 2005.
 - [37] K. D. Rana and L. M. Vaina, "Functional Roles of 10 Hz Alpha-Band Power Modulating Engagement and Disengagement of Cortical Networks in a Complex Visual Motion Task," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 10, p. e107715, 2014.
 - [38] Y. Zhang, Y. Chen, S. L. Bressler, and M. Ding, "Response preparation and inhibition: The role of the cortical sensorimotor beta rhythm," *Neuroscience*, vol. 156, no. 1, pp. 238-246, 07/08 2008.
 - [39] J. S. George, J. Strunk, R. Mak-McCully, M. Houser, H. Poizner, and A. R. Aron, "Dopaminergic therapy in Parkinson's disease decreases cortical beta band coherence in the resting state and increases cortical beta band power during executive control()," *NeuroImage : Clinical*, vol. 3, pp. 261-270, 2013.
 - [40] X. Jia and A. Kohn, "Gamma Rhythms in the Brain," *PLoS Biology*, vol. 9, no. 4, p. e1001045, 04/12 2011.
 - [41] J. A. Cardin *et al.*, "Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls

- sensory responses," (in eng), *Nature*, vol. 459, no. 7247, pp. 663-7, Jun 4 2009.
- [42] M. A. Whittington, M. O. Cunningham, F. E. LeBeau, C. Racca, and R. D. Traub, "Multiple origins of the cortical gamma rhythm," (in eng), *Dev Neurobiol*, vol. 71, no. 1, pp. 92-106, Jan 1 2011.
 - [43] P. J. Uhlhaas and W. Singer, "Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology," (in eng), *Neuron*, vol. 52, no. 1, pp. 155-68, Oct 5 2006.
 - [44] J. S. Duncan, G. P. Winston, M. J. Koepp, and S. Ourselin, "Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery," *The Lancet Neurology*, vol. 15, no. 4, pp. 420-433, 2016.
 - [45] R. P. Gregory, T. Oates, and R. T. Merry, "Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training," (in eng), *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 86, no. 1, pp. 75-7, Jan 1993.
 - [46] A. C. Grant, L. Chau, K. Arya, and M. Schneider, "Prevalence of epileptiform discharges in healthy 11- and 12-year-old children," *Epilepsy & Behavior*, vol. 62, pp. 53-56, 2016/09/01/ 2016.
 - [47] G. B. Cavazzuti, L. Cappella, and A. Nalin, "Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children," (in eng), *Epilepsia*, vol. 21, no. 1, pp. 43-55, Feb 1980.
 - [48] O. Eeg-Olofsson, I. Petersén, and U. Selldén, "The Development of the Electroencephalogram in Normal Children from the Age of 1 Through 15 Years – Paroxysmal activity," (in En), *Neuropediatrics*, vol. 2, no. 04, pp. 375-404, 1971.
 - [49] D. S. Goodin and M. J. Aminoff, "Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy?," (in eng), *Lancet*, vol. 1, no. 8381, pp. 837-9, Apr 14 1984.
 - [50] C. D. Binnie and H. Stefan, "Modern electroencephalography: its role in epilepsy management," *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, no. 10, pp. 1671-1697, 1999/10/01/ 1999.
 - [51] R. Mani, H. Arif, L. J. Hirsch, E. E. Gerard, and S. M. LaRoche, "Interrater reliability of ICU EEG research terminology," (in eng), *J Clin Neurophysiol*, vol. 29, no. 3, pp. 203-12, Jun 2012.
 - [52] J. J. Halford *et al.*, "Inter-rater agreement on identification of electrographic seizures and periodic discharges in ICU EEG recordings," *Clinical Neurophysiology*, vol. 126, no. 9, pp. 1661-1669, 2015.
 - [53] H. E. Ronner, S. C. Ponten, C. J. Stam, and B. M. J. Uitdehaag, "Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizures in comatose patients," *Seizure - European Journal of Epilepsy*, vol. 18, no. 4, pp. 257-263, 2009.
 - [54] K. M. Tsiouris, A. T. Tzallas, S. Markoula, D. Koutsouris, S. Konitsiotis, and D. I. Fotiadis, "A review of automated methodologies for the detection of epileptic episodes using long-term EEG signals," in *Handbook of research on trends in the diagnosis and treatment of chronic conditions*: IGI Global, 2016, pp. 231-261.
 - [55] P. Dugan, C. Carlson, J. Bluvstein, D. J. Chong, D. Friedman, and H. E. Kirsch, "Auras in generalized epilepsy," vol. 83, no. 16, pp. 1444-1449, 2014.
 - [56] K. Gadhoumi, J.-M. Lina, F. Mormann, and J. Gotman, "Seizure prediction for therapeutic devices: A review," *Journal of neuroscience methods*, vol. 260, pp. 270-282, 2016.
 - [57] K. Fujiwara *et al.*, "Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 63, no. 6, pp. 1321-1332, 2016.
 - [58] M. J. Cook *et al.*, "Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study," *The Lancet Neurology*, vol. 12, no. 6, pp. 563-571, 2013/06/01/ 2013.
 - [59] R. Fisher *et al.*, "Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for

- treatment of refractory epilepsy," (in eng), *Epilepsia*, vol. 51, no. 5, pp. 899-908, May 2010.
- [60] F. Mormann, R. G. Andrzejak, C. E. Elger, and K. Lehnertz, "Seizure prediction: the long and winding road," (in eng), *Brain*, vol. 130, no. Pt 2, pp. 314-33, Feb 2007.
 - [61] W. Poewe *et al.*, "Parkinson disease," (in eng), *Nat Rev Dis Primers*, vol. 3, p. 17013, Mar 23 2017.
 - [62] J. Parkinson, "An Essay on Shaking Palsy," *London: Whittingham and Rowland Sherwood, Neely and Jones*, 1817.
 - [63] T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolkis, and T. D. L. Steeves, "The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis," vol. 29, no. 13, pp. 1583-1590, 2014.
 - [64] D. Backstrom *et al.*, "Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease: A population-based study," (in eng), *Neurology*, vol. 91, no. 22, pp. e2045-e2056, Nov 27 2018.
 - [65] R. Erro *et al.*, "The heterogeneity of early Parkinson's disease: a cluster analysis on newly diagnosed untreated patients," (in eng), *PLoS One*, vol. 8, no. 8, p. e70244, 2013.
 - [66] D. Berg *et al.*, "MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease," (in eng), *Mov Disord*, vol. 30, no. 12, pp. 1600-11, Oct 2015.
 - [67] C. Pont-Sunyer *et al.*, "The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study)," (in eng), *Mov Disord*, vol. 30, no. 2, pp. 229-37, Feb 2015.
 - [68] I. Litvan *et al.*, "MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI," (in eng), *Mov Disord*, vol. 26, no. 10, pp. 1814-24, Aug 15 2011.
 - [69] D. Muslimović, B. Post, J. D. Speelman, and B. Schmand, "Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease," vol. 65, no. 8, pp. 1239-1245, 2005.
 - [70] J. Hoogland *et al.*, "Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia," vol. 32, no. 7, pp. 1056-1065, 2017.
 - [71] D. Aarsland, K. Andersen, J. P. Larsen, A. Lolk, H. Nielsen, and P. Kragh-Sørensen, "Risk of dementia in Parkinson's disease," *A community-based, prospective study*, vol. 56, no. 6, pp. 730-736, 2001.
 - [72] R. G. Brown *et al.*, "Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease," vol. 82, no. 7, pp. 803-809, 2011.
 - [73] D. Weintraub *et al.*, "Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease," vol. 30, no. 7, pp. 919-927, 2015.
 - [74] K. Dujardin *et al.*, "Apathy in untreated early-stage Parkinson disease: Relationship with other non-motor symptoms," vol. 29, no. 14, pp. 1796-1801, 2014.
 - [75] R. N. Taddei, S. Cankaya, S. Dhaliwal, and K. R. Chaudhuri, "Management of Psychosis in Parkinson's Disease: Emphasizing Clinical Subtypes and Pathophysiological Mechanisms of the Condition," (in eng), *Parkinsons Dis*, vol. 2017, p. 3256542, 2017.
 - [76] G. Fénelon, T. Soulas, F. Zenasni, and L. C. de Langavant, "The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: A cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria," vol. 25, no. 6, pp. 763-766, 2010.
 - [77] J. Pagonabarraga *et al.*, "Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase," vol. 31, no. 1, pp. 45-52, 2016.
 - [78] D. Weintraub *et al.*, "Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients," *Archives of Neurology*, vol. 67, no. 5, pp. 589-595, 2010.
 - [79] D. Verbaan, S. M. van Rooden, M. Visser, J. Marinus, and J. J. van Hilten, "Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease," vol. 23, no. 1, pp. 35-41, 2008.
 - [80] E. De Pablo-Fernandez, C. Tur, T. Revesz, A. J. Lees, J. L. Holton, and T. T. Warner,

- "Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease," (in eng), *JAMA Neurol*, vol. 74, no. 8, pp. 970-976, Aug 1 2017.
- [81] M. Asahina, E. Vichayanrat, D. A. Low, V. Iodice, and C. J. Mathias, "Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology," vol. 84, no. 6, pp. 674-680, 2013.
- [82] A. Merola *et al.*, "Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study," *Movement Disorders*, vol. 33, no. 3, pp. 391-397, 2018.
- [83] S. J. Chinta and J. K. Andersen, "Dopaminergic neurons," (in eng), *The international journal of biochemistry & cell biology*, vol. 37, no. 5, pp. 942-946, 2005/05// 2005.
- [84] U. o. Wisconsin–Madison. *Neuroanatomy: Motor systems - Basal ganglia*.
- [85] A. Nambu, "A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop," (in eng), *Progress in brain research*, vol. 143, pp. 461-466, 2004 2004.
- [86] M. R. Picciotto, M. J. Higley, and Y. S. Mineur, "Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior," (in eng), *Neuron*, vol. 76, no. 1, pp. 116-29, Oct 4 2012.
- [87] D. J. Wile *et al.*, "Serotonin and dopamine transporter PET changes in the premotor phase of LRRK2 parkinsonism: cross-sectional studies," *The Lancet Neurology*, vol. 16, no. 5, pp. 351-359, 2017/05/01/ 2017.
- [88] A. Iranzo *et al.*, "Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study," *The Lancet Neurology*, vol. 10, no. 9, pp. 797-805, 2011/09/01/ 2011.
- [89] R. M. Bonelli and J. L. Cummings, "Frontal-subcortical circuitry and behavior," (in eng), *Dialogues in clinical neuroscience*, vol. 9, no. 2, pp. 141-151, 2007.
- [90] I. Opris *et al.*, "Closing the loop in primate prefrontal cortex: inter-laminar processing," (in English), *Original Research* vol. 6, no. 88, 2012-November-22 2012.
- [91] P. Fettes, L. Schulze, and J. Downar, "Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Orbitofrontal Cortex: Promising Therapeutic Targets in Psychiatric Illness," (in English), *Review* vol. 11, no. 25, 2017-April-27 2017.
- [92] M. G. Spillantini, M. L. Schmidt, V. M. Y. Lee, J. Q. Trojanowski, R. Jakes, and M. Goedert, "α-Synuclein in Lewy bodies," *Nature*, vol. 388, no. 6645, pp. 839-840, 1997/08/01 1997.
- [93] G. M. Halliday, J. L. Holton, T. Revesz, and D. W. Dickson, "Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies," *Acta Neuropathologica*, vol. 122, no. 2, pp. 187-204, 2011/08/01 2011.
- [94] H. Braak, J. R. Bohl, C. M. Müller, U. Rüb, R. A. I. de Vos, and K. Del Tredici, "Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered," vol. 21, no. 12, pp. 2042-2051, 2006.
- [95] K. Kosaka, K. Tsuchiya, and M. Yoshimura, "Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases," (in eng), *Clin Neuropathol*, vol. 7, no. 6, pp. 299-305, Nov-Dec 1988.
- [96] H. Braak, K. D. Tredici, U. Rüb, R. A. I. de Vos, E. N. H. Jansen Steur, and E. Braak, "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease," *Neurobiology of Aging*, vol. 24, no. 2, pp. 197-211, 2003/03/01/ 2003.
- [97] H. McCann, H. Cartwright, and G. M. Halliday, "Neuropathology of α-synuclein propagation and braak hypothesis," vol. 31, no. 2, pp. 152-160, 2016.
- [98] M. Sharman *et al.*, "Parkinson's disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity," vol. 28, no. 4, pp. 447-454, 2013.
- [99] C. D. Hacker, J. S. Perlmutter, S. R. Criswell, B. M. Ances, and A. Z. Snyder, "Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease," *Brain*, vol. 135, no. 12, pp. 3699-3711, 2012.
- [100] F. Esposito *et al.*, "Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-

- naïve patients with Parkinson's disease by levodopa," *Brain*, vol. 136, no. 3, pp. 710-725, 2013.
- [101] D. Caligiore *et al.*, "Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex," *The Cerebellum*, vol. 16, no. 1, pp. 203-229, 2017/02/01 2017.
 - [102] R. C. Helmich, M. J. Janssen, W. J. Oyen, B. R. Bloem, and I. Toni, "Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor," (in eng), *Ann Neurol*, vol. 69, no. 2, pp. 269-81, Feb 2011.
 - [103] B. W. Fling, R. G. Cohen, M. Mancini, J. G. Nutt, D. A. Fair, and F. B. Horak, "Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait," *Brain*, vol. 136, no. 8, pp. 2405-2418, 2013.
 - [104] V. S. Kostić *et al.*, "Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease," vol. 75, no. 10, pp. 857-863, 2010.
 - [105] P. Remy, M. Doder, A. Lees, N. Turjanski, and D. Brooks, "Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system," *Brain*, vol. 128, no. 6, pp. 1314-1322, 2005.
 - [106] J. G. Goldman *et al.*, "Visuoperceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations," *Brain*, vol. 137, no. 3, pp. 849-859, 2014.
 - [107] E. Mak *et al.*, "Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study," *Brain*, vol. 138, no. 10, pp. 2974-2986, 2015.
 - [108] C. M. Lill, "Genetics of Parkinson's disease," *Molecular and Cellular Probes*, vol. 30, no. 6, pp. 386-396, 2016/12/01/ 2016.
 - [109] C. Marras *et al.*, "Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force," vol. 31, no. 4, pp. 436-457, 2016.
 - [110] M. A. Nalls *et al.*, "Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease," (in eng), *Nat Genet*, vol. 46, no. 9, pp. 989-93, Sep 2014.
 - [111] J. Langston, P. Ballard, J. Tetrud, and I. Irwin, "Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis," vol. 219, no. 4587, pp. 979-980, 1983.
 - [112] G. Pezzoli and E. Cereda, "Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease," vol. 80, no. 22, pp. 2035-2041, 2013.
 - [113] S. M. Goldman, "Environmental Toxins and Parkinson's Disease," vol. 54, no. 1, pp. 141-164, 2014.
 - [114] M. G. Weisskopf *et al.*, "Polychlorinated biphenyls in prospectively collected serum and Parkinson's disease risk," vol. 27, no. 13, pp. 1659-1665, 2012.
 - [115] B. Ritz *et al.*, "Pooled Analysis of Tobacco Use and Risk of Parkinson Disease," *Archives of Neurology*, vol. 64, no. 7, pp. 990-997, 2007.
 - [116] N. Palacios *et al.*, "Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women," vol. 27, no. 10, pp. 1276-1282, 2012.
 - [117] V. Bellou, L. Belbasis, I. Tzoulaki, E. Evangelou, and J. P. Ioannidis, "Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses," (in eng), *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 23, pp. 1-9, Feb 2016.
 - [118] J. T. Greenamyre, T. B. Sherer, R. Betarbet, and A. V. Panov, "Complex I and Parkinson's Disease," vol. 52, no. 3-5, pp. 135-141, 2001.
 - [119] F. Cicchetti, J. Drouin-Ouellet, and R. E. Gross, "Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models?," (in eng), *Trends Pharmacol Sci*, vol. 30, no. 9, pp. 475-83, Sep 2009.
 - [120] M. P. Giannoccaro, C. La Morgia, G. Rizzo, and V. Carelli, "Mitochondrial DNA and primary mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease," vol. 32, no. 3, pp. 346-363,

- 2017.
- [121] D. Sulzer, "Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease," *Trends in Neurosciences*, vol. 30, no. 5, pp. 244-250, 2007/05/01/ 2007.
 - [122] G. DeMaagd and A. Philip, "Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis," (in eng), *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, vol. 40, no. 8, pp. 504-532, 2015/08// 2015.
 - [123] M. J. Barrett, J. C. Blair, S. A. Sperling, M. E. Smolkin, and T. J. Druzgal, "Baseline symptoms and basal forebrain volume predict future psychosis in early Parkinson disease," *Neurology*, p. 10.1212/WNL.0000000000005421, 2018.
 - [124] A. H. Rajput, M. L. Rajput, L. W. Ferguson, and A. Rajput, "Baseline motor findings and Parkinson disease prognostic subtypes," vol. 89, no. 2, pp. 138-143, 2017.
 - [125] M. Rolinski *et al.*, "REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson's disease," *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, vol. 85, no. 5, pp. 560-566, 2014.
 - [126] S.-M. Fereshtehnejad and R. B. Postuma, "Subtypes of Parkinson's Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression?," *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol. 17, no. 4, p. 34, 2017/03/21 2017.
 - [127] C. R. Baumann, U. Held, P. O. Valko, M. Wienecke, and D. Waldvogel, "Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson's disease are linked to motor and nonmotor progression," vol. 29, no. 2, pp. 207-213, 2014.
 - [128] M. M. Hoehn and M. D. Yahr, "Parkinsonism: onset, progression and mortality," (in eng), *Neurology*, vol. 17, no. 5, pp. 427-42, May 1967.
 - [129] C. G. Goetz *et al.*, "Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations," (in eng), *Mov Disord*, vol. 19, no. 9, pp. 1020-8, Sep 2004.
 - [130] Y. J. Zhao *et al.*, "Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times," (in eng), *Mov Disord*, vol. 25, no. 6, pp. 710-6, Apr 30 2010.
 - [131] C. G. Goetz *et al.*, "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results," *Movement disorders*, vol. 23, no. 15, pp. 2129-2170, 2008.
 - [132] "Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations," *Movement Disorders*, vol. 18, no. 7, pp. 738-750, 2003.
 - [133] P. S. Group, "Effects of Tocopherol and Deprenyl on the Progression of Disability in Early Parkinson's Disease," vol. 328, no. 3, pp. 176-183, 1993.
 - [134] Kieburtz, "Effect of lazabemide on the progression of disability in early Parkinson's disease," vol. 40, no. 1, pp. 99-107, 1996.
 - [135] C. W. Shults *et al.*, "Effects of Coenzyme Q10 in Early Parkinson Disease: Evidence of Slowing of the Functional Decline," *Archives of Neurology*, vol. 59, no. 10, pp. 1541-1550, 2002.
 - [136] P. S. Group, "A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease: The TEMPO Study," *Archives of Neurology*, vol. 59, no. 12, pp. 1937-1943, 2002.
 - [137] P. S. Group, "Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease," vol. 351, no. 24, pp. 2498-2508, 2004.
 - [138] C. W. Olanow *et al.*, "TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial," *The Lancet Neurology*, vol. 5, no. 12, pp. 1013-1020, 2006/12/01/ 2006.
 - [139] P. S. G. P. Investigators, "Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease," vol. 69, no. 15, pp. 1480-1490, 2007.
 - [140] A. Schrag, R. Dodel, A. Spottke, B. Bornschein, U. Siebert, and N. P. Quinn, "Rate of

- clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study," vol. 22, no. 7, pp. 938-945, 2007.
- [141] S. Ramgopal *et al.*, "Seizure detection, seizure prediction, and closed-loop warning systems in epilepsy," *Epilepsy & behavior*, vol. 37, pp. 291-307, 2014.
 - [142] M. E. Saab and J. Gotman, "A system to detect the onset of epileptic seizures in scalp EEG," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 2, pp. 427-442, 2005/02/01/ 2005.
 - [143] S. R. Mathieson *et al.*, "Validation of an automated seizure detection algorithm for term neonates," *Clinical Neurophysiology*, vol. 127, no. 1, pp. 156-168, 2016/01/01/ 2016.
 - [144] A. TEMKO, G. BOYLAN, W. MARNANE, and G. LIGHTBODY, "ROBUST NEONATAL EEG SEIZURE DETECTION THROUGH ADAPTIVE BACKGROUND MODELING," *International Journal of Neural Systems*, vol. 23, no. 04, p. 1350018, 2013.
 - [145] J. Gotman, "Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG," *Clinical Neurophysiology*, vol. 54, no. 5, pp. 530-540, 1982.
 - [146] J. Gotman, "Automatic seizure detection: improvements and evaluation," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 76, no. 4, pp. 317-324, 1990/10/01/ 1990.
 - [147] R. Hopfengärtner, F. Kerling, V. Bauer, and H. Stefan, "An efficient, robust and fast method for the offline detection of epileptic seizures in long-term scalp EEG recordings," *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, no. 11, pp. 2332-2343, 2007/11/01/ 2007.
 - [148] R. Hopfengärtner *et al.*, "Automatic seizure detection in long-term scalp EEG using an adaptive thresholding technique: A validation study for clinical routine," *Clinical Neurophysiology*, vol. 125, no. 7, pp. 1346-1352, 2014/07/01/ 2014.
 - [149] J. Mitra *et al.*, "A Multistage System for the Automated Detection of Epileptic Seizures in Neonatal Electroencephalography," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 26, no. 4, pp. 218-226, 2009.
 - [150] S. B. Wilson, M. L. Scheuer, R. G. Emerson, and A. J. Gabor, "Seizure detection: evaluation of the Reveal algorithm," *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, no. 10, pp. 2280-2291, 2004/10/01/ 2004.
 - [151] A. Sierra-Marcos, M. L. Scheuer, and A. O. Rossetti, "Seizure detection with automated EEG analysis: A validation study focusing on periodic patterns," *Clinical Neurophysiology*, vol. 126, no. 3, pp. 456-462, 2015/03/01/ 2015.
 - [152] K. M. Kelly *et al.*, "Assessment of a scalp EEG-based automated seizure detection system," *Clinical Neurophysiology*, vol. 121, no. 11, pp. 1832-1843, 2010/11/01/ 2010.
 - [153] F. Fürbass *et al.*, "Prospective multi-center study of an automatic online seizure detection system for epilepsy monitoring units," *Clinical Neurophysiology*, vol. 126, no. 6, pp. 1124-1131, 2015/06/01/ 2015.
 - [154] K. M. Tsiouris, S. Markoula, S. Konitsiotis, D. D. Koutsouris, and D. I. Fotiadis, "A robust unsupervised epileptic seizure detection methodology to accelerate large EEG database evaluation," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 40, pp. 275-285, 2018/02/01/ 2018.
 - [155] S. Noachtar and A. S. Peters, "Semiology of epileptic seizures: a critical review," *Epilepsy & Behavior*, vol. 15, no. 1, pp. 2-9, 2009.
 - [156] R. A. Hrachovy and J. D. Frost Jr, "The EEG in selected generalized seizures," *Journal of clinical neurophysiology*, vol. 23, no. 4, pp. 312-332, 2006.
 - [157] A. H. Shoeb and J. V. Guttag, "Application of machine learning to epileptic seizure detection," in *Proceedings of the 27th International Conference on Machine Learning (ICML-10)*, 2010, pp. 975-982.
 - [158] R. Meier, H. Dittrich, A. Schulze-Bonhage, and A. Aertsen, "Detecting epileptic seizures in long-term human EEG: a new approach to automatic online and real-time detection

- and classification of polymorphic seizure patterns," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 25, no. 3, pp. 119-131, 2008.
- [159] S. Smith, "EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 76, no. suppl 2, pp. ii2-ii7, 2005.
 - [160] S. Nasehi and H. Pourghassem, "Seizure detection algorithms based on analysis of EEG and ECG signals: A survey," *Neurophysiology*, vol. 44, no. 2, pp. 174-186, 2012.
 - [161] U. R. Acharya, S. V. Sree, G. Swapna, R. J. Martis, and J. S. Suri, "Automated EEG analysis of epilepsy: a review," *Knowledge-Based Systems*, vol. 45, pp. 147-165, 2013.
 - [162] M. Akay, *Time Frequency and Wavelets in Biomedical Signal Processing*. IEEE press series in Biomedical Engineering, 1998.
 - [163] N. E. Huang *et al.*, "The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis," *Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 454, no. 1971, pp. 903-995, 1998.
 - [164] K. M. Tsiouris, S. Konitsiotis, S. Markoula, G. Rigas, D. D. Koutsouris, and D. I. Fotiadis, "Unsupervised detection of epileptic seizures from EEG signals: A channel-specific analysis of long-term recordings," in *2018 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, 2018, pp. 92-95.
 - [165] R. W. Homan, J. Herman, P. J. E. Purdy, and c. neurophysiology, "Cerebral location of international 10–20 system electrode placement," vol. 66, no. 4, pp. 376-382, 1987.
 - [166] "CHB-MIT Scalp EEG Database," *Physionet.org*, 2018.
 - [167] I. Obeid and J. Picone, "The Temple University Hospital EEG Data Corpus," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, p. 196, 05/13, 2016.
 - [168] V. Shah *et al.*, "The Temple University Hospital Seizure Detection Corpus," *arXiv preprint arXiv:1801.08085*, 2018.
 - [169] K. M. Tsiouris, S. Konitsiotis, S. Markoula, D. D. Koutsouris, and D. I. Fotiadis, "An Unsupervised Methodology for the Detection of Epileptic Seizures Using EEG Signals: A Multi-Dataset Evaluation," in *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 3390-3393, 2018.
 - [170] K. M. Tsiouris, S. Konitsiotis, D. D. Koutsouris, and D. I. Fotiadis, "Unsupervised Seizure Detection based on Rhythmical Activity and Spike Detection in EEG Signals," in *2019 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, pp. 1-4, 2019.
 - [171] E. K. S. Louis *et al.*, "The Normal EEG," in *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants [Internet]: American Epilepsy Society*, 2016.
 - [172] S. Li, W. Zhou, Q. Yuan, and Y. Liu, "Seizure prediction using spike rate of intracranial EEG," (in eng), *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, vol. 21, no. 6, pp. 880-6, Nov 2013.
 - [173] W. Truccolo *et al.*, "Single-neuron dynamics in human focal epilepsy," *Nature neuroscience*, vol. 14, no. 5, p. 635, 2011.
 - [174] F. E. A. El-Samie, T. N. Alotaiby, M. I. Khalid, S. A. Alshebeili, and S. A. Aldosari, "A Review of EEG and MEG Epileptic Spike Detection Algorithms," *IEEE Access*, vol. 6, pp. 60673-60688, 2018.
 - [175] M. Adjouadi *et al.*, "Detection of Interictal Spikes and Artifactual Data Through Orthogonal Transformations," vol. 22, no. 1, pp. 53-64, 2005.
 - [176] F. Fürbass *et al.*, "Automatic detection of rhythmic and periodic patterns in critical care EEG based on American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) standardized terminology," *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, vol. 45, no. 3, pp. 203-213, 2015.
 - [177] C. E. Stafstrom and L. Carmant, "Seizures and Epilepsy: An Overview for

- Neuroscientists," vol. 5, no. 6, June 1, 2015 %J Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2015.
- [178] F. Amor, S. Baillet, V. Navarro, C. Adam, J. Martinerie, and M. Le Van Quyen, "Cortical local and long-range synchronization interplay in human absence seizure initiation," *NeuroImage*, vol. 45, no. 3, pp. 950-962, 2009.
 - [179] A. Gorji, C. Mittag, P. Shahabi, T. Seidenbecher, and H. C. Pape, "Seizure-related activity of intralaminar thalamic neurons in a genetic model of absence epilepsy," (in eng), *Neurobiol Dis*, vol. 43, no. 1, pp. 266-74, Jul 2011.
 - [180] J. N. Acharya, A. J. Hani, P. D. Thirumala, and T. N. Tsuchida, "American Clinical Neurophysiology Society Guideline 3: A Proposal for Standard Montages to Be Used in Clinical EEG," (in eng), *J Clin Neurophysiol*, vol. 33, no. 4, pp. 312-6, Aug 2016.
 - [181] J. Birjandtalab, M. B. Pouyan, and M. Nourani, "Unsupervised eeg analysis for automated epileptic seizure detection," in *First International Workshop on Pattern Recognition*, vol. 10011, p. 100110M: International Society for Optics and Photonics, 2016.
 - [182] M. Z. Ahmad, A. M. Kamboh, S. Saleem, and A. A. Khan, "Mallat's Scattering Transform Based Anomaly Sensing for Detection of Seizures in Scalp EEG," *IEEE Access*, vol. 5, pp. 16919-16929, 2017.
 - [183] A. J. Gabor, "Seizure detection using a self-organizing neural network: validation and comparison with other detection strategies," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 107, no. 1, pp. 27-32, 1998.
 - [184] A. Varsavsky, I. Mareels, and M. Cook, *Epileptic seizures and the EEG: measurement, models, detection and prediction*. CRC Press, 2016.
 - [185] K. A. González Otárola, Y. Mikhaeil-Demo, E. M. Bachman, P. Balaguera, and S. Schuele, "Automated seizure detection accuracy for ambulatory EEG recordings," p. 10.1212/WNL.0000000000007237, 2019.
 - [186] K. Zeng, J. Yan, Y. Wang, A. Sik, G. Ouyang, and X. Li, "Automatic detection of absence seizures with compressive sensing EEG," *Neurocomputing*, vol. 171, pp. 497-502, 2016/01/01/ 2016.
 - [187] V. Sakkalis *et al.*, "Absence seizure epilepsy detection using linear and nonlinear EEG analysis methods," (in eng), *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2013, pp. 6333-6, 2013.
 - [188] A. Alkan, E. Koklukaya, and A. Subasi, "Automatic seizure detection in EEG using logistic regression and artificial neural network," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 148, no. 2, pp. 167-176, 2005/10/30/ 2005.
 - [189] A. Aarabi and B. He, "Seizure prediction in patients with focal hippocampal epilepsy," (in eng), *Clin Neurophysiol*, vol. 128, no. 7, pp. 1299-1307, Jul 2017.
 - [190] Freiburg Seizure Prediction Project, EEG Database [Online]. <http://epilepsy.uni-freiburg.de/freiburg-seizure-prediction-project/eeg-database>. (Προσπελάστηκε 13 Ιουνίου 2018).
 - [191] M. Le Van Quyen *et al.*, "Preictal state identification by synchronization changes in long-term intracranial EEG recordings," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 3, pp. 559-568, 2005/03/01/ 2005.
 - [192] M. Winterhalder *et al.*, "Spatio-temporal patient-individual assessment of synchronization changes for epileptic seizure prediction," *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, no. 11, pp. 2399-2413, 2006/11/01/ 2006.
 - [193] L. D. Iasemidis *et al.*, "Long-term prospective on-line real-time seizure prediction," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 3, pp. 532-544, 2005/03/01/ 2005.
 - [194] M. Bandarabadi, C. A. Teixeira, J. Rasekhi, and A. Dourado, "Epileptic seizure prediction using relative spectral power features," *Clinical Neurophysiology*, vol. 126, no. 2, pp. 237-248, 2015/02/01/ 2015.

- [195] T. Netoff, Y. Park, and K. Parhi, "Seizure prediction using cost-sensitive support vector machine," in *2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 3322-3325, 2009.
- [196] Y. Park, L. Luo, K. K. Parhi, and T. Netoff, "Seizure prediction with spectral power of EEG using cost-sensitive support vector machines," *Epilepsia*, vol. 52, no. 10, pp. 1761-1770, 2011.
- [197] K. Gadhoumi, J.-M. Lina, and J. Gotman, "Discriminating preictal and interictal states in patients with temporal lobe epilepsy using wavelet analysis of intracerebral EEG," *Clinical Neurophysiology*, vol. 123, no. 10, pp. 1906-1916, 2012/10/01/ 2012.
- [198] L. Wang *et al.*, "Temporal lobe seizure prediction based on a complex Gaussian wavelet," *Clinical Neurophysiology*, vol. 122, no. 4, pp. 656-663, 2011.
- [199] A. S. Zandi, R. Tafreshi, M. Javidan, and G. A. Dumont, "Predicting epileptic seizures in scalp EEG based on a variational Bayesian Gaussian mixture model of zero-crossing intervals," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 60, no. 5, pp. 1401-1413, 2013.
- [200] J. R. Williamson, D. W. Bliss, D. W. Browne, and J. T. Narayanan, "Seizure prediction using EEG spatiotemporal correlation structure," *Epilepsy & Behavior*, vol. 25, no. 2, pp. 230-238, 2012.
- [201] S. Min, B. Lee, and S. Yoon, "Deep learning in bioinformatics," (in eng), *Brief Bioinform*, vol. 18, no. 5, pp. 851-869, Sep 1 2017.
- [202] Y. Lecun, L. Bottou, Y. Bengio, and P. Haffner, "Gradient-based learning applied to document recognition," *Proceedings of the IEEE*, vol. 86, no. 11, pp. 2278-2324, 1998.
- [203] N. D. Truong, A. D. Nguyen, L. Kuhlmann, M. R. Bonyadi, J. Yang, and O. Kavehei, "A Generalised Seizure Prediction with Convolutional Neural Networks for Intracranial and Scalp Electroencephalogram Data Analysis," *arXiv preprint arXiv:1707.01976*, 2017.
- [204] H. Khan, L. Marcuse, M. Fields, K. Swann, and B. Yener, "Focal onset seizure prediction using convolutional networks," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2017.
- [205] P. Mirowski, D. Madhavan, Y. LeCun, and R. Kuzniecky, "Classification of patterns of EEG synchronization for seizure prediction," *Clinical Neurophysiology*, vol. 120, no. 11, pp. 1927-1940, 2009.
- [206] K. M. Tsiouris, V. C. Pezoulas, D. D. Koutsouris, M. Zervakis, and D. I. Fotiadis, "Discrimination of Preictal and Interictal Brain States from Long-Term EEG Data," in *2017 IEEE 30th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*, pp. 318-323, 2017.
- [207] K. M. Tsiouris, V. C. Pezoulas, M. Zervakis, S. Konitsiotis, D. D. Koutsouris, and D. I. Fotiadis, "A Long Short-Term Memory deep learning network for the prediction of epileptic seizures using EEG signals," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 99, pp. 24-37, 2018/08/01/ 2018.
- [208] T. N. Alotaiby, S. A. Alshebeili, T. Alshawhi, I. Ahmad, and F. E. A. El-Samie, "EEG seizure detection and prediction algorithms: a survey," *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, vol. 2014, no. 1, p. 183, 2014.
- [209] F. Mormann *et al.*, "On the predictability of epileptic seizures," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, no. 3, pp. 569-587, 2005.
- [210] S. G. Mallat, "A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 11, no. 7, pp. 674-693, 1989.
- [211] Y. LeCun, Y. Bengio, and G. Hinton, "Deep learning," *nature*, vol. 521, no. 7553, p. 436, 2015.
- [212] S. Hochreiter, "The vanishing gradient problem during learning recurrent neural nets and problem solutions," *Int. J. Uncertain. Fuzziness Knowl.-Based Syst.*, vol. 6, no. 2,

- pp. 107-116, 1998.
- [213] S. Hochreiter and J. Schmidhuber, "Long short-term memory," *Neural computation*, vol. 9, no. 8, pp. 1735-1780, 1997.
 - [214] R. G. Hefron, B. J. Borghetti, J. C. Christensen, and C. M. S. Kabban, "Deep long short-term memory structures model temporal dependencies improving cognitive workload estimation," *Pattern Recognition Letters*, vol. 94, pp. 96-104, 2017/07/15/ 2017.
 - [215] X. Glorot, A. Bordes, and Y. Bengio, "Deep sparse rectifier neural networks," in *Proceedings of the Fourteenth International Conference on Artificial Intelligence and Statistics*, pp. 315-323, 2011.
 - [216] P. Ramachandran, B. Zoph, and Q. V. Le, "Searching for activation functions," 2018.
 - [217] D. P. Kingma and J. Ba, "Adam: A method for stochastic optimization," *arXiv preprint arXiv:1412.6980*, 2014.
 - [218] F. Chollet, "Keras," ed, 2015.
 - [219] M. Abadi *et al.*, "Tensorflow: Large-scale machine learning on heterogeneous distributed systems," *arXiv preprint arXiv:1603.04467*, 2016.
 - [220] U. R. Acharya, S. L. Oh, Y. Hagiwara, J. H. Tan, and H. Adeli, "Deep convolutional neural network for the automated detection and diagnosis of seizure using EEG signals," *Computers in biology and medicine*, 2017.
 - [221] R. Hussein, H. Palangi, R. Ward, and Z. J. Wang, "Epileptic Seizure Detection: A Deep Learning Approach," *arXiv preprint arXiv:1803.09848*, 2018.
 - [222] I. Ullah, M. Hussain, E.-u.-H. Qazi, and H. Aboalsamh, "An Automated System for Epilepsy Detection using EEG Brain Signals based on Deep Learning Approach," *arXiv preprint arXiv:1801.05412*, 2018.
 - [223] J. R. Quinlan, *C4. 5: programs for machine learning*. Elsevier, 2014.
 - [224] W. W. Cohen, "Fast effective rule induction," in *Machine Learning Proceedings 1995*: Elsevier, pp. 115-123, 1995.
 - [225] I. Steinwart and A. Christmann, *Support vector machines*. Springer Science & Business Media, 2008.
 - [226] M. A. Hall, "Correlation-based feature selection for machine learning," *PhD Thesis*, 1999.
 - [227] M. Hall, E. Frank, G. Holmes, B. Pfahringer, P. Reutemann, and I. H. Witten, "The WEKA data mining software: an update," *ACM SIGKDD explorations newsletter*, vol. 11, no. 1, pp. 10-18, 2009.
 - [228] Z. Ni, A. C. Yuksel, X. Ni, M. I. Mandel, and L. Xie, "Confused or not Confused?: Disentangling Brain Activity from EEG Data Using Bidirectional LSTM Recurrent Neural Networks," presented at the Proceedings of the 8th ACM International Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics, Boston, Massachusetts, USA, 2017.
 - [229] S. Tripathi, S. Acharya, R. D. Sharma, S. Mittal, and S. Bhattacharya, "Using Deep and Convolutional Neural Networks for Accurate Emotion Classification on DEAP Dataset," in *AAAI*, pp. 4746-4752, 2017.
 - [230] M. M. Hasib, T. Nayak, and Y. Huang, "A hierarchical LSTM model with attention for modeling EEG non-stationarity for human decision prediction," in *2018 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, 2018, pp. 104-107.
 - [231] T. N. Alotaiby, S. A. Alshebeili, F. M. Alotaibi, and S. R. Alrshoud, "Epileptic Seizure Prediction Using CSP and LDA for Scalp EEG Signals," *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2017, p. 11, Art. no. 1240323, 2017.
 - [232] D. Cho, B. Min, J. Kim, and B. Lee, "EEG-Based Prediction of Epileptic Seizures Using Phase Synchronization Elicited from Noise-Assisted Multivariate Empirical Mode Decomposition," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 25, no. 8, pp. 1309-1318, 2017.

- [233] Z. Zhang and K. K. Parhi, "Low-Complexity Seizure Prediction From iEEG/sEEG Using Spectral Power and Ratios of Spectral Power," *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 10, no. 3, pp. 693-706, 2016.
- [234] M. H. Myers, A. Padmanabha, G. Hossain, A. L. de Jongh Curry, and C. D. Blaha, "Seizure Prediction and Detection via Phase and Amplitude Lock Values," *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 10, p. 80, 2016.
- [235] H. Chu, C. K. Chung, W. Jeong, and K.-H. Cho, "Predicting epileptic seizures from scalp EEG based on attractor state analysis," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 143, pp. 75-87, 2017/05/01/ 2017.
- [236] K. M. Tsiouris *et al.*, "PD_Manager: an mHealth platform for Parkinson's disease patient management," *Healthcare Technology Letters*, vol. 4, no. 3, pp. 102-108, 2017.
- [237] R. R. Shamir, T. Dolber, A. M. Noecker, B. L. Walter, and C. C. McIntyre, "Machine Learning Approach to Optimizing Combined Stimulation and Medication Therapies for Parkinson's Disease," (in eng), *Brain Stimul*, vol. 8, no. 6, pp. 1025-32, Nov-Dec 2015.
- [238] M. Ahmed, J. Westin, D. Nyholm, M. Dougherty, and T. Groth, "A fuzzy rule-based decision support system for Duodopa treatment in Parkinson," in *23rd annual workshop of the Swedish Artificial Intelligence Society, Umeå, May, 2006*, 2006.
- [239] P. Drotár, J. Mekyska, I. Rektorová, L. Masarová, Z. Smékal, and M. Faundez-Zanuy, "Decision Support Framework for Parkinson's Disease Based on Novel Handwriting Markers," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 23, no. 3, pp. 508-516, 2015.
- [240] O. Tucha *et al.*, "Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease," *Journal of Neural Transmission*, journal article vol. 113, no. 5, pp. 609-623, May 01 2006.
- [241] S. Rosenblum, M. Samuel, S. Zlotnik, I. Erikh, and I. Schlesinger, "Handwriting as an objective tool for Parkinson's disease diagnosis," *Journal of Neurology*, journal article vol. 260, no. 9, pp. 2357-2361, September 01 2013.
- [242] A. Tsanas, M. A. Little, P. E. McSharry, and L. O. Ramig, "Nonlinear speech analysis algorithms mapped to a standard metric achieve clinically useful quantification of average Parkinson's disease symptom severity," *Journal of The Royal Society Interface*, 2010.
- [243] B. K. Scanlon, H. L. Katzen, B. E. Levin, C. Singer, and S. Papapetropoulos, "A formula for the conversion of UPDRS-III scores to Hoehn and Yahr stage," (in eng), *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 14, no. 4, pp. 379-80, 2008.
- [244] B. K. Scanlon *et al.*, "A revised formula for the conversion of UPDRS-III scores to Hoehn and Yahr stage," *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 16, no. 2, pp. 151-152, 2010.
- [245] K. M. Tsiouris *et al.*, "Mining motor symptoms UPDRS data of Parkinson's disease patients for the development of Hoehn and Yahr estimation decision support system," in *2017 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, pp. 445-448, 2017.
- [246] R. Kohavi and G. H. John, "Wrappers for feature subset selection," *Artificial intelligence*, vol. 97, no. 1-2, pp. 273-324, 1997.
- [247] J. R. Quinlan, *C4.5: programs for machine learning*. Morgan Kaufmann Publishers Inc., p. 302, 1993.
- [248] M. A. Hely, W. G. Reid, M. A. Adena, G. M. Halliday, and J. G. Morris, "The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years," (in eng), *Mov Disord*, vol. 23, no. 6, pp. 837-44, Apr 30 2008.
- [249] D. Aarsland, K. Andersen, J. P. Larsen, and A. Lolk, "Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease: An 8-Year Prospective Study," *Archives of Neurology*, vol. 60, no. 3, pp. 387-392, 2003.
- [250] S. M. Fereshtehnejad, S. R. Romenets, J. B. Anang, V. Latreille, J. F. Gagnon, and R. B.

- Postuma, "New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes," (in eng), *JAMA Neurol*, vol. 72, no. 8, pp. 863-73, Aug 2015.
- [251] F. Nabli, S. Ben Sassi, R. Amouri, J. E. Duda, M. J. Farrer, and F. Hentati, "Motor phenotype of LRRK2-associated Parkinson's disease: a Tunisian longitudinal study," (in eng), *Mov Disord*, vol. 30, no. 2, pp. 253-8, Feb 2015.
- [252] M. Y. Davis *et al.*, "Association of GBA Mutations and the E326K Polymorphism With Motor and Cognitive Progression in Parkinson Disease," (in eng), *JAMA Neurol*, vol. 73, no. 10, pp. 1217-1224, Oct 1 2016.
- [253] J. R. Roede *et al.*, "Serum metabolomics of slow vs. rapid motor progression Parkinson's disease: a pilot study," (in eng), *PLoS One*, vol. 8, no. 10, p. e77629, 2013.
- [254] P. A. LeWitt, J. Li, M. Lu, L. Guo, and P. Auinger, "Metabolomic biomarkers as strong correlates of Parkinson disease progression," (in eng), *Neurology*, vol. 88, no. 9, pp. 862-869, Feb 28 2017.
- [255] P. Hobson and J. Meara, "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort," (in eng), *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 30, no. 10, pp. 1048-55, Oct 2015.
- [256] K. F. Pedersen, J. P. Larsen, O. B. Tysnes, and G. Alves, "Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study," (in eng), *JAMA Neurol*, vol. 70, no. 5, pp. 580-6, May 2013.
- [257] K. F. Pedersen, J. P. Larsen, O. B. Tysnes, and G. Alves, "Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study," (in eng), *Neurology*, vol. 88, no. 8, pp. 767-774, Feb 21 2017.
- [258] A. Schrag, U. F. Siddiqui, Z. Anastasiou, D. Weintraub, and J. M. Schott, "Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study," (in eng), *Lancet Neurol*, vol. 16, no. 1, pp. 66-75, Jan 2017.
- [259] K. Zhu, J. J. van Hilten, and J. Marinus, "Associated and predictive factors of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease," *Journal of Neurology*, journal article vol. 263, no. 6, pp. 1215-1225, June 01 2016.
- [260] R. B. Postuma *et al.*, "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease," (in eng), *Mov Disord*, vol. 30, no. 12, pp. 1591-601, Oct 2015.
- [261] D. J. M. McGhee, P. L. Royle, P. A. Thompson, D. E. Wright, J. P. Zajicek, and C. E. Counsell, "A systematic review of biomarkers for disease progression in Parkinson's disease," *BMC Neurology*, vol. 13, no. 1, p. 35, 2013/04/12 2013.
- [262] G. D. Vavougiou, T. Doskas, C. Kormas, K. A. Krogfelt, S. G. Zarogiannis, and L. Stefanis, "Identification of a prospective early motor progression cluster of Parkinson's disease: Data from the PPMI study," (in eng), *J Neurol Sci*, vol. 387, pp. 103-108, Apr 15 2018.
- [263] L. W. Ferguson, M. L. Rajput, N. Muhajarine, S. M. Shah, and A. Rajput, "Clinical features at first visit and rapid disease progression in Parkinson's disease," *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 14, no. 5, pp. 431-435, 2008.
- [264] G. Alves, T. Wentzel-Larsen, D. Aarsland, and J. P. Larsen, "Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease," *A population-based study*, vol. 65, no. 9, pp. 1436-1441, 2005.
- [265] J. C. Latourelle *et al.*, "Large-scale identification of clinical and genetic predictors of motor progression in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal cohort study and validation," *The Lancet Neurology*, vol. 16, no. 11, pp. 908-916, 2017/11/01/ 2017.
- [266] S. J. G. Lewis, T. Foltynie, A. D. Blackwell, T. W. Robbins, A. M. Owen, and R. A. Barker, "Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach," vol. 76, no. 3, pp. 343-348, 2005.

- [267] S. Iddi *et al.*, "Estimating the Evolution of Disease in the Parkinson's Progression Markers Initiative," *Neurodegenerative Diseases*, vol. 18, no. 4, pp. 173-190, 2018.
- [268] S. A. Parashos *et al.*, "Measuring disease progression in early Parkinson disease: the National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience," *JAMA neurology*, vol. 71, no. 6, pp. 710-716, 2014.
- [269] S. Greffard *et al.*, "Motor Score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a Good Predictor of Lewy Body–Associated Neuronal Loss in the Substantia Nigra," *Archives of Neurology*, vol. 63, no. 4, pp. 584-588, 2006.
- [270] C. S. Venuto, N. B. Potter, E. R. Dorsey, and K. Kieburtz, "A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials," (in eng), *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 31, no. 7, pp. 947-956, 2016/07// 2016.
- [271] K. M. Tsiouris, S. Konitsiotis, D. D. Koutsouris, and D. I. Fotiadis, "Prognostic factors of Rapid symptoms progression in patients with newly diagnosed parkinson's disease," *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 103, p. 101807, 2020/03/01/ 2020.
- [272] Z. S. Nasreddine *et al.*, "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment," *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 53, no. 4, pp. 695-699, 2005.
- [273] M. W. Johns, "A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale," *Sleep*, vol. 14, no. 6, pp. 540-545, 1991.
- [274] K. Stiasny-Kolster, G. Mayer, S. Schäfer, J. C. Möller, M. Heinzel-Gutenbrunner, and W. H. Oertel, "The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument," *Movement disorders*, vol. 22, no. 16, pp. 2386-2393, 2007.
- [275] M. Visser, J. Marinus, A. M. Stiggelbout, and J. J. Van Hilten, "Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT," (in eng), *Mov Disord*, vol. 19, no. 11, pp. 1306-12, Nov 2004.
- [276] R. S. Schwab and A. C. England, "Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease," in *Third symposium on Parkinson's disease*, pp. 152-157: E&S Livingstone, 1969.
- [277] R. A. Washburn, K. W. Smith, A. M. Jette, and C. A. Janney, "The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation," (in eng), *J Clin Epidemiol*, vol. 46, no. 2, pp. 153-62, Feb 1993.
- [278] A. L. Benton, N. R. Varney, and K. d. Hamsher, "Visuospatial Judgment: A Clinical Test," *Archives of Neurology*, vol. 35, no. 6, pp. 364-367, 1978.
- [279] J. A. Yesavage and J. I. Sheikh, "Geriatric Depression Scale (GDS): Recent Evidence and Development of a Shorter Version," *Clinical Gerontologist*, vol. 5, no. 1-2, pp. 165-173, 1986/11/18 1986.
- [280] D. Schretlen, L. Groninger, and J. Brandt, "Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability AU - Benedict, Ralph H.B," *The Clinical Neuropsychologist*, vol. 12, no. 1, pp. 43-55, 1998/02/01 1998.
- [281] D. Wechsler, *Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS—IV)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2008.
- [282] D. Weintraub *et al.*, "Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease," (in eng), *Mov Disord*, vol. 24, no. 10, pp. 1461-7, Jul 30 2009.
- [283] O. Spreen, A. L. Benton, and U. o. V. N. Laboratory, *Neurosensory Center Comprehensive Examination for Aphasia (NCCEA), 1977 Revision: Manual of Instructions*. Neuropsychology Laboratory, University of Victoria, 1977.
- [284] C. D. Spielberger, "State-Trait anxiety inventory," *The Corsini encyclopedia of psychology*, pp. 1-1, 2010.
- [285] A. Smith, *Symbol digit modalities test*. Western Psychological Services Los Angeles, CA,

- 1982.
- [286] R. L. Doty, P. Shaman, and M. Dann, "Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function," *Physiology & behavior*, vol. 32, no. 3, pp. 489-502, 1984.
 - [287] P. Reutemann. (2016, 21/10/2018). *python-weka-wrapper3*.
 - [288] B. Mollenhauer *et al.*, "Baseline predictors for progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa)," vol. 34, no. 1, pp. 67-77, 2019.
 - [289] J. Jankovic and A. S. Kapadia, "Functional Decline in Parkinson Disease," *Archives of Neurology*, vol. 58, no. 10, pp. 1611-1615, 2001.
 - [290] E. D. Louis, M. X. Tang, L. Cote, B. Alfaro, H. Mejia, and K. Marder, "Progression of parkinsonian signs in parkinson disease," *Archives of Neurology*, vol. 56, no. 3, pp. 334-337, 1999.
 - [291] T. Simuni *et al.*, "Baseline prevalence and longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson's disease: the PPMI cohort," vol. 89, no. 1, pp. 78-88, 2018.
 - [292] I. D. Dinov *et al.*, "Predictive Big Data Analytics: A Study of Parkinson's Disease Using Large, Complex, Heterogeneous, Incongruent, Multi-Source and Incomplete Observations," *PLOS ONE*, vol. 11, no. 8, p. e0157077, 2016.
 - [293] N. Ishigami *et al.*, "Cerebrospinal fluid proteomic patterns discriminate Parkinson's disease and multiple system atrophy," vol. 27, no. 7, pp. 851-857, 2012.
 - [294] G. Singh and L. Samavedham, "Algorithm for image-based biomarker detection for differential diagnosis of Parkinson's disease," *IFAC-PapersOnLine*, vol. 48, no. 8, pp. 918-923, 2015/01/01/ 2015.
 - [295] F. Wahid, R. K. Begg, C. J. Hass, S. Halgamuge, and D. C. Ackland, "Classification of Parkinson's Disease Gait Using Spatial-Temporal Gait Features," *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 19, no. 6, pp. 1794-1802, 2015.
 - [296] G. Garraux *et al.*, "Multiclass classification of FDG PET scans for the distinction between Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes," *NeuroImage: Clinical*, vol. 2, pp. 883-893, 2013/01/01/ 2013.
 - [297] T. J. Hirschauer, H. Adeli, and J. A. Buford, "Computer-Aided Diagnosis of Parkinson's Disease Using Enhanced Probabilistic Neural Network," *Journal of Medical Systems*, vol. 39, no. 11, p. 179, 2015/09/29 2015.
 - [298] H. Hazan, D. Hilu, L. Manevitz, L. O. Ramig, and S. Sapir, "Early diagnosis of Parkinson's disease via machine learning on speech data," in *2012 IEEE 27th Convention of Electrical and Electronics Engineers in Israel*, pp. 1-4, 2012.
 - [299] K. M. Tsiouris *et al.*, "Predicting rapid progression of Parkinson's Disease at baseline patients evaluation," in *2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 3898-3901, 2017.
 - [300] F. Faghri *et al.*, "Predicting onset, progression, and clinical subtypes of Parkinson disease using machine learning," p. 338913, 2018.
 - [301] K. M. Tsiouris, S. Konitsiotis, D. D. Koutsouris, and D. I. Fotiadis, "A Risk Stratification Model for Early Cognitive Impairment After Diagnosis of Parkinson's Disease," Cham, pp. 653-660: Springer International Publishing, 2020.
 - [302] M. Emre *et al.*, "Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease," vol. 22, no. 12, pp. 1689-1707, 2007.
 - [303] B. Dubois *et al.*, "Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the movement disorder society task force," vol. 22, no. 16, pp. 2314-2324, 2007.
 - [304] Y. Freund and R. E. Schapire, "Experiments with a new boosting algorithm," in *icml*, vol. 96, pp. 148-156: Citeseer, 1996.

- [305] P. A. Kempster, S. S. O'Sullivan, J. L. Holton, T. Revesz, and A. J. Lees, "Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study," (in eng), *Brain*, vol. 133, no. Pt 6, pp. 1755-62, Jun 2010.
- [306] G. Reinoso, J. C. Allen, W.-L. Au, S.-H. Seah, K.-Y. Tay, and L. C. S. Tan, "Clinical evolution of Parkinson's disease and prognostic factors affecting motor progression: 9-year follow-up study," *European Journal of Neurology*, vol. 22, no. 3, pp. 457-463, 2015.
- [307] B. Post, M. P. Merkus, R. J. de Haan, and J. D. Speelman, "Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: A systematic review," *Movement Disorders*, vol. 22, no. 13, pp. 1839-1851, 2007.
- [308] D. C. Velseboer *et al.*, "Prognostic factors of motor impairment, disability, and quality of life in newly diagnosed PD," *Neurology*, vol. 80, no. 7, pp. 627-633, 2013.
- [309] M. T. M. Hu *et al.*, "Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort," vol. 29, no. 3, pp. 351-359, 2014.
- [310] L. P. Oosterveld *et al.*, "Prognostic factors for early mortality in Parkinson's disease," *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 21, no. 3, pp. 226-230, 2015/03/01/ 2015.
- [311] S. A. Parashos, D. M. Maraganore, P. C. O'Brien, and W. A. Rocca, "Medical services utilization and prognosis in Parkinson disease: a population-based study," (in eng), *Mayo Clin Proc*, vol. 77, no. 9, pp. 918-25, Sep 2002.
- [312] C. H. Williams-Gray, T. Foltynie, C. E. G. Brayne, T. W. Robbins, and R. A. Barker, "Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort," *Brain*, vol. 130, no. 7, pp. 1787-1798, 2007.
- [313] J. B. Anang, T. Nomura, S. R. Romenets, K. Nakashima, J. F. Gagnon, and R. B. Postuma, "Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study," (in eng), *J Parkinsons Dis*, vol. 7, no. 1, pp. 159-162, 2017.
- [314] M. Picillo *et al.*, "The PRIAMO study: urinary dysfunction as a marker of disease progression in early Parkinson's disease," *European Journal of Neurology*, vol. 24, no. 6, pp. 788-795, 2017.
- [315] A. Damian *et al.*, "Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease," *Parkinsonism & related disorders*, vol. 18, no. 10, pp. 1089-1093, 2012.
- [316] C. Magerkurth, R. Schnitzer, and S. Braune, "Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life," *Clinical Autonomic Research*, journal article vol. 15, no. 2, pp. 76-82, April 01 2005.
- [317] S. Cavaco *et al.*, "Abnormal Olfaction in Parkinson's Disease Is Related to Faster Disease Progression," (in eng), *Behav Neurol*, vol. 2015, p. 976589, 2015.
- [318] T. Baba *et al.*, "Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study," *Brain*, vol. 135, no. 1, pp. 161-169, 2012.
- [319] M. E. Fullard *et al.*, "Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease," (in eng), *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 25, pp. 45-51, Apr 2016.
- [320] N. I. Bohnen and M. T. M. Hu, "Sleep Disturbance as Potential Risk and Progression Factor for Parkinson's Disease," (in eng), *Journal of Parkinson's disease*, vol. 9, no. 3, pp. 603-614, 2019.
- [321] A. Duarte Folle, K. C. Paul, J. M. Bronstein, A. M. Keener, and B. Ritz, "Clinical progression in Parkinson's disease with features of REM sleep behavior disorder: A population-based longitudinal study," (in eng), *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 62, pp. 105-111, May 2019.
- [322] G. Pagano, R. De Micco, T. Yousaf, H. Wilson, A. Chandra, and M. Politis, "REM behavior disorder predicts motor progression and cognitive decline in Parkinson disease," *Neurology*, vol. 91, no. 10, pp. e894-e905, 2018.

- [323] Y. E. Kim and B. S. Jeon, "Clinical implication of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease," *Journal of Parkinson's disease*, vol. 4, no. 2, pp. 237-244, 2014.
- [324] R. B. Postuma *et al.*, "Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: A prospective study," vol. 27, no. 6, pp. 720-726, 2012.
- [325] A. Gison, V. Dall'Armi, V. Donati, F. Rizza, and S. Giaquinto, "Dispositional optimism, depression, disability and quality of life in Parkinson's disease," *Functional neurology*, vol. 29, no. 2, pp. 113-119, 2014.
- [326] S. Rutten *et al.*, "Anxiety in Parkinson's disease: Symptom dimensions and overlap with depression and autonomic failure," *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 21, no. 3, pp. 189-193, 2015/03/01/ 2015.
- [327] T. Yamanishi *et al.*, "Anxiety and Depression in Patients with Parkinson's Disease," *Internal Medicine*, vol. 52, no. 5, pp. 539-545, 2013.
- [328] A. Hiller, J. Quinn, and P. Schmidt, "Does Psychological Stress Affect the Progression of Parkinson's Disease (N5.002)," *Neurology*, vol. 88, no. 16 Supplement, p. N5.002, 2017.
- [329] K. A. E. Martens, J. M. Hall, M. Gilat, M. J. Georgiades, C. C. Walton, and S. J. G. Lewis, "Anxiety is associated with freezing of gait and attentional set-shifting in Parkinson's disease: A new perspective for early intervention," *Gait & Posture*, vol. 49, pp. 431-436, 2016/09/01/ 2016.
- [330] N. N. W. Dissanayaka *et al.*, "Disease-specific anxiety symptomatology in Parkinson's disease," *International Psychogeriatrics*, vol. 28, no. 7, pp. 1153-1163, 2016.
- [331] S.-M. Fereshtehnejad, Y. Zeighami, A. Dagher, and R. B. Postuma, "Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression," *Brain*, vol. 140, no. 7, pp. 1959-1976, 2017.
- [332] L. C. Silbert and J. Kaye, "Neuroimaging and Cognition in Parkinson's Disease Dementia," vol. 20, no. 3, pp. 646-653, 2010.
- [333] D. Weintraub *et al.*, "Striatal Dopamine Transporter Imaging Correlates with Anxiety and Depression Symptoms in Parkinson's Disease," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 46, no. 2, pp. 227-232, February 1, 2005.
- [334] S. Boucetta, A. Salimi, M. Dadar, B. E. Jones, D. L. Collins, and T. T. Dang-Vu, "Structural Brain Alterations Associated with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease," *Scientific Reports*, Article vol. 6, p. 26782, 06/01/online 2016.
- [335] M. Cai, Z. Liu, W. Li, Y. Wang, and a. xie, "Association between rs823128 polymorphism and the risk of Parkinson's disease: A meta-analysis," *Neuroscience Letters*, vol. 665, pp. 110-116, 2018/02/05/ 2018.
- [336] L. Ibanez *et al.*, "Parkinson disease polygenic risk score is associated with Parkinson disease status and age at onset but not with alpha-synuclein cerebrospinal fluid levels," *BMC Neurology*, vol. 17, no. 1, p. 198, 2017/11/15 2017.
- [337] J. Webb and A. A. Willette, "Aging modifies the effect of GCH1 RS11158026 on DAT uptake and Parkinson's disease clinical severity," *Neurobiology of Aging*, vol. 50, pp. 39-46, 2017/02/01/ 2017.
- [338] H. Iwaki *et al.*, "Genetic risk of Parkinson disease and progression," *An analysis of 13 longitudinal cohorts*, vol. 5, no. 4, p. e348, 2019.
- [339] G. T. Kannarkat, J. M. Boss, and M. G. Tansey, "The role of innate and adaptive immunity in Parkinson's disease," (in eng), *J Parkinsons Dis*, vol. 3, no. 4, pp. 493-514, 2013.
- [340] T. Umehara, H. Oka, A. Nakahara, H. Matsuno, and H. Murakami, "Differential leukocyte count is associated with clinical phenotype in Parkinson's disease," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 409, p. 116638, 2020/02/15/ 2020.
- [341] M. J. Firbank *et al.*, "Cerebral glucose metabolism and cognition in newly diagnosed

- Parkinson's disease: ICICLE-PD study," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 88, no. 4, pp. 310-316, 2017.
- [342] M. D. Latt, S. R. Lord, J. G. L. Morris, and V. S. C. Fung, "Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease," *Movement Disorders*, vol. 24, no. 9, pp. 1280-1289, 2009.
 - [343] G. K. Kerr, C. J. Worringham, M. H. Cole, P. F. Lacherez, J. M. Wood, and P. A. Silburn, "Predictors of future falls in Parkinson disease," *Neurology*, vol. 75, no. 2, pp. 116-124, 2010.
 - [344] M. B. Harrison *et al.*, "UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression," *Movement Disorders*, vol. 24, no. 2, pp. 224-230, 2009.
 - [345] K. M. Tsiouris, D. Gatsios, G. Rigas, S. Konitsiotis, A. Antonini, and D. I. Fotiadis, "A decision support system based on rapid progression rules to enhance baseline evaluation of Parkinson's disease patients," in *2018 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, pp. 329-332, 2018.

Δημοσιεύσεις συγγραφέα

Σε διεθνή περιοδικά:

- [1] **Tsiouris, K. M.**, Konitsiotis, S., Koutsouris, D. D., and Fotiadis, D. I., “Prognostic Factors of Rapid Symptoms Progression in Patients with Newly Diagnosed Parkinson’s Disease”, *Artificial Intelligence in Medicine*, 103, 101807, 2020. DOI: 10.1016/j.artmed.2020.101807.
- [2] **Tsiouris, K. M.**, Gatsios, D., Tsakanikas, V., Pardalis, A. A., Kouris, I., Androutsou, T., Tarousi, M., Vujnovic Sedlar, N., Somarakis, I., Mostajeran, F., Filipovic, N., Akker, H. O. D., Koutsouris, D. D., and Fotiadis, D. I., “Designing Interoperable Telehealth Platforms: Bridging IoT Devices with Cloud Infrastructures”, *Enterprise Information Systems*, Special Issue Interoperability Enablers for Cyber-Physical Enterprise Systems, Submitted, Under Review.
- [3] **Tsiouris, K. M.**, Pezoulas, V. C., Zervakis, M., Konitsiotis, S., Koutsouris, D. D., and Fotiadis, D. I., “A Long Short-Term Memory deep learning network for the prediction of epileptic seizures using EEG signals”, *Computers in Biology and Medicine*, 99, pp. 24-37, 2018. DOI: 10.1016/j.combiomed.2018.05.019.
- [4] Bohanec, M., Miljković, D., Valmarska, A., Mileva Boshkoska, B., Gasparoli, E., Gentile, G., Koutsikos, K., Marcante, A., Antonini, A., Gatsios, D., Rigas, G., Fotiadis, D. I., **Tsiouris, K. M.**, and Konitsiotis, S., “A decision support system for Parkinson disease management: expert models for suggesting medication change”, *Journal of Decision Systems*, 27, pp. 164-172, 2018. DOI: 10.1080/12460125.2018.1469320.
- [5] **Tsiouris, K. M.**, Markoula, S., Konitsiotis, S., Koutsouris, D. D., and Fotiadis, D. I., “A robust unsupervised epileptic seizure detection methodology to accelerate large EEG database evaluation”, *Biomedical Signal Processing and Control*, 40, pp. 275-285, 2018. DOI: 10.1016/j.bspc.2017.09.029.
- [6] **Tsiouris, K. M.**, Gatsios, D., Rigas, G., Miljkovic, D., Seljak, B. K., Bohanec, M., Arredondo, M. T., Antonini, A., Konitsiotis, S., Koutsouris, D. D., and Fotiadis, D. I., “PD-Manager: An mHealth platform for Parkinson's disease patient management”, *Healthcare Technology Letters*, 4 (3), pp. 102-108, 2017. DOI: 10.1049/htl.2017.0007.

Σε διεθνή συνέδρια:

- [1] **Tsiouris K. M.**, Konitsiotis S., Koutsouris D.D., Fotiadis D.I., “Automatic Absence Seizures Detection in EEG signals: An Unsupervised Module”, *2020 42th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, July 20-24, Montréal, Québec, Canada, 2020, Submitted, Under Review.
- [2] **Tsiouris K. M.**, Konitsiotis S., Koutsouris D.D., Fotiadis D.I., “A Risk Stratification Model for Early Cognitive Impairment After Diagnosis of Parkinson’s Disease”, *XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – MEDICON 2019*. IFMBE Proceedings, vol. 76. Springer, Cham, pp. 653-660, 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-31635-8_78.

- [3] Gatsios D., Bamliou, D. E., Costafreda, S., Georga, E. I., Kourou, K. K., Exarchos, T. P., **Tsiouris, K. M.**, and Fotiadis, D. I., "Empowering Community Dwelling Older Citizens to Improve Their Balance with a Novel Technology Platform", *XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – MEDICON 2019*. IFMBE Proceedings, vol. 76. Springer, Cham, pp. 983-988, 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-31635-8_120
- [4] **Tsiouris, K. M.**, Konitsiotis, S., Koutsouris D. D., and Fotiadis, D. I., "Unsupervised Seizure Detection based on Rhythmical Activity and Spike Detection in EEG Signals," *2019 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, Chicago, IL, USA, pp. 1-4, 2019. Doi: 10.1109/BHI.2019.8834644.
- [5] Gatsios, D., **Tsiouris K. M.**, Fotiadis, D. I., Kikidis, D., Bibas, A., Nikitas, Ch., Bamliou, D. E., Luxon, L., Maurer, Ch., Wuyts, F. L., Celis, L., Maes, L., and Exarchos, Th., "When vestibular rehabilitation can assist: findings with use of data mining," *2019 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, Chicago, IL, USA, pp. 1-4, 2019. Doi: 10.1109/BHI.2019.8834471.
- [6] **Tsiouris, K. M.**, Konitsiotis, S., Markoula, S., Koutsouris, D. D., and Fotiadis, D. I., "An Unsupervised Methodology for the Detection of Epileptic Seizures Using EEG Signals: A Multi-Dataset Evaluation," *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Honolulu, HI, 2018, pp. 3390-3393. Doi: 10.1109/EMBC.2018.8513079.
- [7] **Tsiouris, K. M.**, Konitsiotis, S., Markoula, S., Rigas, G., Koutsouris D. D., and Fotiadis, D. I., "Unsupervised detection of epileptic seizures from EEG signals: A channel-specific analysis of long-term recordings", *2018 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, Las Vegas, NV, pp. 92-95, 2018. DOI: 10.1109/BHI.2018.8333377.
- [8] **Tsiouris, K. M.**, Gatsios, D., Rigas, G., Konitsiotis, S., Antonini, A., and Fotiadis, D. I., "A decision support system based on rapid progression rules to enhance baseline evaluation of Parkinson's disease patients", *2018 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, Las Vegas, NV, pp. 329-332, 2018. DOI: 10.1109/BHI.2018.8333435.
- [9] **Tsiouris, K. M.**, Pezoulas, V. C., Koutsouris, D. D., Zervakis, M., and Fotiadis, D. I., "Discrimination of Preictal and Interictal Brain States from Long-Term EEG Data", *Proceedings - IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*, 2017-June, art. no. 8104210, pp. 318-323, 2017. DOI: 10.1109/CBMS.2017.33.
- [10] **Tsiouris, K. M.**, Rigas, G., Gatsios, D., Antonini, A., Konitsiotis, S., Koutsouris, D. D., and Fotiadis, D. I., "Predicting rapid progression of Parkinson's Disease at baseline patients evaluation", *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, art. no. 8037708, pp. 3898-3901, 2017. DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037708.
- [11] **Tsiouris, K. M.**, Rigas, G., Antonini, A., Gatsios, D., Konitsiotis, S., Koutsouris, D. D., and Fotiadis, D. I., "Mining motor symptoms UPDRS data of Parkinson's disease patients for the development of Hoehn and Yahr estimation decision support system", *2017 IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics, BHI 2017*, art. no. 7897301, pp. 445-448, 2017. DOI:

10.1109/BHI.2017.7897301.

- [12] Protopappas, V., **Tsiouris, K. M.**, Chondrogiorgi, M., Tsironis, C., Konitsiotis, S., and Fotiadis, D. I., “ALZCARE: An information system for screening, management and tracking of demented patients”, *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 2016-October, art. no. 7591939, pp. 5364-5367, 2016. DOI: 10.1109/EMBC.2016.7591939.
- [13] **Tsiouris, K. M.**, Konitsiotis, S., Markoula, S., Koutsouris, D. D., and Fotiadis, D. I., “Unsupervised Epileptic Seizure Detection Using Wavelets”, 7th Conference on Biomechanics, of the Hellenic Society of Biomechanics (HSB), Athens, Greece, 24-26/06/2016.
- [14] **Tsiouris, K. M.**, Konitsiotis, S., Markoula, S., Koutsouris, D. D., Sakellarios, A. I., and Fotiadis, D. I., “An unsupervised methodology for the detection of epileptic seizures in long-term EEG signals”, *2015 IEEE 15th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering, BIBE 2015*, art. no. 7367698, 2015. DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367698.
- [15] Papadopoulos, A. N., **Tsiouris, K. M.**, Pappas, I. G., Zervakis, M., Koutsouris, D. D., Exarchos, T. P., and Fotiadis, D. I., “Design and implementation of processes for the primary care in the healthcare system of Greece”, *2015 IEEE 15th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering, BIBE 2015*, art. no. 7367717, 2015. DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367717.
- [16] Dimitrakopoulos, G., Seitanidis, I., Psarras, A., **Tsiouris, K. M.**, Matthaiakis, P., and Cortadella, J., “*Hardware Primitives for the Synthesis of Multithreaded Elastic Systems*”, *Design, Automation & Test in Europe 2014 (DATE 2014)*, Dresden, Germany, pp. 24-28, 2014.

Σε κεφάλαια βιβλίων:

- [1] **Tsiouris, K. M.**, Tzallas, A. T., Markoula, S., Koutsouris, D., Konitsiotis, S., and Fotiadis, D. I., “A review of automated methodologies for the detection of epileptic episodes using Long-Term EEG Signals”, *Handbook of Research on Trends in the Diagnosis and Treatment of Chronic Conditions*, pp. 231-261, 2015. DOI: 10.4018/978-1-4666-8828-5.ch011.

Σύντομο βιογραφικό σημείωμα συγγραφέα

Ο Κωνσταντίνος Τσιούρης είναι απόφοιτος του τμήματος Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών (ΗΜΜΥ) του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης (Οκτώβριος 2013). Από το ακαδημαϊκό έτος 2014-15 είναι υποψήφιος διδάκτορας του εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας της Σχολής ΗΜΜΥ του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Τα ερευνητικά του ενδιαφέροντα καλύπτουν τους τομείς της ανάλυσης ιατρικών σημάτων, της ψηφιακής επεξεργασίας σήματος, εστιάζοντας στην ανάλυση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ) με σκοπό τη διάγνωση και πρόγνωση επιληπτικών επεισοδίων. Επίσης, ειδικεύεται στην ανάλυση μεγάλων συνόλων ιατρικών δεδομένων με σκοπό την ανάπτυξη συστημάτων που υποστηρίζουν την αξιολόγηση ασθενών και την εξαγωγή παραγόντων που επηρεάζουν την τρέχουσα κατάσταση των ασθενών αλλά και μπορούν να καθορίσουν τη μελλοντική πορεία εξέλιξής της. Από το 2013 είναι επίσης μέλος της Μονάδας Ιατρικής Τεχνολογίας και Ευφύων Πληροφοριακών Συστημάτων του τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής του διατριβής έχει εργαστεί σε μεγάλο αριθμό ευρωπαϊκών και εθνικών ερευνητικών προγραμμάτων.